



**HAL**  
open science

# Présentations cliniques à la phase aiguë de la COVID-19 : suivi d'une cohorte de patients adultes en soins primaires à 1 mois des premiers symptômes

Fiona Belabbas, Sadia Bouaouli

## ► To cite this version:

Fiona Belabbas, Sadia Bouaouli. Présentations cliniques à la phase aiguë de la COVID-19 : suivi d'une cohorte de patients adultes en soins primaires à 1 mois des premiers symptômes. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03824554

**HAL Id: dumas-03824554**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03824554>**

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

**PRÉSENTATIONS CLINIQUES À LA PHASE AIGUË DE LA COVID-19 :  
SUIVI D'UNE COHORTE DE PATIENTS ADULTES EN SOINS PRIMAIRES  
À 1 MOIS DES PREMIERS  
SYMPTÔMES**

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

Par Mme Fiona BELABBAS

*[Données à caractère personnel]*

Et Mme Sadia BOUAOULI

*[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 :

Mme le Dr Claire SORS (directrice de thèse)

M. le Dr Yoann GABOREAU

*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.*

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY 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	BÉTRY 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
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	Épidémiologie, 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 émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
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	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	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
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
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
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	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOU Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉTOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAÎTRE 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
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	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

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES 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	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU 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 émérite	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 VÉRICOURT 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

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, 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	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	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

<b>PU-PH</b>	Professeur des universités - Praticien hospitalier
<b>MCU-PH</b>	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
<b>PU-PH émérite*</b>	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
<b>MCU-PH émérite*</b>	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
<b>PU-MG</b>	Professeur des universités de médecine générale
<b>MCU-MG</b>	Maître de conférences des universités de médecine générale
<b>MCF</b>	Maître de conférences des universités
<b>PR Ass. Med.</b>	Professeur des universités associé (à mi-temps)
<b>PR Ass. MG</b>	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
<b>MCF Ass.MG</b>	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)

## Remerciements

Nous tenons à remercier Monsieur le Docteur Patrick IMBERT, Professeur à l'Université de médecine de Grenoble, de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury.

Nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui nous ont aidé pendant la réalisation de notre thèse et notamment notre directrice Madame le Docteur Claire SORS pour son soutien, sa grande disponibilité et sa précieuse aide durant la rédaction de notre thèse.

Nous remercions sincèrement Monsieur le Docteur Yoann GABOREAU pour son travail de révision et de correction de notre thèse.

Ce travail n'aurait pas pu être mené à bien sans la disponibilité et l'aide de notre staticien, Hugo, qui a permis l'analyse et l'extraction des données de cette étude.

Nous souhaitons également remercier nos familles et nos amis pour leurs soutiens durant toutes ces années d'études.

## Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>17</b>
<b>Matériel et Méthode.....</b>	<b>21</b>
Présentation de l'étude	
Population cible et recrutement	
Recueil de données et protocole de suivi	
Analyse statistique	
Formalités réglementaires	
<b>Résultats.....</b>	<b>27</b>
Description de la population	
Description des présentations cliniques à la phase aiguë de la COVID-19	
Critères de jugements secondaires :	
-Evolution des symptômes au cours des deux premières semaines de la maladie	
-Variations de présentations cliniques selon le type de variant SARS-COV-2 majoritaire	
-Variations de présentations cliniques selon le statut vaccinal	
-Variations de présentations cliniques selon la confirmation diagnostique	
-Identifier les facteurs associés à la guérison chez les patients à la phase aiguë	
-Mise en évidence de tableau clinique type	
Tableaux et figures	
<b>Discussion.....</b>	<b>45</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>54</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>56</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>74</b>
<b>Le Serment d'Hippocrate.....</b>	<b>81</b>

## Résumé

### Introduction

La lutte contre la pandémie à la COVID-19 a été guidée par une stratégie d'identification précoce de la maladie afin de tester, isoler et traiter les patients. Aussi, l'acquisition de connaissances sur les symptômes à la phase aiguë a été l'un des défis. Toutefois, les présentations cliniques sont très variées et évoluent avec le temps. De plus, la notion de "covid long" est apparue avec le constat de symptômes persistants au-delà de la phase aiguë. Si initialement beaucoup d'études se sont interrogées sur les symptômes évocateurs de l'infection à la COVID-19, sur leur persistance et sur les facteurs influençant ces derniers, celles-ci ont été principalement conduites sur des patients hospitalisés tandis que la majorité des patients atteints sont suivis en soins primaires.

### Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de décrire les signes cliniques à la phase aiguë de l'infection à la COVID-19, de 0 à 1 mois après l'apparition des premiers symptômes, chez une cohorte de patients adultes recrutés en soins primaires. Les objectifs secondaires étaient de décrire s'il existait des associations de signes cliniques distinctes permettant de différencier des tableaux cliniques, d'analyser quels étaient les facteurs de risques de persistance de la maladie à

1 mois, ainsi que d'analyser s'il y avait des différences cliniques entre les patients vaccinés et non vaccinés, entre les différents variants du virus et selon la présence ou l'absence d'une confirmation biologique de la maladie.

### **Matériel et méthode**

Étude descriptive rétro-prospective sur une cohorte de patients adultes, ayant eu une infection à la COVID-19 supposée ou confirmée, recrutés en soins primaires entre août 2020 et juillet 2021. Les données cliniques concernant les symptômes de la phase aiguë et l'évolution à 1 mois ont été collectées via la plateforme internet "covidetmoi.fr". En cas d'inclusion dans les jours suivants les premiers symptômes, ces données étaient recueillies de manière rétrospective. Le recueil de données a été réalisé à l'aide de questionnaires standardisés, remplis par le médecin à la phase aiguë et à 1 mois, et par le patient au fil de l'évolution de ses symptômes. L'analyse des présentations cliniques a été réalisée de manière descriptive. Une analyse des correspondances multiples ainsi que des analyses en sous-groupe et une analyse multivariée par modèle de régression logistique ont été réalisées pour les objectifs secondaires.

### **Résultats**

Entre août 2020 et juillet 2021, 325 patients ont été inclus dans l'étude.

Quarante et un symptômes ont été analysés à la phase aiguë, répartis en 14 regroupements de symptômes.

Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment retrouvés étaient : l'asthénie (90,4 %), la fièvre (63,3%), les myalgies (58,1%), les céphalées (57,2%), l'anosmie (48,6%), la dysgueusie (47,6 %) et la toux sèche (46,1 %).

Les signes cliniques persistants à 1 mois les plus fréquents étaient : l'asthénie (36,9%), la dyspnée d'effort (30,1%), l'anosmie (27,3%), la dysgueusie (24,5%), les myalgies (16,6%), les troubles de la concentration et mémoire (15,5%) ainsi que les difficultés à l'inspiration profonde (15,4%).

L'analyse des correspondances multiples n'a pas permis de distinguer des types de présentations cliniques à la phase aiguë.

A 1 mois, 55,3% des patients étaient guéris et 44,6% des patients présentaient au moins 2 symptômes persistants.

En analyse univariée, les facteurs de risque significatifs de la persistance d'au moins deux symptômes à un mois étaient : les comorbidités psychiatriques ou le syndrome de fatigue chronique (OR : 2,26 ; IC : 1,09 - 5,30), le nombre de symptômes à la phase aiguë (OR : 1,08 ; IC : 1,04 - 1,12), les symptômes respiratoires (OR : 1,75 ; IC : 1,10 - 2,80), la dyspnée (OR : 2,76 ; IC : 1,76 - 4,35), les symptômes cardio-vasculaires (OR : 2 ; IC : 1,26 - 3,19), l'anosmie et la dysgueusie (OR : 1,67 ; IC : 1,08 - 2,62), les autres symptômes neurologiques (OR : 2,36 ; IC : 1,49 - 3,77) et la sécheresse buccale (OR 1,81 ; IC 1,08 - 3,05). La vaccination est apparue comme facteur protecteur de covid long (OR 0,55 ; IC 0,30 - 0,97).

En analyse multivariée, les facteurs de risque associés à la persistance des symptômes à 1 mois étaient : l'infection par la souche originelle du SARS-COV-2 (OR 1,91 ; IC 1,09 - 3,37), le

nombre de symptômes à la phase aiguë (OR 1,08 ; IC 1,04 - 1,13) ainsi que et la dyspnée à la phase aiguë (OR 2,02 ; IC 1,11 - 3,64). Les facteurs protecteurs étaient le sexe masculin (OR 0,56 ; IC 0,32 - 0,97) et les comorbidités cardiovasculaires (OR 0,34 ; IC 0,11 -0,94).

### **Conclusion**

L'asthénie, la fièvre et les myalgies étaient les signes cliniques majoritaires à la phase aiguë. Les signes cliniques persistants à 1 mois les plus fréquemment retrouvés étaient l'asthénie, la dyspnée d'effort, l'anosmie et la dysgueusie. La haute fréquence des symptômes à 1 mois montre la nécessité de réaliser des études complémentaires pour mieux comprendre leurs déterminants ou leurs persistances.

*Mots clés* : Covid-19 / symptômes / Covid long / soins primaires / facteurs de risque / variants / phase aiguë

## **Abstract**

### **Introduction**

The fight against the COVID-19 pandemic has been driven by a strategy of early recognition of the disease, testing, isolation and treatment of patients. Also, acquiring knowledge about symptoms in the acute phase has proven to be one of the challenges. However, the clinical presentations are very various and they change over time. Furthermore, the notion of 'long covid' appeared with the observation of persistent symptoms beyond the acute phase. Although many studies initially questioned the suggestive symptoms of COVID-19 infection, their persistence and the factors influencing them, these were conducted on hospitalized patients but today most of the affected patients are followed in primary care.

### **Objectives of the study**

The main purpose of this study was to describe the symptoms in the acute phase of COVID-19 infection, 0 to 1 month after the onset of the first symptoms, in a cohort of adult patients recruited in primary care. The secondary objectives were to describe whether there were distinct associations of symptoms making it possible to differentiate clinical pictures, to analyze what are the risk factors for the persistence of the disease at 1 month, as well as to analyze if there were some clinical differences between vaccinated and unvaccinated patients, between different

variants of the virus and according to the presence or absence of biological confirmation of the disease.

### **Material and method**

Retro-prospective descriptive study on a cohort of adult patients, having had a suspected or confirmed COVID-19 infection, recruited in primary care between August 2020 and July 2021. Clinical data concerning the symptoms of the acute phase and the evolution at 1 month were collected via the website 'covidetmoi.fr'. In case of inclusion in the days following the first symptoms, these data were collected retrospectively. Data collection was carried out using standardized questionnaires, completed by the physician during the acute phase and at 1 month, and by the patient as his symptoms evolved. The analysis of the clinical presentations was performed descriptively. A multiple correspondence analysis as well as subgroup analyzes and a multivariate analysis by logistic regression model were carried out for the secondary objectives.

### **Outcome**

Between August 2020 and July 2021, 325 patients were included in the study.

Forty-one symptoms were analyzed in the acute phase, divided into 14 clusters of symptoms.

The most frequently found initial clinical signs were: asthenia (90.4%), fever (63.3%), myalgia (58.1%), headache (57.2%), anosmia (48.6%), dysgeusia (47.6%) and dry cough (46.1%).

The most frequent clinical signs persisting at 1 month were: asthenia (36.9%), dyspnea on exertion (30,1%), anosmia (27.3%), dysgeusia (24,5%), myalgia (16,6%), concentration and memory disorders (15,5%) as well as difficulty in deep inspiration (15,4%).

Multiple correspondence analysis did not distinguish types of clinical presentations in the acute phase.

At 1 month, 55.3% of patients were cured and 44.6% of patients had long covid (at least 2 persistent symptoms).

In univariate analysis, the significant risk factors for the persistence of at least two symptoms at one month were: psychiatric comorbidities or chronic fatigue syndrome (OR: 2.26; CI: 1.09 - 5.30), the number of symptoms in the acute phase (OR: 1.08; CI: 1.04 - 1.12), respiratory symptoms (OR: 1.75; CI: 1.10 - 2.80), dyspnoea ( OR: 2.76; CI: 1.76 - 4.35), cardiovascular symptoms (OR: 2; CI: 1.26 - 3.19), anosmia and dysgeusia (OR: 1.67 CI: 1.08 - 2.62), other neurological symptoms (OR: 2.36; CI: 1.49 - 3.77) and dry mouth (OR 1.81; CI 1.08 - 3, 05). Vaccination appeared to be a protective factor for long covid (OR 0.55; CI 0.30 - 0.97).

In multivariate analysis, the risk factors associated with the persistence of symptoms at 1 month were: infection with the original strain of SARS-COV-2 (OR 1.91; CI 1.09 - 3.37), the number of symptoms in the acute phase (OR 1.08; CI 1.04 - 1.13) as well as dyspnoea in the acute phase (OR 2.02; CI 1.11 - 3.64). The protective factors were male gender (OR 0.56; CI 0.32-0.97) and cardiovascular comorbidities (OR 0.34; CI 0.11-0.94).

## **Conclusion**

Asthenia, fever and myalgia were the main clinical signs during the acute phase. The most frequently observed persistent clinical signs after 1 month were asthenia, exertional dyspnoea, anosmia and dysgeusia. The high frequency of symptoms at 1 month shows the need for additional studies to better understand their determinants or their persistence.

*Key words* : Covid-19 / symptoms / long Covid / primary care / risk factors / variants / acute phase

## Introduction

La COVID-19 est une maladie due à un nouveau coronavirus, le SARS-COV-2, détecté pour la première fois à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine et responsable d'une pandémie mondiale depuis fin 2019. Malgré nos progrès en médecine, compte tenu de la rapide propagation du virus et d'une immunité commune naïve, les systèmes de soins ont rapidement été saturés associé à un nombre important de décès. D'après de nouvelles estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé en mai 2022, la surmortalité, soit le nombre total de décès associé directement ou indirectement à la pandémie de COVID-19, entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2021 était d'environ 14,9 millions (avec une fourchette allant de 13,3 millions à 16,6 millions) (1). La surmortalité est calculée en faisant la différence entre le nombre de décès réels et le nombre de décès estimés en l'absence de pandémie. La surmortalité comporte aussi bien les décès directement provoqués par la maladie que ceux qui l'ont été indirectement en raison de l'impact de la pandémie sur les systèmes de santé et la société en général. Les causes indirectes de décès liées à la COVID-19 peuvent être notamment dues aux structures de santé surchargées et forcées, par exemple, de retarder des procédures chirurgicales ou des séances de chimiothérapie. Le nombre total de cas confirmés est d'environ 600 millions dans le monde en septembre 2022. En effet, depuis mars 2020, l'OMS qualifie la situation mondiale du COVID-19 de pandémie.

Ce virus est le 7<sup>ème</sup> coronavirus identifié qui infecte les humains et a été identifié pour la première fois à Wuhan lorsque plusieurs patients ont présenté des symptômes cliniques similaires (fièvre, toux, dyspnée, pneumonie atypique) (2).

Les tableaux cliniques à la phase initiale sont variables tant par leurs présentations que leurs gravités. L'infection par la COVID-19 peut être asymptomatique, 23,2% dans une étude sur 181 patients sur le variant Omicron (3), et 15,2% dans une étude de cas sur 1915 patients avec le variant Delta (4). L'infection symptomatique se manifeste le plus souvent par un syndrome viral ORL bénin avec toux et syndrome grippal. Cependant, l'évolution peut parfois être défavorable avec une atteinte sévère des voies respiratoires pouvant conduire à une défaillance respiratoire, puis multiviscérale et au décès.

Si l'on pensait initialement que les voies respiratoires étaient le seul lieu de réplication du virus, la présence de symptômes extra respiratoires a suggéré l'implication d'autres organes comme le tractus gastro-intestinal, le système cardiovasculaire ou encore le système nerveux (5).

A ces tableaux initiaux de gravité variable s'ajoutent des conséquences à long terme de l'infection, avec l'apparition de la notion de covid long, définie comme la persistance de (au moins 2) symptômes à 4 semaines de l'infection par la COVID-19.

De nombreuses études ont été menées afin d'obtenir des informations scientifiques fiables concernant les signes cliniques (6,7) possibles des patients, facilitant ainsi leur repérage, leur

prise en charge et l'isolement. Le tout dans un but de sauvegarde sanitaire visant à limiter la propagation du virus.

Cependant, il existe peu de symptômes spécifiques de l'infection, en effet, il s'agit principalement de symptômes évocateurs de virose respiratoire, voire digestive, dans la plupart des cas. Pourtant, grâce à l'étude des symptômes, il a été possible de mettre en évidence des symptômes plus spécifiques, tels que l'anosmie et l'agueusie (6).

La méthode diagnostic de référence de l'infection à la COVID-19 est la RT-PCR sur échantillon nasopharyngé, technique qui permet de faire une PCR (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'un échantillon d'ARN. Le prélèvement peut aussi se faire à partir d'un prélèvement salivaire si besoin mais celui-ci est moins sensible que le prélèvement nasopharyngé (8).

L'accès au test de référence a cependant été limité durant la pandémie qui a été marquée par une hausse des demandes pour pouvoir réaliser ce test alors que les systèmes de santé dont les laboratoires d'analyses médicales étaient saturés. D'autres tests ont alors été proposés ; le test de dépistage antigénique, plus accessible, et le test sérologique recherchant la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre le virus.

Cependant, malgré les stratégies développées et bien que la sévérité de la maladie diminue, le SARS-COV-2 continue de circuler activement. Le repérage précoce et la connaissance précise des symptômes évocateurs de la maladie a été un enjeu primordial pour pouvoir gérer au mieux cette pandémie.

Toutefois, il semble que certains facteurs pourraient faire évoluer les présentations cliniques, que ce soit les différents variants répertoriés (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron) (4,9) ou bien le statut vaccinal des patients (10).

En somme, les principaux symptômes initiaux évocateurs d'une infection à la COVID-19 sont connus et décrits dans des articles scientifiques (6,7,11,12,13). Néanmoins, il est intéressant d'observer leurs chronologies, d'observer si les symptômes initiaux diffèrent selon le type de variant du virus et selon le statut vaccinal du patient, et ainsi compléter les données déjà existantes sur la description des symptômes à la phase aiguë de l'infection à la COVID-19 à partir d'une population de soins primaires.

L'objectif principal de ce travail de recherche était de décrire et répertorier les présentations cliniques à la phase aiguë de l'infection à la COVID-19, de 0 à 1 mois, de patients adultes atteints de la COVID-19.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les variations dans les présentations cliniques en fonction de la date des premiers symptômes, corrélée épidémiologiquement au type de variant SARS-COV-2 majoritaire, selon le statut vaccinal, selon la confirmation diagnostique par test PCR, antigénique ou sérologique et enfin d'identifier les facteurs associés à la persistance de symptômes à 1 mois.

## **Matériel et Méthode**

### **Présentation de l'étude**

Une étude observationnelle longitudinale de cohorte rétro-prospective a été menée auprès de patients adultes en soins primaires inclus entre août 2020 et juillet 2021.

### **Population cible et recrutement**

Les critères d'inclusion étaient : tout patient adulte suivi en soins primaires présentant un diagnostic de COVID-19 depuis moins de 12 mois et disponible pour un suivi pendant 12 mois.

Le diagnostic de COVID-19 pouvait être : soit « probable » sur une forte probabilité clinique (comptage compatible avec les connaissances actuelles et symptômes évocateurs) sans diagnostic biologique, soit « confirmée » par test PCR, test antigénique ou test sérologique à postériori.

Les critères d'exclusion étaient : les patients hospitalisés, les mineurs, les majeurs protégés, ceux refusant de participer à l'étude ou d'effectuer le suivi prévu, et ceux incapables d'exprimer leur consentement.

Le recrutement des patients a été réalisé par des médecins exerçant en soins primaires en proposant l'étude à leurs patients présentant une COVID-19, ou suspect de présenter une COVID-19, au moment des premiers symptômes, ou a posteriori.

### **Recueil de données et protocole de suivi**

Les données des patients ont été collectées sur une plateforme numérique nommée «covid et moi», [www.covidetmoi.fr](http://www.covidetmoi.fr), créée initialement afin de faciliter le suivi médical des patients atteints de la COVID-19. Le site dispose d'un accès médecin et d'un accès patient.

Afin de limiter le biais de classement et les perdus de vue, un protocole de suivi précis a été établi. Les patients étaient inclus au plus tôt des premiers symptômes de COVID-19 puis un suivi quotidien de leurs symptômes était proposé durant un mois. Les données étaient recueillies de manière prospective le plus souvent possible, cependant certaines données sont purement rétrospectives (patients inclus après le premiers mois).

Lors de la première consultation, les informations étaient recueillies par le médecin via un questionnaire standardisé (Tableau 1). Les questions posées aux patients étaient : son accord pour l'inclusion dans l'étude, ses antécédents, son statut vaccinal, les symptômes ressentis à la phase débutante de la COVID-19, les symptômes présents au moment de la consultation, ainsi que les traitements reçus. Les questionnaires comportaient 41 signes cliniques, choisis à partir des descriptions de la littérature scientifique concernant la phase aiguë de la COVID-19 (6,7,11,12,13).

Par la suite, un questionnaire de suivi, concernant les symptômes persistants et les traitements pris, était renseigné par le médecin à 1 mois. Les suivis étaient réalisés soit par téléphone, soit en face à face lors de consultations par le médecin en ambulatoire.

Le patient pouvait également remplir son propre formulaire sur la plateforme "Covidetmoi.fr" incluant des données plus détaillées sur ses comorbidités, ses symptômes, leurs intensités et leurs

évolutions, avec la date de première et dernière constatation pour chaque symptôme. (Tableau 1, Annexe 1). De plus, la plateforme “Covidetmoi.fr” permettait l’envoi de notification de rappel par mail aux médecins investigateurs afin de signaler un suivi prévu ou non réalisé, ou l’apparition d’un symptôme d’intensité sévère au sein de l’auto-questionnaire patient.

### **Analyses statistiques**

#### *Données descriptives:*

Concernant les analyses descriptives, la première étape a été de remplacer les données manquantes dans les questionnaires médecins par les données présentes dans les auto-questionnaires patient lorsqu’elles étaient disponibles. Pour cela, une correspondance des symptômes ou signes cliniques a été réalisée (figure 1). Lorsque la date de l’échéance de réévaluation à 1 mois était dans l’intervalle entre la première et la dernière constatation du symptôme dans le questionnaire patient, le symptôme ou signe clinique a été considéré comme étant présent à 1 mois. La même procédure a été appliquée pour les données de la phase aiguë si nécessaire.

La réévaluation à 1 mois comprenait les réévaluations effectuées entre 3 et 6 semaines après les premiers symptômes.

Pour chaque variable “signes cliniques”, les données recueillies ont été classées en quatre groupes “présente”, “parfois”, “absente” et “donnée manquante”. Ensuite, les effectifs et pourcentages ajustés ont été calculés et utilisés pour la description des signes cliniques à M0 et M1 (Tableau 1).

A partir des dates de première et dernière constatation du symptôme présentes sur les questionnaires patients, la fréquence de présence du symptôme au sein de la cohorte a été calculée pour chaque symptôme pendant les deux premières semaines de la maladie.

Afin de gagner en lisibilité, les signes cliniques ont été regroupés en 14 “regroupement de signes cliniques” selon leur fonction ou l’organe rattaché (Tableau 2). La présence d’au moins un signe clinique du groupe était nécessaire pour considérer la présence du regroupement.

Pour chaque variable “regroupement de signes cliniques”, les données ont été classées en trois groupes “présent”, “absent” et “donnée manquante” puis les pourcentage ajustés ont été calculés pour la description des “regroupement de signes cliniques” à M0 et M1.

#### Constitution des sous groupes:

Les analyses pour les critères secondaires ont été réalisées en sous groupes.

La circulation des différents variants a été suivie et répertoriée sur le site “Santé Publique France” à partir des données de SIDEP (criblage des mutations d’intérêt) et du consortium EMERGEN (séquençage complet du génome viral), sous la direction de Santé publique France et l’ANRS (14). Les patients ont été inclus dans les groupes selon la date de leur diagnostic en fonction du variant prédominant: “souche originelle” jusqu’au 31 décembre 2020, , “variant Alpha” entre le 1er mars 2021 et le 31 mai 2021 et “variant Delta” après le 15 juin 2021. L’inclusion des patients dans la cohorte ayant pris fin en juillet 2021, cette étude n’a pas étudié l’impact du variant Omicron, dont l’émergence a eu lieu à partir de novembre 2021.

Était inclus dans le groupe “vacciné” tout patient ayant eu au moins 1 injection vaccinale depuis plus de 14 jours avant son diagnostic.

Était inclus dans le groupe “confirmé” tout patient ayant eu un test PCR, antigénique ou sérologie positive.

Tests statistiques utilisés:

Les sous-groupes ont été comparés par analyse univariée sur chacune des variables, avec calcul d’odds ratio, d’intervalle de confiance à 95% et petit p (significatif si  $<0,05$ ).

Les facteurs associés à la persistance d’au moins 2 symptômes à 1 mois ont été recherchés par la réalisation d’analyses multivariées par modèles de régression logistique. Les variables explicatives étaient l’âge (par tranche de 10 ans), le sexe, les comorbidités cardiovasculaires, métaboliques ou diabète, respiratoires, psychiatriques ou syndrome de fatigue chronique, le nombre de symptômes à la phase aiguë, le statut vaccinal, le variant épidémiologiquement prédominant, puis chaque regroupement de signes cliniques ajouté un à un. Pour la réalisation des modèles logistiques, les dates de variants prédominants ont été légèrement différentes de celles utilisées pour les sous-groupes pour être contiguës (souche originelle jusqu’au 15 février 2021, variant alpha entre le 16 février 2021 et le 31 mai 2021, et variant delta à partir du 1er juin 2021)

Enfin, une analyse des correspondances multiples à partir des regroupements de signes cliniques a été réalisée pour rechercher des associations de signes cliniques formant des tableaux “types” de présentation clinique à la phase aiguë.

**Formalités réglementaires**

Cette étude a été considérée comme hors loi Jardé car s'appuyant sur les données de soins de la plateforme "covidetmoi", hébergée par Jaguar Network, certifié données de santé. Une déclaration de conformité à la MR-004 a été effectuée auprès de la CNIL. Un formulaire d'information était remis à chaque participant et la non-opposition à la participation à l'étude était recueillie.

## Résultats

### Description de la population

Quatre cent un patients ont été inclus dans l'étude et 76 patients ont été exclus par manque de données. Au total, entre août 2020 et juillet 2021, 325 patients ont participé à l'étude et ont permis l'analyse de données (Figure 2).

L'étude des caractéristiques principales de la population est résumée dans le Tableau 1.

La proportion de femmes était de 62,1%, l'âge moyen de 42,4 ans, 39 patients se sont déclarés fumeurs (16,7%), les comorbidités les plus représentées étaient les comorbidités métaboliques (qui regroupe syndrome métabolique et obésité) avec 45 patients (15,2%). Concernant la vaccination contre la COVID-19 : 64 patients soit 25,3% étaient vaccinés.

### Critère de jugement principal

Les signes cliniques initiaux (à M0) les plus fréquemment retrouvés étaient (Tableau 2) : l'asthénie présente chez 294 patients (90,4 %), la fièvre avec 206 patients (63,3%), les myalgies chez 189 patients (58,1% ), les céphalées chez 186 patients (57,2%), l'anosmie chez 158 patients (48,6%), la dysgueusie avec 155 patients (47,6 %) et la toux sèche chez 150 patients (46,1 %).

Les regroupement de symptômes ou signes cliniques les plus fréquents lors de la phase initiale étaient : l'altération de l'état général (asthénie, perte d'appétit, difficulté à boire) avec 305 patients (93,8%) , les symptômes ou signes cliniques infectieux (fièvre, frisson) avec 234 patients (72%), les symptôme ou signes cliniques rhumatologiques (myalgies, arthralgies) avec

219 patients (67,3%), les symptômes ou signes cliniques respiratoires hors dyspnée (difficulté à l'inspiration, toux sèche, toux grasse, rigidité du thorax) avec 208 patients (64%) et enfin les symptômes ou signes cliniques ORL (odynophagie, prurit gorge, rhinorrhée, obstruction nasale, brûlure nasale) avec 205 patients (63%).

Les signes cliniques persistants à 1 mois les plus fréquents étaient (Tableau 2) : l'asthénie présente chez 68 patients (36,9%), la dyspnée d'effort chez 56 patients (30,1%), l'anosmie chez 50 patients (27,3%), la dysgueusie avec 45 patients (24,5%), les myalgies chez 30 patients (16,6%), les troubles de la concentration et mémoire chez 29 patients (15,5%), les difficultés à l'inspiration profonde chez 29 patients (15,4%) et les céphalées chez 26 patients (14%).

Les différents tableaux cliniques les plus fréquents à la fin du premiers mois étaient : les symptômes ou signes cliniques d'altération de l'état général (asthénie, perte d'appétit, difficulté à boire) avec 77 patients (23.6%), la dyspnée avec 58 patients (17,8%), les symptômes ou signes cliniques d'anosmie et/ou dysgueusie avec 55 patients (16,9%), les symptômes ou signes cliniques respiratoires hors dyspnée (difficulté à l'inspiration profonde, toux sèche et grasse, rigidité du thorax) avec 50 patients (15,3%) et enfin les symptômes ou signes cliniques rhumatologiques (myalgies, arthralgies) avec 40 patients (12,3%).

Le nombre de patients hospitalisés durant le 1er mois est de 18 patients (5,5%) dont 8 en réanimation (2,4%).

Aucun patient n'est décédé dans cette cohorte durant le premier mois.

Le nombre de patients toujours malades (est considéré malade : tout patient avec au moins 2 symptômes résiduels) à 1 mois est de 145 patients soit 44,6%. Le nombre de patients guéris à 1 mois est de 180 patients soit 55,3% de la cohorte.

### **Critères de jugements secondaires**

#### *Evolution des symptômes au cours des deux premières semaines de la maladie :* (Annexe 2)

Les symptômes ayant un pic d'incidence au 2ème ou 3ème jour étaient la fatigue (stabilité entre J3 et J6, puis décroissance), la fièvre, les frissons et les myalgies (pic à J3, puis nette décroissance), les céphalées (décroissance notable ensuite avec une incidence divisée par deux à J14 par rapport au pic), la perte d'appétit, les maux de gorge, rhinorrhée et sécheresse buccale, les difficultés de concentration (incidence restant ensuite stable), le manque d'intérêt et de plaisir.

Les symptômes ayant un pic d'incidence entre le 3ème jour et le 5ème jour étaient l'oppression thoracique (relativement stable ensuite), les palpitations (stabilité ensuite), la sensation de rigidité du thorax, la toux sèche, les symptômes de gorge qui gratte, nez qui brûle ou obstruction nasale, les arthralgies, les douleurs abdominales et nausées, le sentiment de confusion, les troubles du sommeil et les vertiges.

Les symptômes ayant un pic d'incidence entre le 5ème jour et le 10ème jour étaient l'anosmie et la dysgueusie (incidence qui double entre J0 et J5, pic entre J5 et J10 puis très légère diminution), la difficulté inspiratoire, la douleur thoracique (incidence ensuite relativement

stable), la dyspnée (incidence ensuite relativement stable), la toux grasse, l'éruption cutanée (très léger pic entre J5 et J10, relativement stable au cours du temps).

L'anxiété (légère augmentation), la conjonctivite, les diarrhées et vomissements, les difficultés à boire et la tristesse avaient une incidence relativement stable au cours du temps.

Variations cliniques selon la souche circulante : (Annexe 3 et 4)

Les analyses ont comparé le groupe "infection par les variants alpha ou delta" avec le groupe "infection par la souche originelle de la COVID-19".

Le groupe du variant delta comptait 33 patients contre 131 pour le groupe natif et 108 pour le groupe alpha.

D'un point de vue descriptif, à M0, les regroupements de signes cliniques les plus fréquemment rencontrés (>50% incidence) pour les deux groupes étaient les mêmes que ceux de la population globale de cohorte. En analyse univariée, aucune différence d'incidence n'a été retenue comme significative.

Concernant l'évolution à 1 mois, le risque de COVID long (persistance d'au moins 2 symptômes à 1 mois) est diminué avec l'infection par l'un des variants comparé à l'infection par la souche originelle (OR : 0,57 ; IC : 0,35 - 0,92, p=0,02). De plus, en analysant le nombre de signes cliniques persistants à un mois, l'infection par l'un des deux variants apparaît comme facteur protecteur (associé à la diminution du nombre de signes cliniques à 1 mois) avec un OR à 0,94 pour un IC à 0,89-0,99.

D'un point de vue descriptif, les signes cliniques persistants les plus fréquents (>15%) dans les deux groupes étaient les mêmes que pour la population globale de la cohorte. Aucune différence significative des signes cliniques n'a été mise en évidence en univariée à 1 mois entre les 2 groupes.

L'incidence et le nombre de signes cliniques persistants étaient plus importants pour la souche originelle de la COVID-19 que pour les variants Alpha et Delta. Si on compare les trois groupes, la COVID-19 originelle compte 9 regroupements de signes cliniques dont l'incidence est supérieure à 10% (contre 5 regroupement de symptômes pour le variant Alpha et 3 pour le variant Delta).

#### Variations cliniques selon le statut vaccinal : (Annexe 5 et 6)

L'existence de variations dans les présentations cliniques selon le statut vaccinal a été explorée par une analyse en sous-groupe en univariée.

Les groupes incluaient 64 patients pour le groupe des patients vaccinés et 189 chez les non vaccinés.

Concernant les signes cliniques à M0, les plus fréquents (>50% incidence) dans les deux groupes étaient les mêmes que la population globale, avec en plus les céphalées (57,8% à 65,5%). Pour le groupe des patients non vaccinés, l'anosmie ou la dysgueusie (57,7%) et la dyspnée (50,8%) étaient également fréquents. En analyse univariée, les patients vaccinés étaient significativement moins à risque de présenter des signes cliniques cardiologiques (OR 0,5 ; IC 0,25-0,97,  $p=0,046$ ), différence non significative en multivariée (OR 0,52 ; IC 0,22- 1,21).

A 1 mois, l'analyse univariée montre une diminution significative du risque de COVID long chez les vaccinées (OR : 0,55 ; IC : 0,30 - 0,97 ; p=0,04).

Les signes cliniques persistants les plus fréquents (>10%) communs aux deux groupes étaient identiques à la population globale. Les patients non vaccinés ayant un covid long avaient un nombre de symptômes persistants plus élevé (OR 0,91; IC 0,83-0,98). Chez les non vaccinés, parmi les 14 "regroupements de signes cliniques" étudiés, 8 avaient des incidences >10% à 1 mois (contre 4 chez les vaccinés).

Variations de présentations cliniques selon la confirmation diagnostique ou non : (Annexe 7 et 8)

La recherche de variation de présentation clinique selon les cas possibles ou confirmés (avec diagnostic de rattrapage par sérologique) a été uniquement descriptive.

Au diagnostic, 200 patients (61.5%) ont eu un test RT-PCR positif, 44 patients (13.5%) un test antigénique positif et 11 patients (3.3%) ont eu un test sérologique positif.

Les incidences de consultations aux urgences, d'hospitalisation, de réanimation sont proches d'un groupe à l'autre.

A la phase initiale (M0), les regroupements de signes cliniques les plus fréquents (>50% incidence) communs aux deux groupes étaient les mêmes que pour la population globale de cohorte. Seuls les signes cliniques infectieux (fièvre, frissons) étaient plus fréquemment observés chez les patients avec un diagnostic confirmé (64%) que ceux avec un diagnostic supposé (31,5%).

A un mois d'évolution, les regroupements de signes cliniques les plus fréquemment observés (>10%) communs pour les deux groupes étaient identiques à la population globale de la cohorte.

Analyse des facteurs associés à la guérison (définie comme la disparition de tous les symptômes): (Tableau 3)

L'impact des différents facteurs sur la persistance de symptômes (au moins 2) à 1 mois a été analysé de façon univariée puis multivariée par modèle de régression logistique. L'analyse univariée a permis de mettre en évidence des facteurs de risque de COVID long qui étaient : les comorbidités psychiatriques ou le syndrome de fatigue chronique (OR : 2,26 ; IC : 1,09 - 5,30), le nombre de symptômes à la phase aiguë (OR : 1,08 ; IC : 1,04 - 1,12), les symptômes respiratoires (OR : 1,75 ; IC : 1,10 - 2,80), la dyspnée (OR : 2,76 ; IC : 1,76 - 4,35), les symptômes cardio-vasculaires (OR : 2 ; IC : 1,26 - 3,19), l'anosmie et la dysgueusie (OR : 1,67 ; IC : 1,08 - 2,62), les autres symptômes neurologiques (OR : 2,36 ; IC : 1,49 - 3,77) et la sécheresse buccale (OR 1,81 ; IC 1,08 - 3,05). La vaccination est apparue comme facteur protecteur de covid long (OR 0,55 ; IC 0,30 - 0,97).

En analyse multivariée, les facteurs de risque de développer un covid long étaient : l'infection par la souche originelle du SARS-COV-2 (OR 1,91 ; IC 1,09 - 3,37), le nombre de symptômes à la phase aiguë (OR 1,08 ; IC 1,04 - 1,13) ainsi que la dyspnée (OR 2,01 ; IC 1,11 - 3,64). Les facteurs protecteurs significatifs retrouvés étaient le sexe masculin (OR 0,56 ; IC 0,32 - 0,97) et les comorbidités cardiovasculaires (OR 0,34 ; IC 0,11 - 0,94).

Mise en évidence des “tableaux cliniques types” :

L’analyse des correspondances multiples n’a pas permis de distinguer des types de présentations cliniques à la phase aiguë.

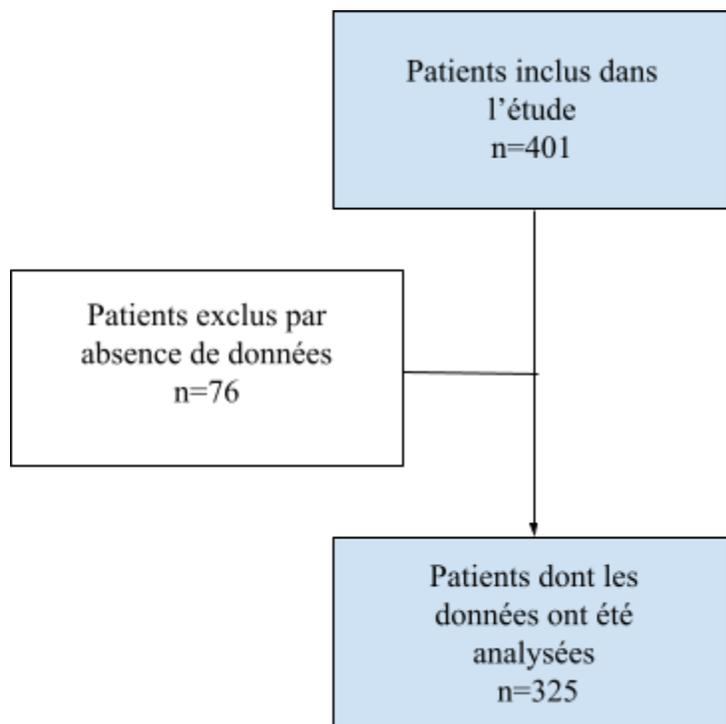
## Tableaux et figures

Regroupement de symptômes	Questionnaire médecin	Questionnaire patient
<b>Altération de l'état général :</b>	asthénie perte d'appétit difficultés à boire	<b>Ressentez-vous de la fatigue ?</b> <b>Avez-vous une perte d'appétit ?</b> <b>Avez-vous des difficultés à boire ?</b>
<b>Infectieux :</b>	fièvre frissons	<b>Avez-vous une sensation de fièvre ?</b> <b>Avez-vous des frissons ?</b>
<b>Neurologique :</b>	Sentiment de confusion trouble de concentration ou mémoire vertige	<b>Ressentez-vous un sentiment de confusion ?</b> <b>Ressentez-vous des difficultés de concentration, de réflexion ou des troubles de mémoire ?</b> <b>Avez-vous des vertiges ?</b>
	anxiété	<b>Etes-vous anxieux ou stressé ?</b>
	tristesse anhédonie	<b>Ressentez-vous de la tristesse ?</b> <b>Ressentez-vous un manque d'intérêt pour les activités habituellement plaisantes, avec diminution du plaisir ressenti ?</b>
	idées suicidaires	<b>aucune correspondance</b>
	troubles du sommeil	<b>Avez-vous des troubles du sommeil ?</b>
	autres symptômes neuro-psychologiques	<b>aucune correspondance</b>
<b>Céphalées :</b>	céphalées	<b>Avez-vous des maux de tête ?</b>
<b>Respiratoire sauf dyspnée :</b>	difficulté d'inspiration sensation de rigidité du haut du thorax toux sèche toux grasse	<b>Avez-vous des difficultés à inspirer à fond ?</b> <b>Avez-vous une sensation de rigidité du haut du thorax ?</b> <b>Avez-vous une toux sèche ?</b> <b>Avez-vous une toux grasse ?</b>

<b>Dyspnée :</b>	dyspnée d'effort dyspnée de repos	Etes-vous essoufflé pour des efforts pour lesquels vous n'êtes pas essoufflé normalement ? Etes-vous essoufflé au repos ?
<b>Cardiologique :</b>	oppression thoracique douleur thoracique palpitations	Ressentez-vous une oppression thoracique sans qu'elle soit douloureuse ? Avez-vous une douleur thoracique ? Avez-vous des palpitations?
	tachycardie	<b>aucune correspondance</b>
	brûlures rétro-sternale	<b>aucune correspondance</b>
	autres symptômes cardio-respiratoire	<b>aucune correspondance</b>
<b>ORL :</b>	odynophagie prurit gorge sensation de brûlure nasale  rhinorrhée obstruction nasale	Avez-vous des maux de gorge ? Avez-vous la gorge qui gratte ? ressentez-vous une sensation de brûlure dans le nez ? Avez-vous le nez qui coule ? Avez-vous le nez bouché ?
<b>Sécheresse buccale</b>	sécheresse buccale	Ressentez-vous une sécheresse dans la bouche ?
<b>Conjonctivite</b>	conjonctivite	Ressentez-vous un larmolement ou un écoulement des yeux anormal ?
<b>Anosmie / Dysgueusie</b>	anosmie dysgueusie	Avez-vous des difficultés à sentir les odeurs ? Avez-vous des difficultés à sentir les saveurs/aliments ?
	Autres symptômes ORL-ophtalmologiques	<b>aucune correspondance</b>
<b>Symptômes digestifs :</b>	nausées vomissements douleurs abdominales diarrhées	Avez-vous des nausées ? Avez-vous des vomissements ? Avez-vous mal au ventre ? Avez-vous des diarrhées ?
	aucune correspondance	Avez-vous des sensations de digestion difficile, des ballonnements ?
	autres symptômes	<b>aucune correspondance</b>

	abdominaux	
<b>Dermatologique :</b>	éruption maculo-papuleuse urticaire acrosyndrome éruption vésiculeuse lésions purpuriques	<b>Avez-vous une éruption cutanée ?</b>
	autres symptômes dermatologique	<b>aucune correspondance</b>
<b>Rhumatologique :</b>	myalgies arthralgies	<b>Avez-vous des courbatures ou des douleurs musculaires ? Avez-vous des douleurs articulaires ?</b>
	douleurs neuropathiques	<b>aucune correspondance</b>
	autres symptômes généraux	<b>aucune correspondance</b>
	autres symptômes non classés	<b>aucune correspondance</b>

**Figure 1** : Tableau de synthèse des symptômes recueillis par les médecins et les patients à la phase initiale et à 1 mois



**Figure 2** : Diagramme de flux

<b>Caractéristiques de la population</b>	<b>Tous les patients n=325 (% ajustés)</b>
<b>Sexe :</b>	
Femme	195 (62,1%)
Homme	119 (37,2%)
<b>Âge :</b>	42,4*
<b>IMC :</b>	25*
<b>Poids :</b>	73*
<b>Taille :</b>	169,5*
<b>Comorbidités :</b>	

<b>Comorbidités métabolique :</b>	45 (15,2%)
Syndrome métabolique	18 (6%)
Obésité	35 (11,8%)
<b>Comorbidités respiratoires :</b>	35 (11,6%)
Syndrome d'apnée du sommeil (SAS)	19 (6,4%)
Asthme	17 (5,7%)
Pathologie respiratoire chronique	4 (0,3%)
Insuffisance respiratoire chronique sous O2	2 (0,7%)
Fibrose pulmonaire	2 (0,7%)
Mucoviscidose	1 (0,3%)
<b>Comorbidités cardio-vasculaire :</b>	29 (9,7%)
Autres pathologie cardio-vasculaire	16 (5,3%)
HTA compliquée	8 (2,7%)
Coronaropathie	7 (2,3%)
Chirurgie cardiaque	2 (0,7%)
<b>Comorbidités diabète :</b>	15 (5%)
Diabète	15 (5%)
Diabète non équilibré avec complications	1 (0,4%)
<b>Comorbidités immunodépression :</b>	4 (1,3%)
Immunodépression médicamenteuse	4 (1,3%)
<b>Comorbidités onco-hématologique :</b>	1 (0,3%)
Cancer évolutif sous traitement	1 (0,3%)
<b>Comorbidités psychiatrique :</b>	23 (7,7%)
Troubles anxieux	15 (5%)

Syndrome dépressif	13 (4,4%)
Comorbidités fatigue chronique	10 (3,3%)
Autres comorbidités :	
Tabagisme	39 (16,7%)
Autres maladies chroniques	15 (5%)
Précarité sociale	14 (9,3%)
Autre pathologie métabolique ou endocrinienne	13 (4,4%)
Grossesse au 3ème trimestre	3 (1,3%)
AVC	2 (0,7%)
Insuffisance rénale dialysé	1 (0,3%)
<b>Vaccinés</b> contre la COVID-19	64 (25,3%)

**Tableau 1** : Caractéristique de la population (\* : moyenne)

Signes cliniques	M0		M1	
	Présent	Parfois	Présent	Parfois
Asthénie	294 (90,4%)	7 (2,1%)	68 (36,9%)	9 (4,8%)
Fièvre	206 (63,3%)	7 (2,1%)	16 (8,4%)	2 (1%)
Myalgies	189 (58,1%)	15 (4,6%)	30 (16,6%)	2 (1,1%)
Céphalée	186 (57,2%)	14 (4,3%)	26 (14%)	3 (1,6%)
Anosmie	158 (48,6%)	3 (0,9%)	50 (27,3%)	1 (0,5%)

<b>Dysgueusie</b>	155 (47,6%)	4 (1,2%)	45 (24,5%)	2 (1,0%)
<b>Toux sèche</b>	150 (46,1%)	9 (2,7%)	21 (11,2%)	2 (1,0%)
<b>Frissons</b>	145 (44,6%)	11 (3,3%)	13 (6,8%)	-
<b>Dyspnée d'effort</b>	143 (44%)	11 (3,3%)	56 (30,1%)	2 (1%)
<b>Perte d'appétit</b>	138 (42,4%)	16 (4,9%)	14 (7,6%)	-
<b>Rhinorrhée</b>	125 (38,4%)	9 (2,7%)	12 (6,5%)	-
<b>Obstruction nasale</b>	117 (36%)	7 (2,1%)	11 (6%)	2 (1%)
<b>Odynophagie</b>	97 (29,8%)	12 (3,6%)	12 (6,4%)	1 (0,5%)
<b>Arthralgie</b>	90 (27,6%)	7 (2,1%)	23 (12,9%)	-
<b>Oppression thoracique</b>	70 (21,5%)	15 (4,6%)	25 (13,5%)	2 (1,08%)
<b>Difficulté à l'inspiration profonde</b>	69 (21,2%)	13 (4%)	29 (15,4%)	3 (1,5%)
<b>Sécheresse buccale</b>	69 (21,2%)	8 (2,4%)	17 (9,6%)	-
<b>Troubles du sommeil</b>	69 (21,2%)	14 (4,3%)	25 (13,8%)	3 (1,6%)
<b>Troubles de la concentration et mémoire</b>	68 (20,9%)	8 (2,4%)	29 (15,5%)	1 (0,5%)
<b>Prurit gorge</b>	66 (20,3%)	5 (1,5%)	12 (6,5%)	-
<b>Diarrhées</b>	66 (20,3%)	10 (3%)	9 (4,7%)	-
<b>Anxiété</b>	58 (17,8%)	9 (2,7%)	20 (10,8%)	4 (2,1%)
<b>Nausées</b>	56 (17,2%)	4 (1,2%)	12 (6,4%)	2 (1%)
<b>Vertiges</b>	54 (16,6%)	12 (3,6%)	12 (6,3%)	-

<b>Douleurs abdominales</b>	52 (16%)	11 (3,3%)	7 (3,7%)	1 (0,5%)
<b>Toux grasse</b>	51 (15,6%)	4 (1,2%)	12 (6,5%)	-
<b>Douleurs thoracique</b>	44 (13,5%)	12 (3,6%)	16 (8,5%)	-
<b>Dyspnée de repos</b>	34 (10,4%)	2 (0,6%)	0 (0%)	-
<b>Symptômes dépressifs</b>	33 (10,1%)	12 (3,6%)	18 (10,4%)	-
<b>Conjonctivite</b>	33 (10,1%)	1 (0,3%)	7 (3,7%)	-
<b>Palpitations</b>	32 (9,8%)	9 (2,7%)	14 (7,5%)	-
<b>Brûlure nasale</b>	30 (9,2%)	3 (0,9%)	5 (2,7%)	-
<b>Rigidité du thorax</b>	28 (8,6%)	1 (0,3%)	9 (4,8%)	-
<b>Confusion</b>	28 (8,6%)	10 (3%)	15 (8,1%)	-
<b>Difficultée à boire</b>	27 (8,3%)	3 (0,9%)	2 (1%)	-
<b>Douleurs neuropathiques</b>	27 (8,3%)	5 (1,5%)	2 (2,9%)	-
<b>Brûlures rétro-sternale</b>	25 (7,6%)	2 (0,6%)	0 (0%)	-
<b>Vomissements</b>	20 (6,1%)	1 (0,3%)	3 (1,6%)	-
<b>Éruption cutanée</b>	18 (5,5%)	-	5 (2,7%)	-
<b>Tachycardie</b>	13 (4%)	11 (3,3%)	0 (0%)	1 (1,4%)
<b>Idées suicidaires</b>	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0 (0%)	-
<b>Guérison</b>	-	-	180 (55,3%)	-
<b>Hospitalisation</b>	-	-	18 (5,5%)	-
<b>Hospitalisation en réanimation</b>	-	-	8 (2,4%)	-

<b>Groupes de signes cliniques</b>	<b>M0</b>	<b>M1</b>
<b>AEG :</b> asthénie perte d'appétit difficultés à boire	305 (93.8%)	77 (23.6%)
<b>Infectieux :</b> fièvre frissons	234 (72%)	24 (7.3%)
<b>Rhumatologique :</b> myalgies arthralgie	219 (67.3%)	40 (12.3%)
<b>Respiratoire :</b> difficulté à l'inspiration toux sèche toux grasse rigidité du thorax	208 (64%)	50 (15.3%)
<b>ORL :</b> odynophagie prurit gorge rhinorrhée obstruction nasale brûlure nasale	205 (63%)	29 (8.9%)
<b>Céphalées</b>	200 (61.5%)	29 (8.9%)
<b>Anosmie, Dysgueusie</b>	172 (52.9%)	55 (16.9%)
<b>Dyspnée</b>	157 (48.3%)	58 (17.8%)
<b>Digestif :</b> nausées vomissements douleurs abdominales diarrhées	128 (39.3%)	18 (5.5%)
<b>Neurologique :</b> confusion vertiges difficultés de concentration et mémoire	115 (35.3%)	33 (10.1%)
<b>Cardiologique :</b> oppression thoracique douleurs thoracique	111 (34.1%)	33 (10.1%)

palpitations		
<b>Sécheresse buccale</b>	77 (23.6%)	17 (5.2%)
<b>Conjonctivite</b>	34 (10.4%)	7 (2.1%)
<b>Dermatologique :</b> éruption cutanée	18 (5.5%)	5 (1.5%)

**Tableau 2** : Prévalence de chaque signes cliniques et de groupes de signes cliniques à M0 et M1

	Univarié		Multivarié	
	OR	IC	OR	IC
âge (par 10 ans)	1,08	0,93 – 1,24	1,18	0,98 – 1,42
Sexe masculin	0,64	0,40 – 1,01	0,56	0,32 – 0,97
Comorbidités cardio-vasculaires	0,52	0,22 – 1,15	0,34	0,11 – 0,94
Comorbidités diabète – syndrome métabolique	1,06	0,57 – 1,95	0,98	0,46 – 2,09
Comorbidités psychiatriques ou syndrome de fatigue chronique	2,36	1,09 – 5,30	1,51	0,64 – 3,71
Comorbidités respiratoires	1,19	0,59 – 2,43	2,17	0,82 – 6,05
Vaccination COVID-19	0,55	0,30 – 0,97	1	0,49 – 2,05
Variant natif	1,49	0,91 – 2,42	1,91	1,09 – 3,37
Variant delta	1,25	0,58 – 2,63	0,97	0,40 – 2,31
Nombre de symptômes à la phase aiguë	1,08	1,04 – 1,12	1,08	1,04 – 1,13
Altération de l'état général	1,95	0,76 – 5,69	1,02	0,35 – 3,31
Syndrome infectieux	1,41	0,87 – 2,34	0,88	0,46 – 1,67
Symptômes respiratoires sauf dyspnée	1,75	1,10 – 2,80	1,1	0,60 – 2,01
Dyspnée	2,76	1,76 – 4,35	2,01	1,11 – 3,64
Symptômes cardio-vasculaires	2	1,26 – 3,19	1,15	0,60 – 2,19
Symptômes ORL	1,15	0,73 – 1,81	0,71	0,38 – 1,30
Sécheresse buccale	1,81	1,08 – 3,05	0,88	0,43 – 1,79
Céphalées	1,43	0,91 – 2,26	0,85	0,47 – 1,53
Symptômes anosmie – dysgueusie	1,67	1,08 – 2,62	1,38	0,78 – 2,44
Autres symptômes neurologiques	2,36	1,49 – 3,77	1,26	0,66 – 2,37

**Tableau 3** : Analyses univariées et multivariées des facteurs de risque de persistance des symptômes à 1 mois

## Discussion

Un des points forts de cette étude est le recueil des symptômes réalisé à la fois par les patients et leurs médecins ; permettant une analyse plus fine de la chronologie des symptômes. Dans la population générale, la plupart des patients sont suivis en ambulatoire à la suite de leur diagnostic de COVID-19. Cette cohorte étant constituée de patients suivis en ambulatoire et recrutés de façon successive au fur et à mesure des consultations ou réception des résultats biologiques, il est possible d'extrapoler les résultats obtenus pour la population générale.

Les données manquantes sont une des limites de l'étude. De plus, les données recueillies en rétrospectif sont soumises au biais de mémoire. Enfin les perdus de vue à 1 mois ont été enregistrés comme des données manquantes. Pour finir, deux facteurs de confusions ont été identifiés : l'impact des traitements pris par les patients sur l'évolution de leurs symptômes, et la vaccination qui est sur-représentée chez les personnes vulnérables durant la période d'inclusion (début de la campagne de vaccination).

L'asthénie (90,4 %), la fièvre (63,3%), les myalgies (58,1%), les céphalées (57,2%) et la toux sèche (46,1 %), étaient les signes cliniques initiaux les plus couramment retrouvés, tout comme une revue systématique, regroupant 16 études portant sur 7706 participants (11). Cette revue a identifié quatre signaux d'alarme possibles, qui sont des symptômes qui augmentent la probabilité de COVID-19 lorsqu'ils sont présents : fièvre, myalgie ou arthralgie, fatigue et maux de tête. Une étude de cohorte rétrospective sur 294 patients, menée aux Etats-Unis, retrouvait

comme symptômes les plus fréquents : la toux (65,7 %), la fièvre (55,1 %) et les myalgies (38,8 %) (12).

A 1 mois, le nombre de patients présentant au moins 2 symptômes persistants représentait 44,6% de la cohorte.

Le signe clinique persistant à 1 mois le plus fréquent était l'asthénie (36,9%) ce qui est comparable au résultat retrouvé dans une étude de cohorte multicentrique menée aux Etats-Unis sur 292 patients (35%) (15). Les autres signes cliniques persistants à 1 mois étaient : la dyspnée d'effort (30,1%), l'anosmie (27,3%), la dysgueusie (24,5%), les myalgies (16,6%), les troubles de la concentration et mémoire (15,5%), les difficultés à l'inspiration profonde (15,4%), les céphalées (14%). Ces résultats concordent avec ce qui a été retrouvé dans une étude menée par l'Agence britannique de sécurité sanitaire qui a observé que les trois symptômes les plus courants de COVID long étaient la fatigue, l'essoufflement et les douleurs musculaires ou articulaires (16).

Quant à la toux sèche persistante à 1 mois (11,2%), symptôme fréquent à la phase initiale, elle est également présente à la 4ème semaine de la maladie dans d'autres études dans des proportions similaires (15,1%) (6,12).

Pour l'anosmie, celle-ci a été rapportée dans plusieurs autres études comme étant un des symptômes les plus fréquents, avec l'agueusie, au cours des deuxième et troisième semaines de la maladie (6,13).

Concernant les analyses en sous groupe, l'absence de randomisation des groupes limite leur interprétabilité. En effet, les groupes étaient différents en nombre de patients mais également dans leurs caractéristiques et comorbidités.

#### Impact des variants sur les signes cliniques :

A propos de la comparaison des formes cliniques selon la souche circulante, les groupes constitués étaient de taille différente, notamment pour le variant delta qui ne comptait que 33 patients. Il existe possiblement un biais de classement puisque les groupes ont été fait à partir de la date des premiers symptômes en relation avec le variant majoritaire et non sur une validation PCR de la souche infectante.

Les groupes comparés étaient les infections par la souche originelle et les infections par les variants (alpha et delta). Aussi les deux variants n'ont pas été comparés entre eux.

A la phase initiale, il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans la présentation des signes cliniques entre les deux groupes. Les signes cliniques les plus fréquents étaient identiques à ceux de la population globale de la cohorte.

Une étude ayant établi un screening des symptômes auto rapportés par les patients (17), n'a pas mis en évidence de différence significative sur les signes cliniques initiaux selon les variants.

Cependant, plusieurs études tendent à montrer que le variant Delta est plus virulent dans l'intensité et la fréquence des symptômes. C'est le cas d'une étude de cohorte prospective de 3581 patients adultes, qui a étudié les différences cliniques des infections par les variants alpha et delta (18). Cette étude révèle que les symptômes les plus fréquents sont communs aux 2 variants,

mais avec pour spécificité du variant Delta des incidences plus importantes pour la fièvre, la toux et les céphalées (18). A l'inverse, la dyspnée était plus fréquente avec le variant Alpha. Dans cette étude, pour le variant Delta les résultats sont semblables excepté pour les céphalées qui étaient bien moins fréquentes (12,2% contre 60% pour le variant Alpha et la souche originelle). Une autre étude de cohorte prospective a été réalisée chez 201 patients non vaccinés et hospitalisés afin d'étudier l'impact des souches alpha, delta et originelle sur les symptômes aigus et ceux persistants à 1 mois (19). Cette étude a mis en évidence qu'il y avait plus de symptômes avec la souche originelle, notamment fièvre, dyspnée et symptômes digestifs, et plus de céphalée et d'anosmie et dysgueusie avec le variant Delta (19). Ces résultats apparaissent disparates avec les nôtres, surtout en ce qui concerne les céphalées et le variant Delta. Notre groupe « variant Delta » était de très petite taille et n'est peut être pas complètement représentatif de la population générale.

Plusieurs études ont mis en évidence une intensité plus sévère des symptômes avec le variant Delta (4,18,19) avec un impact sur la vie quotidienne plus marqué. Dans cette étude, pour 9 des 14 regroupements de signes cliniques, c'est le variant Delta qui détient les plus hautes incidences.

Concernant l'évolution à M1, cette étude a montré qu'il existait moins de risques de COVID long et moins de signes cliniques persistants lors de l'infection par un des deux variants. Cette étude n'a pas comparé les deux variants entre eux. Ces données corroborent avec celle de l'étude qui retrouve également une majorité de symptômes avec la souche originelle de la COVID-19 (19).

Une étude a retrouvé que la durée des symptômes était plus faible avec Delta que Alpha indépendamment du statut vaccinal. Elle a également décrit moins de risque de COVID long avec le variant Delta (18).

#### Impact de la vaccination sur les présentations cliniques :

Pour les signes cliniques à la phase initiale, cette étude a mis en évidence un risque plus faible de présenter des signes cliniques cardiologiques chez les patients vaccinés. A noter que chez les patients non vaccinés, l'incidence pour l'anosmie, la dysgueusie et la dyspnée était plus élevée.

Une étude prospective de cohorte chez 3975 soignants, réalisant chaque semaine un test PCR, a permis d'étudier l'effet de la vaccination sur l'infection et les symptômes de la COVID-19. Cette étude a montré que les patients non vaccinés avaient plus de symptômes fébriles (20). Une étude cas-contrôle chez des patients vaccinés et non vaccinés pour mettre en évidence les spécificités des infections à la COVID-19 dans les deux populations. Cette étude a mis en évidence une diminution du nombre d'hospitalisation, du nombre de symptômes chez les patients vaccinés (21).

Le risque de COVID long était plus faible chez les patients vaccinés ; les incidences de signes cliniques persistants étaient plus élevées pour 8 des 14 regroupements de signes cliniques étudiés chez les patients non vaccinés. Les études suivantes ont mis en évidence une durée des signes cliniques plus courte chez les vaccinés et une diminution du risque de COVID long (20). L'Agence britannique de sécurité sanitaire a entrepris un examen des preuves en examinant les

effets de la vaccination contre le COVID long. L'examen comprend 15 études britanniques et internationales qui ont été entreprises jusqu'en janvier 2022. Huit des études de la revue ont examiné l'effet des vaccinations administrées avant l'infection. La plupart de ces études suggèrent que les personnes vaccinées étaient moins susceptibles de développer des symptômes de COVID long après l'infection par rapport aux personnes non vaccinées - à court terme et à long terme (4 semaines jusqu'à 6 mois après l'infection) (16).

#### Mise en évidence de présentations cliniques types :

Cette étude n'a pas pu mettre en évidence de présentation clinique typique de la COVID-19. Cependant, une étude ayant utilisé les données auto rapportées par des patients utilisant une application mobile de recueil des symptômes et des résultats des tests diagnostiques a permis de mettre en évidence que l'association de : fatigue, anosmie, dysgueusie, toux, diarrhée, céphalée et odynophagie était prédictive dans 96% des cas d'un test PCR positif à la COVID-19 (22). Une étude a utilisé les données de l'étude REACT-1 afin de récolter, à l'aide de questionnaires, les informations concernant les symptômes et les résultats PCR avec identification des souches infectantes chez 1542510 patients. Cela a permis de mettre en évidence que, pour la souche originelle et les variants Alpha et Delta, le symptôme d'anosmie était associé positivement avec la présence d'un test PCR positif à la COVID-19 (23).

Une étude prospective menée au Royaume-Uni, Suède et Etats-Unis sur 1653 patients, utilisant une application sur smartphone nommée COVID Symptom Study Smartphone, recueillant les

symptômes quotidiens des patients, et qui cherchait à développer un outil utilisant des clusters pour pouvoir prédire le besoin d'assistance respiratoire, a découvert 6 groupes différents de présentation de symptômes. Ils ont observé également que l'asthénie intense était retrouvée dans les groupes de patients présentant un risque accru de nécessiter une assistance médicale, que la durée de la confusion était plus longue dans les groupes avec les symptômes plus graves, alors que l'anosmie ou l'agueusie était signalé sur une durée plus longue dans les groupes avec les symptômes plus légers (24).

#### Impact de la confirmation ou non par test biologique de l'infection :

Cette étude n'a pas montré de différence significative des signes cliniques en aigu ou à 1 mois chez les patients, que leur diagnostic ait été confirmé ou supposé. Une étude menée sur 1543 patients dans deux laboratoires à Lyon, a constaté que le nez sec, la perte du goût et/ou de l'odorat et les myalgies étaient plus fréquents chez les patients avec un test RT-PCR positif, tandis que les maux de gorge, le nez bouché, la dyspnée et la diarrhée étaient plus fréquents chez les patients avec un résultat RT-PCR négatif (25).

#### En ce qui concerne les facteurs de risques d'avoir des symptômes persistants au bout d'un mois :

Les comorbidités psychiatriques ou le syndrome de fatigue chronique, le nombre de symptômes à la phase aiguë, les symptômes respiratoires, la dyspnée, les symptômes cardio-vasculaires, l'anosmie et la dysgueusie, les autres symptômes neurologiques et la sécheresse buccale ont été mise en avant comme étant des facteurs de risque de présenter un COVID long à 1 mois d'après

une analyse univariée. La vaccination est apparue, quant à elle, comme un facteur protecteur, comme dans une étude cas-témoins menée au Royaume-Uni (21).

En analyse multivariée, c'est l'infection par la souche originelle du SARS-COV-2, le nombre de symptômes à la phase aiguë, la dyspnée et le sexe féminin qui étaient des facteurs de risque de présenter un COVID long à 1 mois. A l'inverse, la présence de comorbidités cardiovasculaires apparaissait comme significativement associée à un risque plus faible de COVID long. Un communiqué de presse publié le 17 mars 2022 par le ministère des solidarités et de la santé décrits des résultats similaires : pour les populations ambulatoires, les facteurs de risques retenus sont la sévérité initiale (hospitalisation), le nombre de symptômes à la phase aiguë, l'âge et le sexe féminin (27).

Il a été rapporté dans une étude de cohorte rétrospective sur 294 patients, menée aux Etats-unis, que les symptômes suivants : la toux, la dyspnée d'effort, l'essoufflement, les myalgies et l'anosmie, s'ils étaient présents à un moment quelconque de l'évolution de la maladie, étaient associés à une durée prolongée des symptômes (12). Ils avaient remarqué également que le "cluster respiratoire inférieur" et le "cluster neurologique" étaient associés aux symptômes les plus durables et aux seuls symptômes associés à une durée prolongée de la maladie en ambulatoire (12). Une autre étude de cohorte, recueillant les symptômes au 21ème jour de la maladie et qui a été menée dans 13 états américains avec 292 patients, avait trouvé que l'obésité et la déclaration d'une affection psychiatrique étaient également associées à une probabilité de fois plus importante de ne pas retrouver l'état de santé habituel (15).

D'après les résultats de l'étude présentée, il semble que de nombreux facteurs modifient les symptômes à la phase aiguë : vaccination, variant majoritaire, caractéristiques propres du patient. Si aujourd'hui le système de soin n'est plus acculé par les infections aiguës de la COVID-19, l'apparition de COVID long est devenu un enjeu de santé public important du fait du nombre de personnes concernées et de l'impact parfois important sur les activités de la vie quotidienne. De même que les symptômes aiguës, les risques de COVID long et leurs expressions semblent dépendre de plusieurs déterminants : les caractéristiques propre patient (27), la vaccination (24) et les variants (19) qu'il convient d'étudier afin de mieux prévenir et prendre en charge les COVID longs.

## Conclusion

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'incidence des signes cliniques à la phase aiguë d'une infection à la COVID-19 chez une cohorte de patients adultes recrutés en soins primaires. Les objectifs secondaires étaient de décrire les signes cliniques persistants, d'identifier les facteurs associés à la persistance d'au moins 2 symptômes à 1 mois et de rechercher s'il existait des associations de signes cliniques permettant de différencier les présentations cliniques de la phase aiguë.

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétro-prospective de cohorte incluant des patients ayant eu une infection supposée ou confirmée à la COVID-19 et suivis en soins primaires. La cohorte était composée de 325 patients, inclus entre le mois d'août 2020 et le mois de juillet 2021. Les données ont été recueillies au début de l'infection et à 1 mois, par les médecins et par les patients eux-mêmes. En cas d'inclusion après les premiers symptômes, ces données étaient recueillies de manière rétrospective. Les données ont été analysées de manière descriptive puis multivariée avec modèle de régression logistique.

Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment retrouvés étaient : l'asthénie (90,4 %), la fièvre (63,3%), les myalgies(58,1%), les céphalées (57,2%), l'anosmie (48,6%), la dysgueusie (47,6 %) et la toux sèche (46,1 %). L'analyse des correspondances multiples n'a pas permis de distinguer des types de présentations cliniques à la phase aiguë.

A 1 mois, 55,3% des patients étaient guéris tandis que 44,6% des patients gardaient au moins 2 symptômes persistants. Les signes cliniques persistants à 1 mois les plus fréquents étaient : l'asthénie (36,9%), la dyspnée d'effort (30,1%), l'anosmie (27,3%), la dysgueusie (24,5%), les myalgies (16,6%), les troubles de la concentration et mémoire (15,5%) ainsi que les difficultés à l'inspiration profonde (15,4%).

En analyse multivariée, les facteurs de risque de développer un COVID long étaient : le sexe féminin, l'absence de comorbidités cardio-vasculaires, l'infection par la souche originelle du SARS-COV 2, le nombre de symptômes à la phase aiguë ainsi que la dyspnée.

Cette étude a pour avantage de s'intéresser à des patients suivis en soins primaires, ce qui la rapproche des données sur la population générale. De nombreux symptômes ont été étudiés, avec un double recueil médecin - patient. Le recueil en partie rétrospectif a cependant pu influencer les résultats par un biais de mémorisation, de même que le choix de traitement des données manquantes ayant pu minorer la prévalence des symptômes. Les résultats concordent avec ceux de la littérature scientifique.

Des études complémentaires pourront être menées afin de mieux comprendre les déterminants de ces symptômes persistants, notamment en étudiant les aspects physiopathologiques de la phase aiguë associés à la persistance de symptômes dans le temps.

Cela permettrait ainsi de repérer précocement et plus précisément les patients à risque, pour développer puis proposer des traitements à la phase aiguë ayant pour objectif de limiter la survenue de symptômes prolongés de la COVID-19.



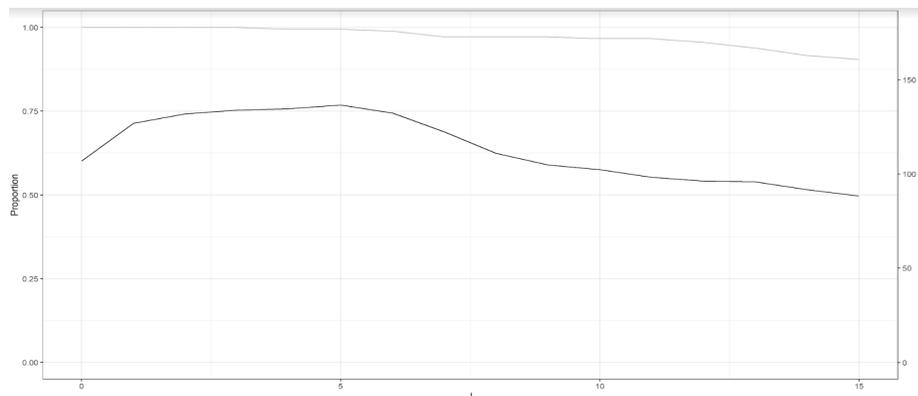


Souffrez-vous de ce symptôme?	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J14	J21	J28	M3 Date:	M6 Date:	M12 Date:	Date de première apparition du symptôme	Date de dernière constatation du symptôme
<b>Symptômes du nez, de la bouche, gorge, yeux</b>																			
Maux de gorge																			
Gorge qui gratte																			
Sécheresse dans la bouche																			
Larmoiement, écoulement des yeux anormal																			
Brûlure dans le nez																			
Nez qui coule																			
Nez bouché																			
Difficulté pour sentir les odeurs																			
Difficultés pour sentir les saveurs/les aliments																			
<b>Symptômes du ventre</b>																			
Nausées																			
Vomissements																			
Douleurs abdominales (mal au ventre)																			
Diarrhées																			
Sensation de digestion difficile, ballonnements																			

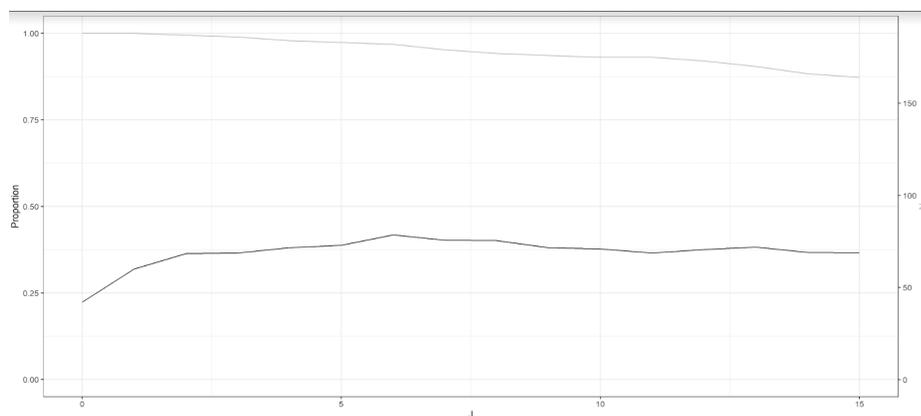
Souffrez-vous de ce symptôme?	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J14	J21	J28	M3 Date:	M6 Date:	M12 Date:	Date de première apparition du symptôme	Date de dernière constatation du symptôme
<b>Autre symptômes</b>																			
Douleurs musculaires, courbatures																			
Douleurs articulaires																			
Eruption cutanée (boutons, plaques, rougeurs)																			
Autres symptômes:																			

## Annexe 1 : Questionnaire de suivi patients

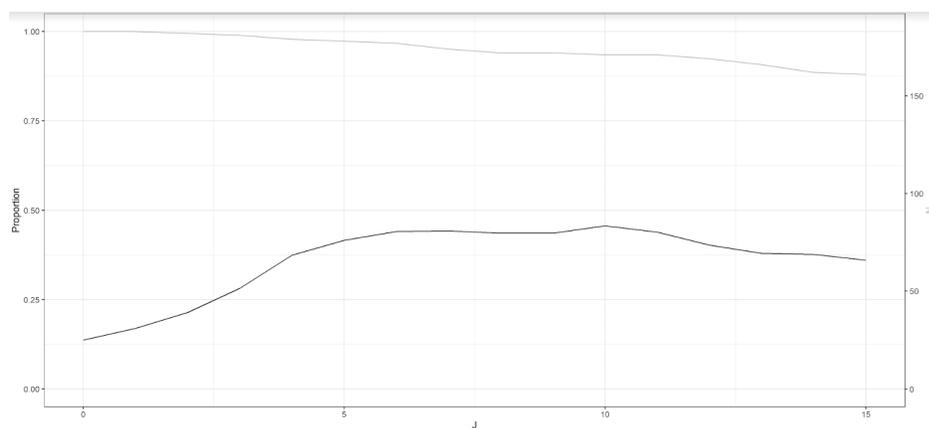
Asthénie :



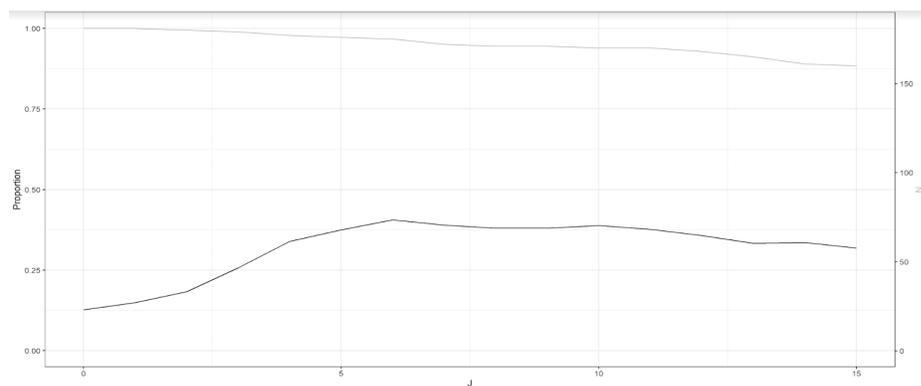
Dyspnée d'effort :



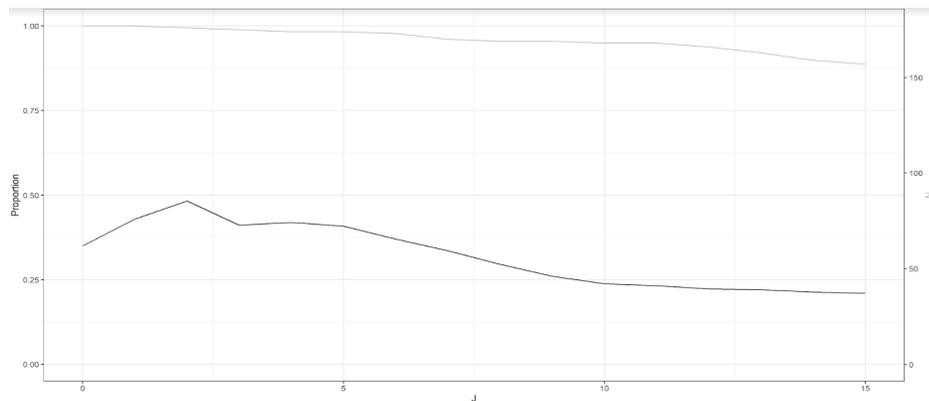
Anosmie :



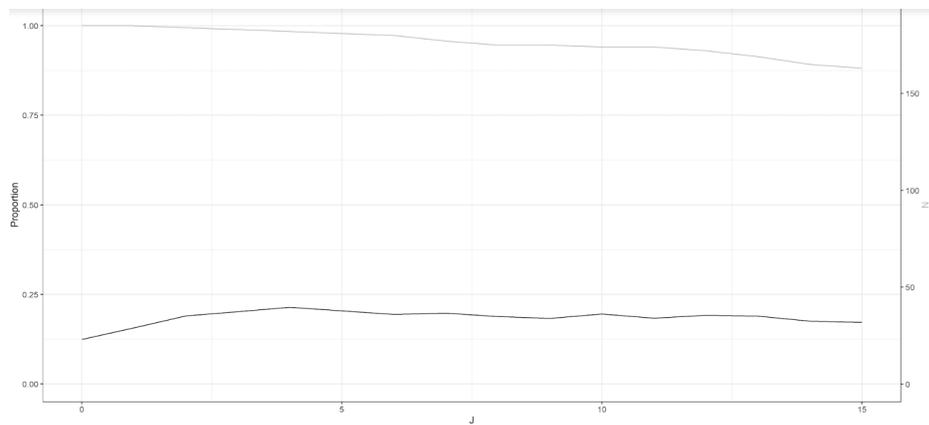
Dysgueusie :



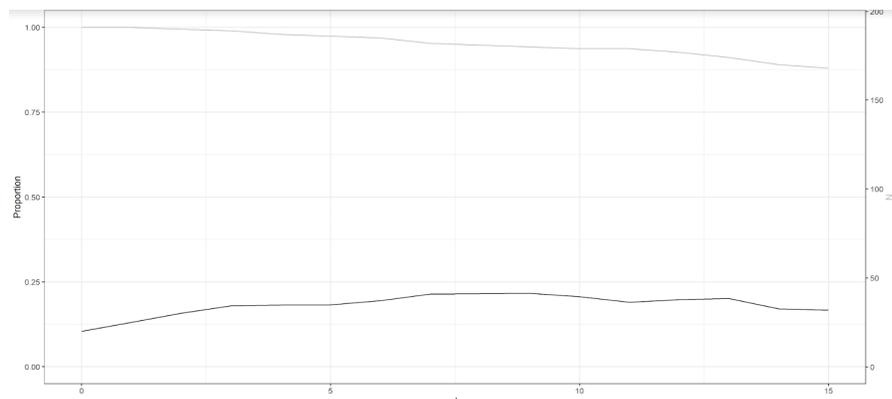
### Myalgies :



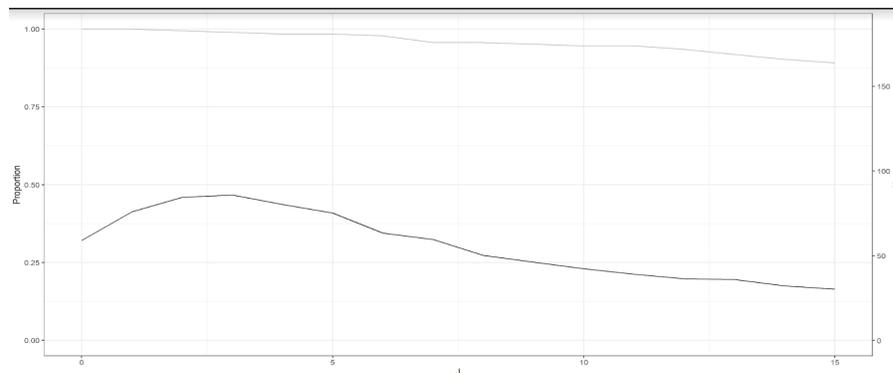
### Troubles de concentration et mémoire :



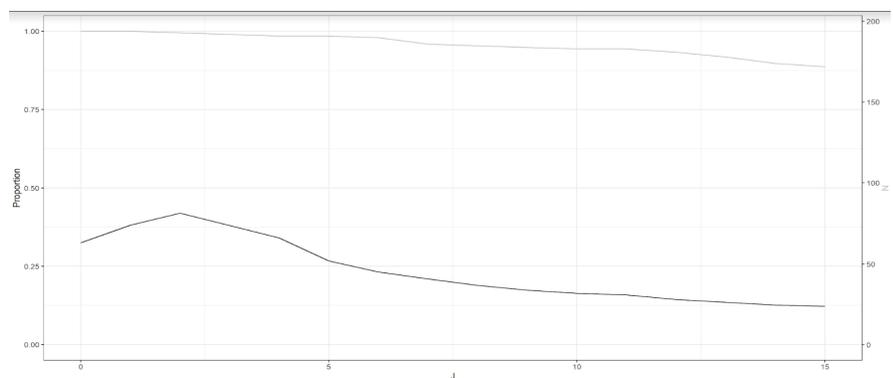
### Difficulté à l'inspiration profonde :



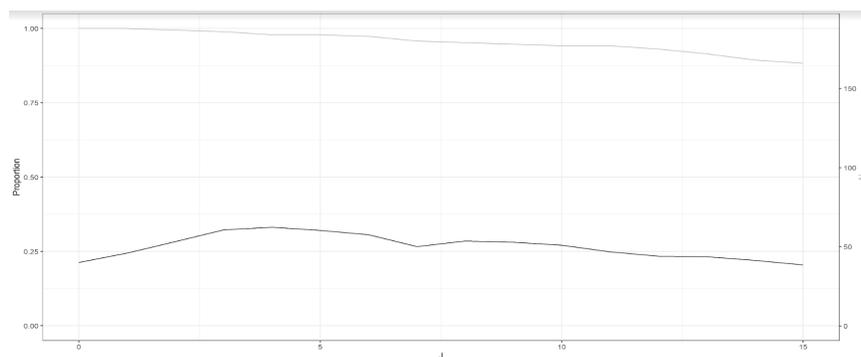
Céphalées :



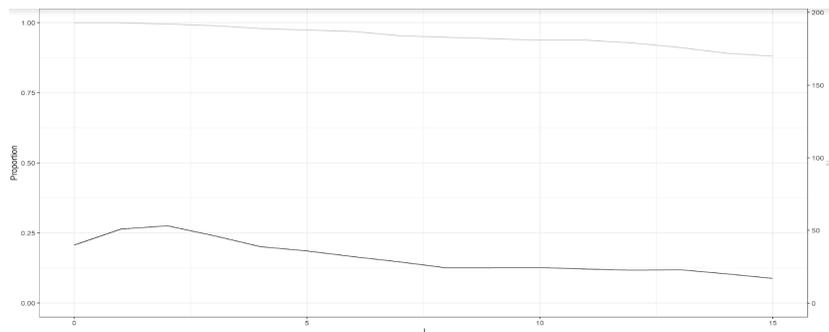
Fièvre :



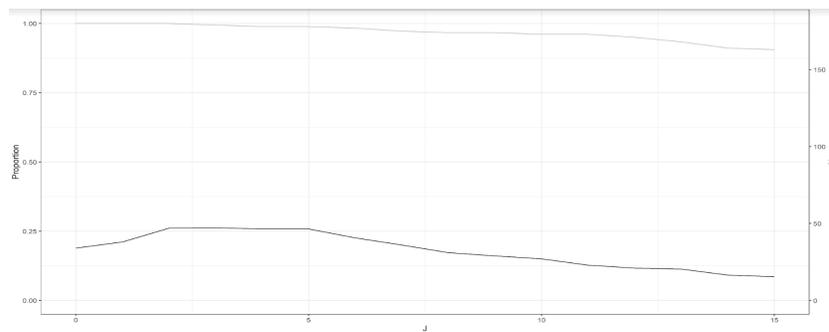
Toux sèche :



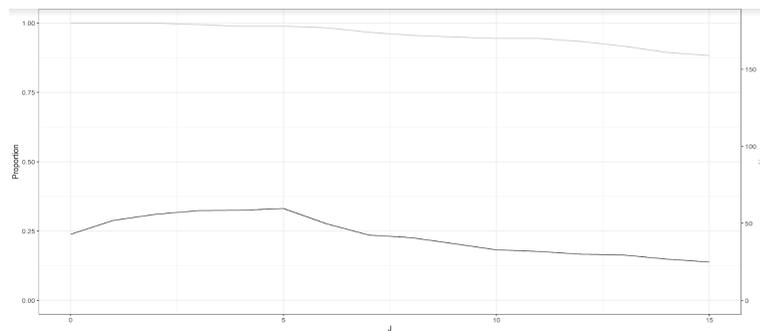
Frissons :



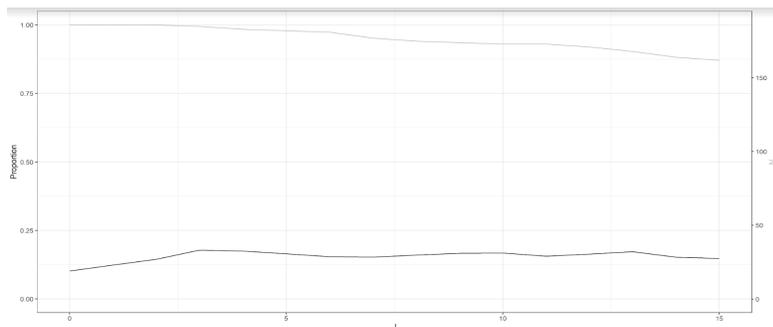
Perte d'appétit :



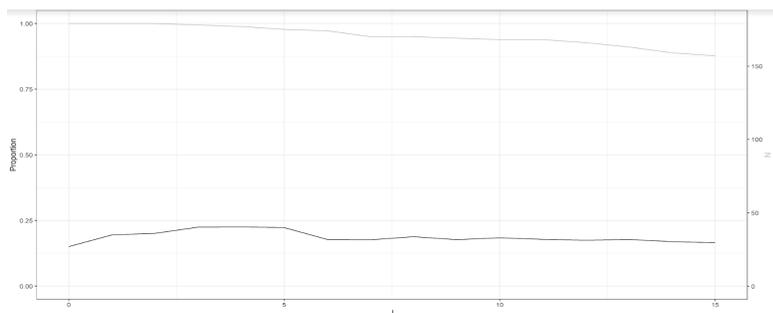
Rhinorrhée :



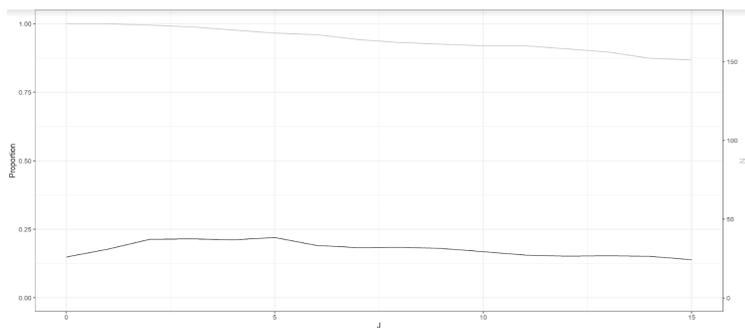
Sensation d'oppression thoracique :



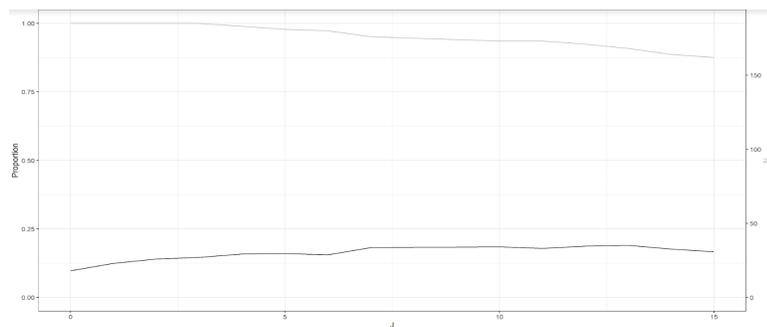
Troubles du sommeil :



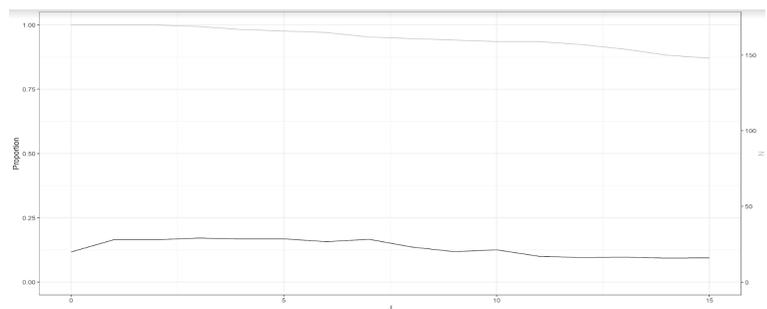
Arthralgies :



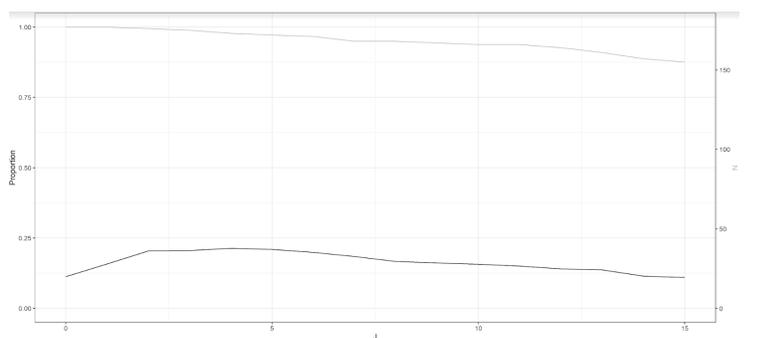
Anxiété :



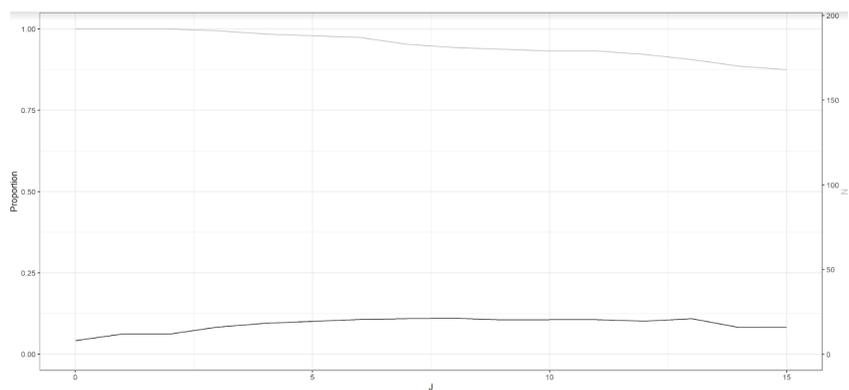
Symptômes dépressifs :



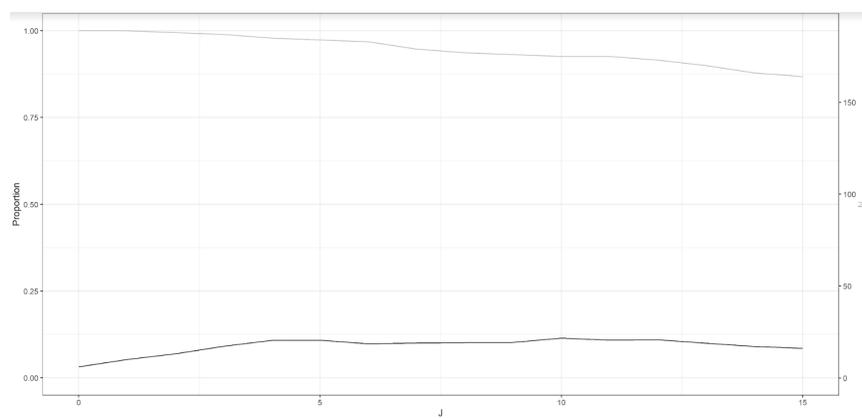
Sécheresse buccale :



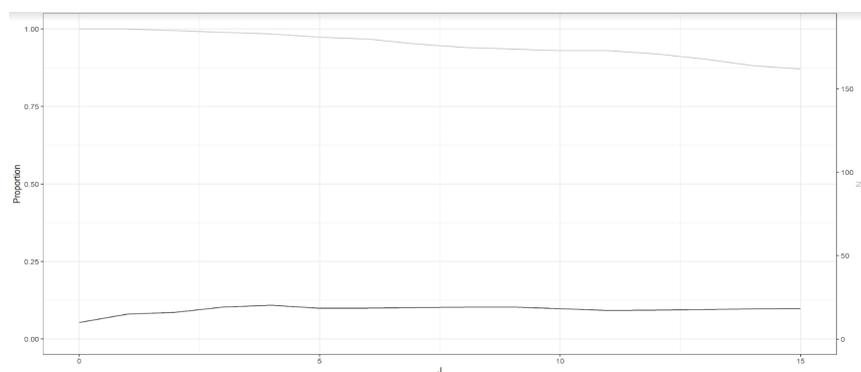
Douleurs thoraciques :



Sentiment de confusion :



Palpitations :



**Annexe 2 :** Graphiques sur l'évolution, durant les 15 premiers jours, des principaux signes cliniques à la phase aiguë

Regroupement de symptômes (14 au total)	M0						M1					
	COVID-19 originelle (n=131)	Alpha (n=108)	Delta (n=33)	Analyse variant delta et alpha VS COVID originelle			COVID-19 originelle (n=131)	Alpha (n=108)	Delta (n=33)	Analyse variant delta et alpha VS COVID originelle		
				OR	IC	Petit P				OR	IC	Petit P
Guéris	-	-	-	-	-	-	65 (49,4%)	65 (60,2%)	18 (54,5%)	-	-	-
Covid long	-	-	-	-	-	-	66 (50,6%)	43 (39,8%)	15 (45,5%)	<b>0,57</b>	<b>0,35 – 0,92</b>	<b>0,02</b>
AEG (asthénie, perte d'appétit, difficultés à boire)	123 (93,9%)	99 (91,7%)	33 (100%)	0,89	0,55 – 1,45	0,65	36 (27,5%)	24,22,2%)	9 (27,3%)	<b>0,52</b>	<b>0,25 – 1,04</b>	<b>0,07</b>
Infectieux (fièvre, frissons)	95 (75,5%)	73 (67,6%)	29 (87,9%)	-	-	-	16 (12,2%)	4 (3,7%)	2 (6,1%)	-	-	-
Rhumatologique (myalgies, arthralgie)	94 (71,8%)	76 (70,4%)	18 (54,5%)	0,89	0,55 – 1,45	0,65	23 (17,6%)	12 (11,1%)	0 (0%)	0,52	0,25 – 1,04	0,07
Respiratoire (difficulté à l'inspiration, toux sèche, toux grasse, rigidité du thorax)	80 (61%)	74 (68,5%)	24 (72,7%)	1,46	0,91 – 2,35	0,11	26 (20%)	14 (13%)	4 (12,2%)	0,64	0,33 – 1,15	0,14
Dyspnée	69 (52,7%)	-	-	0,77	0,49 – 1,20	0,25	28 (21,4%)	15 (12,9%)	6 (18,2%)	0,82	0,86 – 1,45	0,49
Cardiologique (oppression thoracique, douleurs thoracique, palpitations)	53 (40,5%)	40 (37%)	8 (24,2%)	0,84	0,52 – 1,33	0,45	16 (12,2%)	11 (10,2%)	3 (9,1%)	0,82	0,40 – 1,71	0,61
Anosmie, Dysgueusie	72 (55%)	52 (48,1%)	23 (69,7%)	0,83	0,53 – 1,31	0,43	26 (19,8%)	12 (11,1%)	8 (24,2%)	0,68	0,37 – 1,22	0,2
ORL (odynophagie, prurit gorge, rhinorrhée, obstruction nasale, brûlure nasale)	80 (61,1%)	70 (64,8%)	24 (72,7%)	1,37	0,86 – 2,19	0,18	15 (11,4%)	7 (6,5%)	3 (9,1%)	0,57	0,24 – 1,26	0,17
Conjonctivite	13 (9,9%)	13 (12%)	2 (6%)	1,18	0,55 – 2,53	0,67	5 (3,8%)	2 (1,8%)	0 (0%)	0,4	0,06 – 1,87	0,27
Sécheresse buccale	30 (22,9%)	29 (26,8%)	23 (69,7%)	1,01	0,60 – 1,72	0,95	8 (6,1%)	4 (3,7%)	2 (6,1%)	0,77	0,27 – 2,14	0,62
Céphalées	81 (61,8%)	65 (60,2%)	4 (12,2%)	0,98	0,62 – 1,55	0,93	17 (13%)	7 (6,5%)	2 (6,1%)	0,5	0,21 – 1,09	0,09
Neurologique (confusion, vertiges, difficultés de concentration et mémoire)	49 (37,4%)	34 (31,5%)	17 (51,5%)	0,94	0,59 – 1,49	0,79	19 (14,5%)	8 (7,4%)	3 (9,1%)	0,54	0,25 – 1,13	0,11
Digestif (nausée, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées)	48 (36,6%)	44 (40,7%)	16 (42,4%)	1,14	0,72 – 1,80	0,57	10 (7,6%)	3 (2,8%)	3 (9,1%)	0,63	0,22 – 1,64	0,35
Dermatologique (éruption cutanée)	7 (5,3%)	5 (4,5%)	4 (12,2%)	1,15	0,43 – 3,14	0,78	5 (3,8%)	0	0 (0%)	-	-	-

\*Les pourcentages indiqués sont les pourcentages ajustés.

**Annexe 3** : Tableau comparatif de l'incidence des symptômes à M0 et M1 et analyse univariée selon le variant viral dominant.

Caractéristiques de la population	Natif (n=131)	Alpha (n=108)	Delta (n=33)	OR	IC	Petit P
<b>Sexe :</b>						
Femme	68 (55,3%)	68 (63,5%)	23 (74,2%)			
Homme	55 (44,7%)	39 (36,5%)	8 (25,8%)	1,37	0,86 – 2,20	0,18
<b>Age :</b>	21-99 ans Moyenne 42 ans	18-90 ans Moyenne : 42,8 ans	19-82ans Moyenne :38 ans	0,95	0,82 – 1,10	0,51
<b>IMC :</b>	16,7-45,7kg/m2 Moyenne 26,2kg/m2	17-45Kg/m2 Moyenne : 25,2Kg/m2	16,4-29,2kg/m2 Moyenne : 21,7kg/m2	<b>0,95</b>	<b>0,90 – 0,99</b>	<b>0,03</b>
<b>Poids :</b>	43-130 kg Moyenne : 76,3kg	48-182 Kg Moyenne 74kg	42-100kg Moyenne : 61kg	-	-	-
<b>Taille :</b>	151-190cm Moyenne : 170cm	153-193cm Moyenne : 170cm	157-187cm Moyenne : 168cm	-	-	-
<b>Comorbidités :</b>						
<b>Respiratoires</b>	16 (13,4%)	10 (9,7%)	1 (3,4%)	0,72	0,33 – 1,55	0,41
<b>Cardiovasculaires</b>	12 (10,3%)	11 (10,7%)	1 (3,4%)	0,88	0,39 – 1,95	0,75
<b>Métaboliques</b>	25 (21,6%)	16 (15,7%)	0			
<b>Diabète</b>	10 (8,5%)	4 (3,9%)	0	0,55	0,29 – 1,03	0,06
<b>Immunodépression</b>	1 (0,8%)	1 (1%)	1 (3,4%)			
				0,96	0,11 – 8,13	0,97
<b>Onco-hématologie</b>	0	0	0			
<b>Psy</b>	10 (8,5%)	9 (8,8%)	3 (10,3%)			
				1,13	0,53 – 2,45	0,75
<b>Fatigue chronique</b>	3 (2,6%)	5 (4,9%)	0			
<b>Tabagisme</b>	18 (18,6%)	7 (10%)	8 (29,6%)	-	-	-
<b>Urgence</b>	12 (9,2%)	5 (4,6%)	1 (3%)	-	-	-
<b>Hospitalisation</b>	12 (9,2%)	3 (2,8%)	0	-	-	-
<b>Réanimation</b>	5 (3,8%)	2 (1,9%)	0	-	-	-
<b>Vaccination</b>	12 (9,2%)	21 (16%)	13 (39,4%)	-	-	-

\*Les pourcentages indiqués sont les pourcentages ajustés

#### Annexe 4 : Tableau comparatif des populations des 3 variants

Regroupement de symptômes (14 au total)	M0					M1				
	Vaccinés N=64	Non vaccinés N=261	OR	IC	Petit P	Vaccinés N=64	Non vaccinés N=261	OR	IC	Petit P
Guéris	-	-	-	-	-	40 (62,5%)	99(52,4%)	-	-	-
Covid long	-	-	-	-	-	24 (37,5%)	90 (47,6%)	0,55	0,30 – 0,97	0,04
AEG (asthénie, perte d'appétit, difficultés à boire)	61(95,3%)	244 (93,4%)	1,5	0,46 – 6,71	0,54	16 (25%)	61(23,4%)	1,5	0,47 -6,71	0,54
Infectieux (fièvre, frissons)	47(73,4%)	187(71,6%)				4 (6,3%)	16 (8,5%)			
Rhumatologique (myalgies, arthralgie)	38 (59,4%)	130 (68,8%)	0,66	0,37 – 1,20	0,17	3 (4,7%)	30 (15,9%)	0,66	0,37 – 1,20	0,17
Respiratoire (difficulté à l'inspiration, toux sèche, toux grasse, rigidité du thorax)	41 (64,1%)	119 (63%)	1,04	0,58 – 1,91	0,87	7 (11%)	30 (15,9%)	0,65	0,25 – 1,49	0,34
Dyspnée	28 (43,7%)	96(50,8%)	0,75	0,42 – 1,33	0,33	10 (15,6%)	28 (20,1%)	0,74	0,32 – 1,53	0,43
Cardiologique (oppression thoracique, douleurs thoracique, palpitations)	14 (21,9%)	67 (35,4%)	0,51	0,25 – 0,97	0,046	5 (7,8%)	20(10,6%)	0,71	0,23 – 1,86	0,52
Anosmie, Dysgueusie	23 (43,7%)	109 (57,7%)	0,57	0,32 – 1,0	0,054	8 (12,5%)	41 (21,7%)	0,51	0,21 – 1,12	0,11
ORL (odynophagie, prurit gorge, rhinorrhée, obstruction nasale, brûlure nasale)	44 (68,5%)	117 (61,9%)	1,35	0,75 – 2,52	0,32	5 (7,8%)	17 (9%)	0,86	0,27 – 2,28	0,77
Conjonctivite	8 (12,5%)	18 (9,5%)	1,35	0,53 – 3,20	0,5	1 (1,6%)	6 (3,2%)	0,48	0,02 – 2,90	0,51
Sécheresse buccale	14 (21,9%)	38 (20,1%)	1,11	0,54 – 2,18	0,76	4 (6,3%)	9 (4,8%)	1,33	0,35 – 4,25	0,64
Céphalées	37 (57,8%)	122 (65,5%)	0,75	0,42 – 1,35	0,34	3 (4,7%)	19 (10%)	0,44	0,10 – 1,35	0,2
Neurologique (confusion, vertiges, difficultés de concentration et mémoire)	20 (31,2%)	74 (39,1%)	0,7	0,38 – 1,28	0,26	6 (4,4%)	21 (11,1%)	0,83	0,29 – 2,04	0,7
Digestif (nausée, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées)	26 (40,6%)	76 (40,1%)	1,02	0,57 – 1,81	0,95	2 (3,1%)	11 (5,8%)	0,52	0,08 – 2,01	0,4
Dermatologique (éruption cutanée)	1 (1,6%)	9 (4,7%)	0,32	0,02 – 1,74	0,28	0	3 (1,6%)	-	-	-

\*Les pourcentages indiqués sont les pourcentages ajustés

### Annexe 5 : Tableau comparatif des incidences de chaque signes cliniques à M0 et M1 et analyse univariée selon le statut vaccinal

Caractéristiques de la population	Vaccinés : (n=64)	Non vaccinés (n=261)	OR	IC	Petit P
<b>Sexe :</b>					
Femme	45 (70,3%)	120 (63,4%)			
Homme	19 (29,7)	69 (36,6%)	1,27	1,06 – 1,52	0,009
<b>Age :</b>	22ans - 88 ans moyenne : 46,5	18 ans- 90 ans Moyenne 40,6 ans	0,73	0,39 – 1,34	0,32
<b>IMC :</b>	16,4-40 Kg/m2 moyenne : 24,4 kg/m2	17-44,9 Kg/m2 Moyenne : 24,8kg/m2	0,98	0,92 – 1,04	0,63
<b>Poids :</b>	42-113kg moyenne : 70,3kg	43kg-182 kg Moyenne 72kg			
<b>Taille :</b>	155cm-198cm moyenne : 168,9cm	151cm-192cm Moyenne : 169,7cm			
<b>Comorbidités :</b>					
<b>Respiratoires</b>	<b>8 (13,1%)</b>	<b>19 (10,7%)</b>	1,25	0,49 – 2,95	0,61
<b>Cardiovasculaires</b>	<b>9 (14,7%)</b>	<b>17 (9,6%)</b>	1,62	0,66 – 3,80	0,27
<b>Métaboliques</b>	<b>8 (13,6%)</b>	<b>26 (14,7%)</b>			
<b>Diabète</b>	<b>3 (4,9%)</b>	<b>7 (4%)</b>	1,06	0,46 – 2,26	0,89
<b>Immunodépression</b>	<b>2 (3,2%)</b>	<b>1 (0,6%)</b>			
<b>Onco-hématologie</b>	<b>1 (0,7%)</b>	<b>0</b>	9,1	1,14 – 185	0,06
<b>Psy</b>	<b>1 (1,6%)</b>	<b>20 (11,3%)</b>			
<b>Fatigue chronique</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>9 (5,1%)</b>	0,1	0,01 – 0,48	0,02
<b>Tabagisme</b>	<b>9 (17,6%)</b>	<b>26 (17,4%)</b>	-	-	-
<b>Urgences</b>	<b>3 (4,7%)</b>	<b>18 (6,9%)</b>	-	-	-
<b>Hospitalisation</b>	<b>3 (4,7%)</b>	<b>15 (5,7%)</b>	-	-	-
<b>Réanimation</b>	<b>1 (1,6%)</b>	<b>7 (2,8%)</b>	-	-	-

\*Les pourcentages indiqués sont les pourcentages ajustés

## Annexe 6 : tableau comparatif des populations dans les sous groupes vaccinés et non vaccinés

Syndromes (14 au total)	M0		M1	
	confirmé	Non confirmé	confirmés	Non confirmé
Guéris	-	-	192 (80,7%)	115 (88,5%)
Syndrome post aigu	-	-	115 (48,3%)	52 (40%)
AEG (asthénie, perte d'appétit, difficultés à boire)	198 (83,2%)	107 (82,3%)	64 (26,8%)	24 (18,5%)
Infectieux (fièvre, frissons)	150 (64%)	84 (31,5%)	22 (9,2%)	8 (6,2%)
Rhumatologique (myalgies, arthralgie)	142 (59,7%)	77 (59,2%)	34 (14,2%)	14 (10,8%)
Respiratoire (difficulté à l'inspiration, toux sèche, toux grasse, rigidité du thorax)	131 (55%)	77 (59,2%)	45 (18,9%)	12 (9,2%)
Dyspnée	95 (39,9%)	62 (47,7%)	47 (19,7%)	18 (13,8%)
Cardiologique (oppression thoracique, douleurs thoracique, palpitations)	70 (29,4%)	41 (31,5%)	26 (10,9%)	12 (9,2%)
Anosmie, Dysgueusie	114 (47,9%)	77 (59,2%)	44 (18,5%)	21 (16,2%)
ORL (odynophagie, prurit gorge, rhinorrhée, obstruction nasale, brûlure nasale)	125 (52,5%)	80 (61,5%)	24 (10%)	13 (10%)
Conjonctivite	19 (8%)	15 (11,5%)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Sécheresse buccale	49 (20,6%)	28 (21,5%)	14 (5,9%)	6 (4,6%)
Céphalées	126 (52,9%)	74 (56,9%)	24 (10%)	10 (7,7%)
Neurologique (confusion, vertiges, difficultés de concentration et mémoire)	75 (31,5%)	40 (30,8%)	29 (12,2%)	8 (6,2%)
Digestif (nausée, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées)	82 (34,5%)	46 (35,4%)	15 (10,3%)	6 (4,6%)
Dermatologique (éruption cutanée)	11 (4,6%)	7 (5,4%)	5 (2,1%)	2 (1,5%)

\*Les pourcentages indiqués sont les pourcentages ajustés

**Annexe 7 : tableau comparatif des incidences des différents signes cliniques à M0 et M1 selon le statut confirmé ou non de l'infection**

<b>Caractéristiques de la population</b>	<b>confirmés : (n=240)</b>	<b>Non confirmés (n=132)</b>
<b>Sexe :</b>		
Femme	140 (60,3%)	43 (34,7%)
Homme	92 (39,7%)	81 (65,3%)
<b>Age :</b>	18-99 ans Moyenne : 42 ans	18-82 ans Moyenne : 41 ans
<b>IMC :</b>	16,4-44,9 Kg/m2 Moyenne 25,2 kg/m2	16,7-45,7kg/m2 Moyenne : 24,8Kg/m2
<b>Poids :</b>	42-130kg Moyenne : 73kg	?
<b>Taille :</b>	152-198cm Moyenne : 170cm	?
<b>Comorbidités :</b>	Présent	Présent
<b>Respiratoires</b>	<b>23 (10,4%)</b>	<b>18 (15,4%)</b>
<b>Cardiovasculaires</b>	<b>25 (11,3%)</b>	<b>8 (7%)</b>
<b>Métaboliques</b>	<b>37 (16,9%)</b>	<b>15 (12,9%)</b>
<b>Diabète</b>	<b>14 (6,3%)</b>	<b>3 (2,6%)</b>
<b>Immunodépression</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>4 (3,4%)</b>
<b>Onco-hématologie</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>0</b>
<b>Psy</b>	<b>17 (7,7%)</b>	<b>9 (7,8%)</b>
<b>Fatigue chronique</b>	<b>4 (1,8%)</b>	<b>7 (6,2%)</b>
<b>Tabagisme</b>	<b>30 (16,8%)</b>	<b>18 (19,8%)</b>

\*Les pourcentages indiqués sont les pourcentages ajustés

### Annexe 8 : Tableau comparatif des populations des sous groupes confirmés ou non

THÈSE SOUTENUE PAR : Fiona BELABBAS | Sadia BOUAOULI

TITRE :

PRESENTATIONS CLINIQUES A LA PHASE AIGUE DE L'INFECTION A LA COVID-19 : SUIVI D'UNE COHORTE DE PATIENTS ADULTES EN SOINS PRIMAIRES DE 0 A 1 MOIS APRES LES PREMIERS SYMPTOMES

CONCLUSION :

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'incidence des symptômes à la phase aiguë d'une infection à la COVID-19 chez une cohorte de patients adultes recrutés en soins primaires. Les objectifs secondaires étaient de décrire les symptômes persistants, d'identifier les facteurs associés à la persistance d'au moins 2 symptômes à 1 mois et de rechercher s'il existait des associations de symptômes permettant de différencier les présentations cliniques de la phase aiguë.

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétro-prospective de cohorte incluant des patients ayant eu une infection supposée ou confirmée à la COVID-19 et suivis en soins primaires. La cohorte était composée de 325 patients, inclus entre le mois d'août 2020 et le mois de juillet 2021. Les données ont été recueillies au début de l'infection et à 1 mois, par les médecins et par les patients eux-mêmes. En cas d'inclusion après les premiers symptômes, ces données étaient recueillies de manière rétrospective. Les données ont été analysées de manière descriptive puis multivariée avec modèle de régression logistique.

Les symptômes initiaux les plus fréquemment retrouvés étaient : l'asthénie (90,4 %), la fièvre (63,3%), les myalgies (58,1%), les céphalées (57,2%), l'anosmie (48,6%), la dysgueusie (47,6 %) et la toux sèche (46,1 %). L'analyse des correspondances multiples n'a pas permis de distinguer des types de présentations cliniques à la phase aiguë.

A 1 mois, 55,3% des patients étaient guéris tandis que 44,6% des patients gardaient au moins 2 symptômes persistants. Les symptômes persistants à 1 mois les plus fréquents étaient : l'asthénie (20,9%), la dyspnée d'effort (17,2%), l'anosmie (15,3%), la dysgueusie (13,8%), les myalgies (9,2%), les troubles de la concentration et mémoire (8,9%) ainsi que les difficultés à l'inspiration profonde (8,9%).

En analyse multivariée, seuls le sexe féminin, la présence de comorbidités cardio-vasculaires, l'infection par le SARS-CoV2 natif, le nombre de symptômes à la phase aiguë et la présence d'une dyspnée étaient associés à la persistance d'au moins 2 symptômes à 1 mois.

Cette étude a pour avantage de s'intéresser à des patients suivis en soins primaires, ce qui nous rapproche des données sur la population générale. De nombreux symptômes ont été étudiés, avec un double recueil médecin - patient. Le recueil en partie rétrospectif a cependant pu influencer les résultats par un biais de mémorisation, de même que le choix de traitement des données manquantes ayant pu minorer la prévalence des symptômes. Les résultats concordent avec ceux de la littérature scientifique.

Des études complémentaires pourront être menées afin de mieux comprendre les déterminants de ces symptômes persistants, notamment en étudiant les aspects physiopathologiques de la phase aiguë associés à la persistance de symptômes dans le temps.

Cela permettrait ainsi de repérer précocement et plus précisément les patients à risque, pour développer puis proposer des traitements à la phase aiguë ayant pour objectif de limiter la survenue de symptômes prolongés de la COVID-19.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 20109122

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

Pr. Patrice MORAND

Pour le Président  
et par délégation

Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

Pr. Rahich IMPBERT

## Références bibliographiques

- (1) WHO | World Health Organization [En ligne]. 14.9 millions de décès supplémentaires ont été associés à la pandémie de COVID-19 en 2020 et 2021 ; [cité le 24 juin 2022]. Disponible : <https://www.who.int/fr/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>
- (2) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. . A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. fév 2020. [PubMed]
- (3) Sohn YJ, Shin PJ, Oh WS, Kim E, Kim Y, Kim YK. Clinical Characteristics of Patients Who Contracted the SARS-CoV-2 Omicron Variant from an Outbreak in a Single Hospital. Yonsei Med J. 2022 Aug. [PubMed]
- (4) Ryu BH, Hong SI, Lim SJ, Cho Y, Hwang C, Kang H, et al. Clinical Features of Adult COVID-19 Patients without Risk Factors before and after the Nationwide SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta)-variant Outbreak in Korea : Experience from Gyeongsangnam-do. J Korean Med Sci. 2021 Dec 20. [PubMed]
- (5) Aleksandra Synowiec,a,\* Artur Szczepański,a,b,\* Emilia Barreto-Duran,a,\* et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) : a Systemic Infection. Clinical microbiology reviews. Jan 2021. [PubMed]

- (6) Blair JE, Gotimukul A, Wang F, Mina SA, Bartels HC, Burns MW, et al. Mild to moderate COVID-19 illness in adult outpatients: Characteristics, symptoms, and outcomes in the first 4 weeks of illness. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 18. [PubMed]
- (7) Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29. [PubMed]
- (8) Hantz S. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats [Biological diagnosis of Sars-CoV-2 infection: strategies and interpretation of results]. *Rev Francoph Lab*. 2020 Nov. [Pubmed]
- (9) Piersiala K, Kakabas L, Bruckova A, Starkhammar M, Cardell LO. Acute odynophagia: A new symptom of COVID-19 during the SARS-CoV-2 Omicron variant wave in Sweden. *J Intern Med*. 2022 Jul. [PubMed]
- (10) Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021 Jul 22. [Pubmed]

(11) Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 7. [PubMed]

(12) Lane A, Hunter K, Lee EL, Hyman D, Bross P, Alabd A, et al. Clinical characteristics and symptom duration among outpatients with COVID-19. Am J Infect Control. 2022 Apr. [PubMed]

(13) Lapostolle F, Schneider E, Vianu I, Dollet G, Roche B, Berdah J, et al. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: the COVID-call study. Intern Emerg Med. 2020 Aug. [PubMed]

(14) Santé Publique France [En ligne]. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 ; [cité le 17 août 2022]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>

- (15) Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. 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. [PubMed]
- (16) UK Health Security Agency catalogue [En ligne]. [cité le 16 sep 2022]. Disponible : <https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff>
- (17) Mattiuzzi C, Henry BM, Lippi G. Is diffusion of SARS-CoV-2 variants of concern associated with different symptoms ? Journal of Infection [En ligne]. Jul 2021 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.008>
- (18) Kläser K, Molteni E, Graham M, Canas LS, Österdahl MF, Antonelli M et al. COVID-19 due to the B.1.617.2 (Delta) variant compared to B.1.1.7 (Alpha) variant of SARS-CoV-2 : a prospective observational cohort study. Scientific Reports [En ligne]. 28 juin 2022 [cité le 19 sep 2022];12(1). Disponible : <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14016-0>
- (19) Fernández-de-las-Peñas C, Cancela-Cilleruelo I, Rodríguez-Jiménez J, Gómez-Mayordomo V, Pellicer-Valero OJ, Martín-Guerrero JD, et al. Associated-Onset Symptoms and Post-COVID-19 Symptoms in Hospitalized COVID-19 Survivors Infected with Wuhan, Alpha or

Delta SARS-CoV-2 Variant. *Pathogens* [En ligne]. 25 juin 2022 [cité le 19 sep 2022];11(7):725.

Disponible : Associated-Onset Symptoms and Post-COVID-19 Symptoms in Hospitalized COVID-19 Survivors Infected with Wuhan, Alpha or Delta SARS-CoV-2 Variant - PubMed (nih.gov)

(20) Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *New England Journal of Medicine* [En ligne]. 22 juil 2021 [cité le 19 sep 2022];385(4):320-9. Disponible : <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107058>

(21) Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app : a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases* [En ligne]. Sep 2021 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00460-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00460-6)

(22) Antonelli M, Capdevila J, Chaudhari A, Granerod J, Canas LS, Graham MS et al. Optimal symptom combinations to aid COVID-19 case identification : Analysis from a community-based, prospective, observational cohort. *Journal of Infection* [En ligne]. Mars 2021 [cité le 19 sep 2022];82(3):384-90. Disponible : Optimal symptom combinations to aid COVID-19 case

identification: Analysis from a community-based, prospective, observational cohort - PubMed  
(nih.gov)

(23) Matthew Whitakera, Joshua Elliott, Barbara Bodinier. Variant-specific symptoms of COVID-19 among 1,542,510 people in England. MedRxiv preprint [en ligne]. Mai 2022 [cite le 19 sept 2022]. Disponible

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.05.21.22275368v1.full.pdf>

(24) Sudre CH, Lee KA, Lochlainn MN, Varsavsky T, Murray B, Graham MS, et Al. Symptom clusters in COVID-19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom Study app. Sci Adv. 2021 Mar 19. [PubMed]

(25) Paul Sebo, Benoit Tudrej, Julie Lourdaux et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 patients: a French cross-sectional study in primary care, 12 June 2020.

(26) Pascal Meylan. Covid long chez des individus infectés malgré le vaccin et effet du vaccin sur les symptômes. La revue médicale suisse 789. juillet 2022. Disponible

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2022/revue-medicale-suisse-789/covid-long-chez-des-individus-infectes-malgre-le-vaccin-et-effet-du-vaccin-sur-les-symptomes>

(27) Ministère des solidarités et de la santé [En ligne] COVID long comprendre informer prendre en charge. Dossier de presse - jeudi 17 mars 2022. Disponible

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/220317\\_-\\_dp\\_covid\\_long\\_\\_mars\\_2022.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/220317_-_dp_covid_long__mars_2022.pdf)

# Le 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.

”