



HAL
open science

Évaluation multiparamétrique du devenir des patients à un an d'une forme grave de Covid-19 : une étude de cohorte prospective

Marie Briand

► **To cite this version:**

Marie Briand. Évaluation multiparamétrique du devenir des patients à un an d'une forme grave de Covid-19 : une étude de cohorte prospective. Chirurgie. 2023. dumas-04774354

HAL Id: dumas-04774354

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04774354v1>

Submitted on 8 Nov 2024

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

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

UNIVERSITE DES ANTILLES
2023

UFR SANTÉ FACULTÉ DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD

N° 2023ANTI0938

Évaluation multiparamétrique du devenir des patients à un an d'une forme grave de COVID 19 : une étude de cohorte prospective

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 15 septembre 2023

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

BRIAND Marie

Examineurs de la thèse : Mr le Pr KALLEL Hatem
Mme la Dr ROLLE Amélie
Mr le Dr CAMOUS Laurent

Mr le Pr MEHDAOUI Hossein
Mme la Dr GUILLOUX Diane.

Président du Jury

Directeur de thèse
Co-directrice de thèse



Le Président de l'Université des Antilles : Michel GEOFFROY
Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Suzy DUFLO
Vice-Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Antoine ADENIS	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 95
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 12 80
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 96 89 10 10
Nadège CORDEL	Dermatologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
CHERET Antoine	Thérapeutique-Médecine de la douleur CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Michel DE BANDT	Rhumatologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Bertrand De TOFFOL	Neurologie CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 55
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 93 46 16
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Loïc EPELBOIN	Maladies infectieuses CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 67
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Hatem KALLEL	Médecine intensive-réanimation CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 13
Harold MERLE	Ophtalmologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Olivier PARANT	Gynécologie-Obstétrique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Stéphanie PUGET	Neurochirurgie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Chantal RAHERISON-SEMJEN	Pneumologie, Addictologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Dabor RESIERE	Thérapeutique-médecine de la douleur CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Pierre-Marie ROGER	Maladies infectieuses et tropicales CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 71
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 66
Magaly ZAPPA	Radiologie et imagerie médicale CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

Professeurs des Universités Associés - Praticiens Hospitaliers	
Stéphane AMADEO	Psychiatrie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Jacqueline DELOUMEAUX-TYNDAL	Épidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Papa Ngalgou GUEYE	Médecine d'Urgence CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Hossein MEHDAOUI	Médecine intensive-réanimation CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Stéphane PLawecki	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Patrick PORTECOP	Médecine d'urgence CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Marc PUJO	Médecine d'Urgence CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Cindy BERAL	Ophthalmologie CHU de Guadeloupe Tél. : 05 90 89 10 10
Romain BLAIZOT	Dermatologie-Vénéréologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Clarisse JOACHIM-CONTARET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 00
Amélie ROLLE	Anesthésie Réanimation CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Emmanuelle SYLVESTRE	Biostatistique, Informatique médicale et Technologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 03
Maître de Conférences	
Yoann GARNIER	Biologie Moléculaire et Cellulaire INSERM
Maître de Conférences des Universités Associé - Praticiens Hospitaliers	
Maïder FIRPION-COPPRY	Hygiène hospitalière CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Professeur des Universités de Médecine Générale	
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Guadeloupe / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
Professeur Associé de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral Tel : 05 90 20 39 37
Maître de Conférence des Universités de Médecine Générale	
Philippe CARRERE	Médecine générale Cabinet libéral
Maître de Conférence Associé de Médecine Générale	
KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé	Médecine générale Cabinet libéral
Franck MASSE	Médecine générale Cabinet libéral
Professeur émérite	
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	8
Index des Figures et Tableaux.....	9
Résumé en français.....	10
Résumé en anglais.....	11
Revue bibliographique.....	12
1 Virus SARS-COV-2.....	12
2 Symptomatologie d'une infection à SARS COV-2.....	12
3 Physiopathologie et Définition du SDRA.....	12
A. La phase exsudative.....	13
B. La phase proliférative.....	13
C. La phase fibrotique.....	13
4 Particularité du SDRA à COVID-19.....	14
A. Phénotype de type 1 ou « L »	14
B. Phénotype de type 2 ou « H »	15
C. Atteintes extra pulmonaires.....	15
5 Conséquences à long terme : COVID-long.....	15
6 Qualité de vie post réanimation	16
Contribution des auteurs/Statut de l'article.....	18
Titre de l'article/résumé.....	19
I- Introduction.....	20
I-1) Rationnel de l'étude.....	20
I-2) Objectif de l'étude.....	21
II- Matériels et Méthodes.....	22
II-1) Présentation de l'étude.....	22
II-2) Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion.....	22
II-3) Déroulement de l'étude et collecte des données.....	22
II-4) Critères de jugement.....	23
II-4a) Critère de jugement principal : SF-36.....	23
II-4b) Critères de jugement secondaires.....	23
II-5) Analyse statistique.....	24
II-6) Éthique.....	24

III- Résultats	25
III-1) Caractéristiques de la population.....	25
III-1a) Caractéristiques générales.....	25
III-1b) Caractéristiques liées à la maladie.....	25
III-1c) Caractéristiques liées à l'hospitalisation et complications.....	26
III-2) Évaluation globale des séquelles à moyen et long terme.....	28
III-2-1) Qualité de vie liée à la santé.....	28
III-2-1a) Score SF36.....	28
III-2-1b) Scores résumés physiques et mentaux.....	30
III-2-2) Santé physique.....	31
III-2-2a) Symptômes persistants.....	31
III-2-2b) Indice de masse corporelle.....	31
III-2-2c) Score MRC.....	31
III-2-2d) Anomalies scannographiques.....	31
III-2-2e) Explorations fonctionnelles.....	32
III-2-3) Santé mentale.....	33
III-2-3a) Anxiété dépression.....	33
III-2-3b) État de stress post traumatique.....	33
III-2-4) Reprise de l'activité professionnelle.....	33
IV- Discussion	34
Bibliographie.....	39
Suppléments.....	41
Annexes.....	42
Annexe 1 : Fiche de consultation type.....	42
Annexe 2 : Questionnaire SF-36 et interprétation.....	44
Annexe 3 : Questionnaire HAD.....	48
Annexe 4 : Questionnaire IES-R.....	49
Serment d'Hippocrate.....	50
Imprimatur.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS

APACHE II = Acute Physiologic Assessment and Chronic Health (Évaluation physiologique aiguë et santé chronique)

BP : Pain (Douleur physique) ; catégorie du score SF-36

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

DPP-4 : Dipeptidyl Peptidase 4

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

GH : General Health (Santé Générale) ; catégorie du score SF-36

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

IES-R: Impact of Event Scale Revisited

IGSII : Indice de Gravité Simplifié

IMC : Indice de Masse Corporelle

MCS score : score de la composante mentale du SF-36

mMRC : échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council

MRC: Medical Research Council

MH : Mental Health (Santé Mentale) ; catégorie du score SF-36

PCS score : score de la composante physique du SF-36

PF : Physical Functioning (Fonctionnement physique) ; catégorie du score SF-36

PICS : Syndrome Post-Réanimation (Post-Intensive Care Syndrome)

RE : Emotional Role (Limitation Émotionnelle) ; catégorie du score SF-36

RP : Physical Role (Limitation Physique) ; catégorie du score SF-36

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

SARS CoV2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SF-36: The Short Form (36) Health Survey

SF : Social Functioning (Fonctionnement social) ; catégorie du score SF-36

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

TDM : Tomodensitométrie ou scanner

VT : Vitality (Vitalité) ; catégorie du score SF-36

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de base à l'admission des patients hospitalisés en réanimation au CHU de Martinique et de Nice pour une pneumopathie grave à Covid-19.....27

Tableau 2 : Données observationnelles au cours de l'hospitalisation des patients atteints d'une pneumopathie grave à Covid-19 : prise en charge, complications et rééducation.....28

Tableau 3 : Paramètres de santé physique des survivants de la pneumopathie grave à Covid-19 dans les centres hospitaliers universitaires de Nice et de Martinique à 3 mois, 6 mois et 12 mois.....32

Tableau 4 : Test de marche de 6 minutes et explorations fonctionnelles respiratoires chez les patients ayant survécu à une pneumopathie grave à Covid-19 au cours des 12 premiers mois après leur sortie de réanimation.....33

Tableau 5 : Paramètres de santé mentale des survivants de la pneumopathie grave à Covid-19 dans les centres hospitaliers universitaires de Nice et de Martinique à 3 mois, 6 mois et 12 mois.....34

FIGURES

Figure 1 : Scores moyens dans chaque domaine du SF-36 à 3, 6 et 12 mois chez les patients ayant survécu à une pneumopathie grave à Covid-19.....30

Figure 2 : Distribution des scores PCS (2A) et MCS (2B) du SF-36 à 3, 6 et 12 mois chez les patients ayant survécu à une pneumopathie grave à Covid-19.....31

RESUME

Introduction :

La pandémie liée au SARS-Cov-2 a constitué un défi pour les unités de soins intensifs à la phase aiguë. Cependant, les séquelles à long terme de la pneumopathie grave à SARS-Cov-2 sont mal connues. Le but de cette étude était d'évaluer, sur une période de un an, l'évolution de la qualité de vie et des paramètres de santé physiques et mentaux secondaire à une forme grave de Covid-19.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, réalisée à Fort-de-France et à Nice, incluant des patients âgés de 18 ans ou plus et ayant survécu à une pneumopathie grave à SARS-CoV2. Ils ont été suivis sur une période de un an, à 3, 6 et 12 mois. La qualité de vie liée à la santé était évaluée par le score SF-36. Les paramètres liés à la santé physique évalués étaient : les symptômes persistants, l'indice de masse corporelle, le score MRC, les anomalies à l'imagerie et les explorations fonctionnelles. La santé mentale était évaluée par des questionnaires : HADS et IES-R.

Résultats :

28 patients, dont l'âge moyen était de $61,7 \pm 12,7$, ont été inclus. Aucune amélioration au cours du temps n'a été retrouvée dans toutes les dimensions du score SF-36. Le score moyen de la composante mentale (MCS) du SF-36 était de $48,4 \pm 9,9$ à 3 mois, $49,6 \pm 8,7$ à 6 mois et $48,1 \pm 11,1$ à 12 mois. Le score de la composante physique (PCS) était en moyenne de $40,4 \pm 11,4$ à 3 mois, $41,1 \pm 11,2$ à 6 mois et $42,3 \pm 13$ à 12 mois. A un an, 12 patients restaient dyspnéiques, le score MRC était de $59,4 \pm 1,2$ et l'IMC moyen était de $31 \pm 6,7$. Seul 4 des 20 scanners réalisés à 12 mois étaient normalisés. La distance de marche s'améliorait progressivement au cours du temps (68,9% de la distance théorique à 3 mois puis 88,2% à 12 mois ; $p = 0,003$). Aucune anomalie ni amélioration significative n'a été mise en évidence sur les explorations fonctionnelles respiratoires ni sur les scores HADS et IES-R.

Conclusion :

Les patients ayant survécu à une forme grave de COVID-19 ont présenté une qualité de vie altérée sans amélioration sur la période d'observation. La santé mentale était moins impactée que la santé physique.

Mots clés : COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; Soins Intensifs ; qualité de vie liée à la santé ; SF-36 ; Covid-long ; explorations fonctionnelles respiratoires; test de marche 6min; anxiété; dépression; état de stress post-traumatique

ABSTRACT

Introduction:

The SARS-Cov-2 pandemic challenged intensive care units in the acute phase. However, the long-term sequelae of severe SARS-Cov-2 are unclear. The aim of this study was to assess, over a 1-year follow-up, health-related quality of life and physical and psychological health parameters changes, following a severe form of Covid-19.

Materials and Methods:

This is a prospective cohort study, conducted in Fort de France and Nice, including patients aged 18 years or older and discharged alive from ICU following severe SARS-CoV2 pneumonia. A one-year follow-up was carried out, at 3, 6 and 12 months. Health-related quality of life was assessed by the SF-36 score. Physical health-related parameters assessed were persistent symptoms, body mass index, MRC score, imaging abnormalities, and functional explorations. Mental health was assessed by HADS and IES-R questionnaires.

Results:

28 patients with a mean age of $61.7 \pm 12,7$ years were included. No significant improvement over time was found in all dimensions of the SF-36 score. The mean SF-36 Mental Component Score (MCS) was 48.4 ± 9.9 at 3 months, 49.6 ± 8.7 at 6 months and 48.1 ± 11.1 at 12 months. The mean Physical Component Score (PCS) was 40.4 ± 11.4 at 3 months, 41.1 ± 11.2 at 6 months and 42.3 ± 13 at 12 months. At 1 year, 12 patients remained dyspneic, the MRC score was 59.4 ± 1.2 and the mean BMI was 31 ± 6.7 . Only 4 of the 20 scanners performed at 12 months were normalized. The walking distance improved progressively over time (68.9% of the theoretical distance at 3 months and 88.2% at 12 months; $p = 0.003$). No significant abnormalities or improvements were found in the respiratory functional tests or in the HADS and IES-R scores.

Conclusion:

Patients who survived a severe form of COVID-19 had impaired quality of life without improvement over the observation follow-up. Mental health was less impacted than physical health.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; Critical care; health-related quality of life; SF-36; Covid-long; Functional respiratory explorations; 6min walk test; anxiety; depression; posttraumatic stress disorder.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1- Virus SARS COV-2 (1, 2)

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-Cov-2) appartient à la famille des *Coronaviridae* du genre bêtacoronavirus qui regroupe entre autres les SARS-Cov-1 et MERS-Cov qui peuvent être responsable d'une atteinte respiratoire aiguë potentiellement mortelle. Il s'agit d'un virus enveloppé à ARN monocaténaire de polarité positive.

Le SARS-Cov-2 est principalement transmis par des gouttelettes lorsqu'une personne infectée est en contact étroit et prolongé avec une personne saine. La durée d'incubation est en moyenne de 5 jours. La contagiosité est maximale 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes.

La réplication du virus chez l'hôte est notamment permise par des protéines transmembranaires qui facilitent la liaison et la fusion de la particule virale à la surface de la membrane cellulaire cible. En effet, le SARS-CoV-2 se fixe au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) via une protéine de surface S (Spike) associée à un co-récepteur : TMPRSS2. Ce récepteur de l'ACE2 est fortement exprimé par les cellules épithéliales pulmonaires ce qui explique le tropisme de ce virus pour les voies aériennes respiratoires. Mais, il a également été retrouvé dans d'autres tissus, ce qui pourrait expliquer les manifestations extra-respiratoires liées à l'infection par ce virus. L'ensemble du cycle viral est expliqué dans les suppléments (supplément 1).

2- Symptomatologie d'une infection à SARS COV-2 (3)

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est causée par la souche de coronavirus SARS-CoV2. Cette maladie a plusieurs présentations cliniques, dont une majorité de formes asymptomatique.

Parmi les patients symptomatiques, la fièvre, la toux, la gêne respiratoire, l'anosmie et l'agueusie sont les symptômes les plus fréquents. Des signes secondaires sont parfois associés comme l'asthénie, les myalgies, l'anorexie, les expectorations et l'odynophagie. Ces symptômes sont peu spécifiques. Plus rarement, la maladie se manifeste par des troubles neurologiques, des troubles gastro-intestinaux, des manifestations dermatologiques ou des symptômes oculaires. De très rares cas de myocardites fulminantes ont également été rapportés dans la littérature.

Dans sa forme la plus sévère, la maladie s'exprime par un syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une prise en charge spécialisée en réanimation.

3- Physiopathologie et Définition du SDRA (4, 5)

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est un processus inflammatoire induisant un œdème pulmonaire de type lésionnel. Trois phases sont décrites : la phase exsudative, proliférative et fibrotique.

A. La phase exsudative

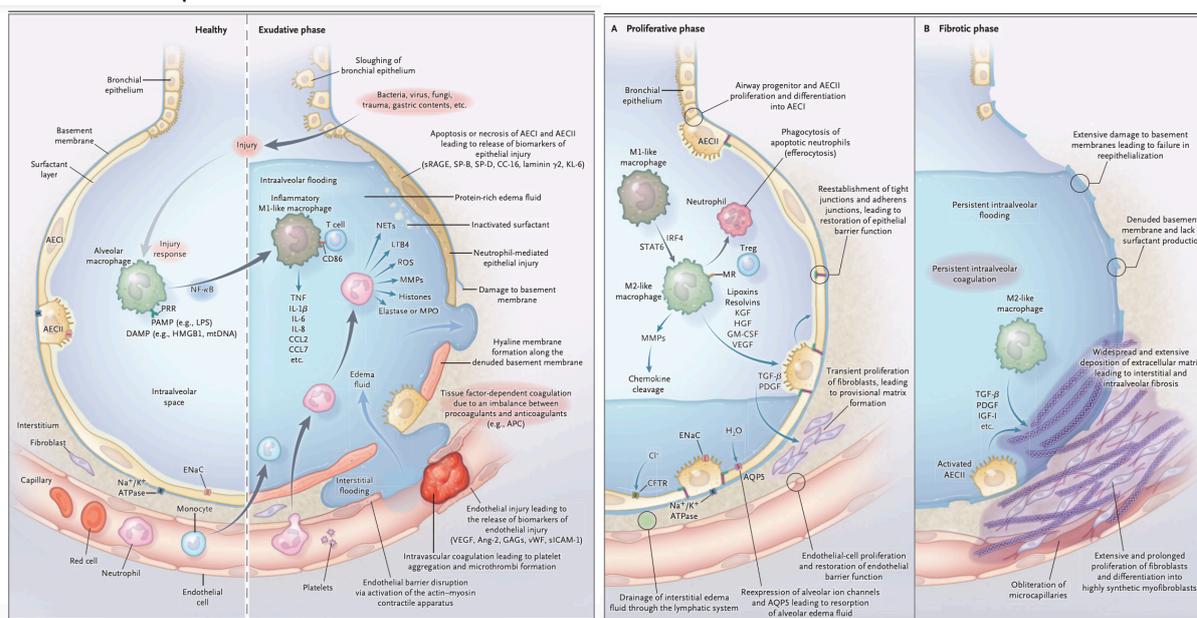
Lors de cette phase, il existe une augmentation de la perméabilité de la barrière endothéliale pulmonaire induisant une exsudation intra-alvéolaire sans augmentation de la pression hydrostatique microvasculaire. La lésion histologique typique est le dommage alvéolaire diffus associant un œdème interstitiel et alvéolaire riche en fibrine, des lésions endothéliales et épithéliales (destruction de la membrane alvéolo-capillaire). La destruction des pneumocytes de type II réduit la production de surfactant. Cette réaction exsudative est médiée par les macrophages qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires entraînant le recrutement des cellules épithéliales alvéolaires et des lymphocytes T. Ces remaniements inflammatoires sont responsables d'une perte de volume pulmonaire aéré (« *baby lung* »).

B. La phase proliférative

Lors de la phase proliférative se déroule la restauration de l'intégrité de l'épithélium alvéolaire ainsi que la résorption de l'œdème alvéolaire. En effet, la prolifération des pneumocytes de type II puis leur différenciation en pneumocytes de type I permet de reconstruire l'épithélium alvéolaire. Lors de la résorption de l'œdème alvéolaire, le sodium extracellulaire est transporté hors de l'alvéole via la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{--ATPase}$ et l'eau sort de l'alvéole via l'aquaporine des pneumocytes de type I. Les macrophages phagocytent les protéines insolubles et les neutrophiles apoptotiques.

C. La phase fibrotique

Les fibroblastes vont former une matrice avec la production de collagène. Ce processus de cicatrisation peut évoluer vers la fibrose pulmonaire. Le développement de la fibrose alvéolaire et interstitielle est favorisé par les lésions de la membrane ainsi qu'une restauration de l'épithélium alvéolaire inadéquate ou retardée.



En conséquence, lors d'un SDRA, on retrouve une hypoxémie profonde, une diminution de la compliance pulmonaire ainsi qu'une augmentation du shunt intra-pulmonaire et de l'espace mort. Les causes de cet œdème lésionnel peuvent être une agression endogène, indirecte par voie endothéliale (sepsis, pancréatite, embolie amniotique, circulation extra-corporelle, transfusions massives, brûlures étendues) ou exogènes avec une agression épithéliale primaire (infectieuses ou toxiques).

Actuellement, les critères de Berlin permettent de définir ce syndrome (5). Ainsi, le SDRA est défini par la présence, dans les 7 jours suivant une pathologie pulmonaire ou extra-pulmonaire aiguë, d'une hypoxémie aiguë ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) associée à des infiltrats radiologiques bilatéraux (non entièrement expliqués par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique), chez un patient ventilé avec une pression expiratoire positive (PEP) d'au moins 5 cmH₂O. La définition de Berlin distingue les SDRA selon le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: SDRA légers ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg), SDRA modérés ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) et SDRA sévères ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg).

A court terme, le SDRA est responsable d'une mortalité hospitalière importante qui augmente avec sa sévérité. La prise en charge de ce syndrome est donc une préoccupation majeure dans les services de réanimation.

4- Particularité du SDRA à COVID-19 (2, 6, 7)

L'infection à SARS-Cov2 peut s'exprimer, dans sa forme la plus sévère, par un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec certaines atypies. En effet, après la phase d'invasion virale, de nombreuses cytokines (IL-6, IL-8, IL-10...) et autres médiateurs (anti-TNF α) sont produits pour lutter contre le virus. Une réaction immunitaire inadaptée, caractérisée par un orage cytokinique, est parfois constatée avec une aggravation de la symptomatologie respiratoire. Cette réaction est observée huit à dix jours après les premiers symptômes.

Contrairement au SDRA classique, la compliance est souvent préservée malgré une hypoxémie sévère. Gattinoni et al ont ainsi distingué deux phénotypes dans l'atteinte respiratoire du SARS-CoV2 (6) : le type 1 ou « L » (« Low Elastance »), le plus fréquent, avec compliance préservée et le type 2 ou « H » (« High Elastance ») avec compliance effondrée. Ces deux phénotypes peuvent parfois se succéder au cours de l'évolution.

A. Phénotype de type 1 ou « L »

La compliance est conservée ou peu altérée et donc inhabituellement élevée par rapport au SDRA usuel. Le volume de gaz intra pulmonaire est normal ou presque normal. L'hypoxémie est due à la perte de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et à une altération de la régulation du débit sanguin

pulmonaire avec un rapport ventilation/perfusion (VA/Q) abaissé. Les manœuvres de recrutement, telles qu'une augmentation de la PEP et la mise en décubitus ventral n'améliorent pas l'oxygénation par le recrutement de zones non aérées mais redistribuent la perfusion pulmonaire en améliorant la relation VA/Q. La réponse à ces manœuvres est donc limitée. La tomographie montre des infiltrats pulmonaires interstitiels périphériques, à prédominance sous-pleurale ou le long des scissures, sans volumineuses condensations alvéolaires.

B. Phénotype de type 2 ou « H »

Ce phénotype se rapproche du SDRA classique avec une hypoxémie sévère associée à une compliance effondrée (< 40mL/cmH₂₀). L'aération pulmonaire est altérée en raison d'un œdème pulmonaire associé à des condensations alvéolaires. L'imagerie montre des condensations alvéolaires associées à des infiltrats interstitiels. Le potentiel de recrutement est donc élevé.

C. Atteintes extra-pulmonaires

Le SDRA secondaire au COVID-19 se distingue également du SDRA classique par une coagulopathie accompagnant le syndrome dysimmunitaire. Cette coagulopathie est responsable d'un nombre important d'évènements thromboemboliques artériels et/ou veineux pouvant aggraver le pronostic de la maladie. De nombreux phénomènes sont intriqués dans cette coagulopathie, parmi lesquels, un excès d'inflammation lié à la libération massive de cytokines, une activation des plaquettes, une stase vasculaire ou encore une dysfonction endothéliale.

Une insuffisance rénale aiguë nécessitant parfois une épuration extrarénale peut être également associée. Les causes de cette association semblent multiples : effet cytopathogène direct du virus via les récepteurs ACE2, mécanisme immunologique direct ou indirect via l'afflux de cytokines lié à l'état proinflammatoire.

D'autres atteintes d'organes ont été décrites. Toutes ces spécificités liées à l'infection par le virus SARS-CoV-2 résultent en une prise en charge parfois différente du SDRA classique et les conséquences à long terme sont encore mal connues. (7)

5- Conséquences à long terme : COVID-long (8, 9, 10, 11)

Les premières études publiées à ce sujet ont mis en évidence la persistance ou l'apparition de certains symptômes, physiques ou mentaux, qui persistent au-delà de 3 mois après l'épisode aigu. L'ensemble de ces symptômes a été regroupé sous les termes de « COVID-long » ou « état post-COVID » par l'OMS en octobre 2021, et ils ont un impact sur la qualité de vie des patients. Ils ne sont pas expliqués par un diagnostic alternatif.

Ainsi, les études tendent à montrer qu'il persiste des symptômes à distance de l'infection à Covid-19, majorés avec la gravité du tableau initial. En effet, une méta-analyse internationale retrouve que 6,2 % des personnes ayant été symptomatiques ont présentées des symptômes persistants à 3 mois. (8) Pour les patients hospitalisés, 74% ont continué à être symptomatique à 6 mois, selon l'étude monocentrique de Huang C. et al comprenant environ 1700 patients. Dans cette dernière étude, la fatigue ou la faiblesse musculaire (63 %), les difficultés de sommeil (26 %) et l'anxiété ou la dépression (23 %) étaient fréquemment signalés. (9) Une amélioration des symptômes était toutefois constatée à 12 mois. (10) Enfin, pour les patients ayant séjourné en soins intensifs, à un an, les symptômes physiques étaient au premier plan chez 74,3% des patients tandis que des troubles mentaux ont été signalés par 26,2 % des patients. (11)

Cependant, l'impact du COVID-long sur la qualité de vie après une hospitalisation en réanimation reste à définir.

6- Qualité de vie post-réanimation (12)

La qualité de vie liée à la santé dans les suites d'une hospitalisation en réanimation est une préoccupation secondaire pour la majorité des praticiens en unités de soins intensifs qui se focalisent sur la prise en charge de la phase aiguë de la maladie. Le parcours de soins de ces patients survivants est mal standardisé et peu d'unités de soins intensifs effectuent un suivi à moyen/long terme de ces patients avec des consultations dédiées. Pourtant, une consultation post-réanimation semble nécessaire du fait de la fréquence élevée du syndrome post-réanimation (PICS) pouvant toucher les malades et leurs proches. Ce syndrome associe, comme pour le Covid long, des symptômes persistants d'altération physique, mentale et cognitive qui vont altérer la qualité de vie. (12)

L'impact sur la qualité de vie à moyen et à long terme, d'une pneumopathie grave à Covid-19 et ses conséquences sur la santé physique et la santé mentale est peu étudié. Une évaluation multiparamétrique et objective par des tests et des questionnaires standardisés est nécessaire.

Références

1. Lina B, Peiffer-Smadja N. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
2. Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care*. déc 2021;11(1):36.
3. Tsatsakis A, Calina D, Falzone L, Petrakis D, Mitrut R, Siokas V, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol*. déc 2020;146:111769.
4. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. Vol. 377, *New England Journal of Medicine*. 2017. p. 562-72.
5. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 1 oct 2012;38(10):1573-82.
6. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 16 avr 2020;24(1):154.
7. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 9 juin 2020;323(22):2329.
8. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 25 oct 2022;328(16):1604.
9. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. janv 2021;397(10270):220-32.
10. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*. août 2021;398(10302):747-58.
11. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 8 févr 2022;327(6):559.
12. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg*. juill 2019;6(3):233-46.

CONTRIBUTION DES AUTEURS/ STATUT DE L'ARTICLE

Contribution des auteurs :

Concept et élaboration de l'étude : C.SACCHERI, Pr DELLAMONICA

Collecte de données : M.BRIAND, D.GUILLOUX, R.LOMBARDI, C.SACCHERI

Analyse et tri des données : M.BRIAND, D.GUILLOUX

Interprétation des données : M.BRIAND, D.GUILLOUX

Analyses statistiques : M.BRIAND, Pr R.NEVIERE, Dr J-D POMMIER

Rédaction du manuscrit : M.BRIAND, D.GUILLOUX, Pr H.MEHDAOUI

Statut de l'article :

Non encore formaté pour une revue particulière

Évaluation multiparamétrique du devenir des patients à un an d'une forme grave de COVID 19 : une étude de cohorte prospective

Introduction :

La pandémie liée au SARS-Cov-2 a constitué un défi pour les unités de soins intensifs à la phase aiguë. Cependant, les séquelles à long terme de la pneumopathie grave à SARS-Cov-2 sont mal connues. Le but de cette étude était d'évaluer, sur une période de un an, l'évolution de la qualité de vie et des paramètres de santé physiques et mentaux secondaire à une forme grave de Covid-19.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, réalisée à Fort-de-France et à Nice, incluant des patients âgés de 18 ans ou plus et ayant survécu à une pneumopathie grave à SARS-CoV2. Ils ont été suivis sur une période de un an, à 3, 6 et 12 mois. La qualité de vie liée à la santé était évaluée par le score SF-36. Les paramètres liés à la santé physique évalués étaient : les symptômes persistants, l'indice de masse corporelle, le score MRC, les anomalies à l'imagerie et les explorations fonctionnelles. La santé mentale était évaluée par des questionnaires : HADS et IES-R.

Résultats :

28 patients, dont l'âge moyen était de $61,7 \pm 12,7$, ont été inclus. Aucune amélioration au cours du temps n'a été retrouvée dans toutes les dimensions du score SF-36. Le score moyen de la composante mentale (MCS) du SF-36 était de $48,4 \pm 9,9$ à 3 mois, $49,6 \pm 8,7$ à 6 mois et $48,1 \pm 11,1$ à 12 mois. Le score de la composante physique (PCS) était en moyenne de $40,4 \pm 11,4$ à 3 mois, $41,1 \pm 11,2$ à 6 mois et $42,3 \pm 13$ à 12 mois. A un an, 12 patients restaient dyspnéiques, le score MRC était de $59,4 \pm 1,2$ et l'IMC moyen était de $31 \pm 6,7$. Seul 4 des 20 scanners réalisés à 12 mois étaient normalisés. La distance de marche s'améliorait progressivement au cours du temps (68,9% de la distance théorique à 3 mois puis 88,2% à 12 mois ; $p = 0,003$). Aucune anomalie ni amélioration significative n'a été mise en évidence sur les explorations fonctionnelles respiratoires ni sur les scores HADS et IES-R.

Conclusion :

Les patients ayant survécu à une forme grave de COVID-19 ont présenté une qualité de vie altérée sans amélioration sur la période d'observation. La santé mentale était moins impactée que la santé physique.

Mots clés : COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; Soins Intensifs ; qualité de vie liée à la santé ; SF-36 ; Covid-long ; explorations fonctionnelles respiratoires ; test de marche 6min ; anxiété ; dépression ; état de stress post-traumatique

I- INTRODUCTION

I-1) Rationnel de l'étude

En décembre 2019, un cluster impliquant une nouvelle zoonose à coronavirus (SARS-Cov2) a été détecté dans la province de Wuhan en Chine. Ce virus est devenu un problème majeur de Santé publique en raison d'une mortalité importante. Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré la maladie Covid-19 en pandémie mondiale (1,2). Cette dernière a constitué un défi pour les unités de soins intensifs en raison de l'afflux de patients nécessitant la mise en place d'une ventilation invasive.

Dans sa forme la plus sévère, l'infection par le virus SARS-CoV-2 s'exprime par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) selon les critères de Berlin (3). Toutefois, certaines atypies sont décrites (4,5) comme la présence d'une hypoxémie profonde malgré une préservation des compliances à la phase initiale, contrairement aux autres formes de SDRA connues. Ce SDRA se distingue également par la présence d'une coagulopathie, responsable d'un nombre important d'évènements thromboemboliques artériels et/ou veineux pouvant aggraver le pronostic de la maladie. Une réponse inflammatoire exacerbée, des complications cardiaques, neurologiques, ainsi que la présence d'une insuffisance rénale aiguë sont aussi parfois associées. (6,7)

Ces spécificités résultent en une prise en charge parfois différente du SDRA classique. (8)

Malgré une baisse d'incidence, les admissions en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2 restent fréquentes et de nombreux patients vont survivre. Il est donc nécessaire de mieux connaître les conséquences à moyen et long terme de cette forme grave de la maladie. Bien qu'elles aient déjà été décrites dans le SDRA classique (9,10), les spécificités de la pneumopathie grave à Covid-19 font qu'une extrapolation de ces résultats semble peu pertinente.

L'impact du Covid-19 et des symptômes persistants sur la qualité de vie et la fonction respiratoire à moyen et long terme est de plus en plus étudié (11–16), cependant la plupart des études publiées ont inclus des patients avec des degrés de gravité divers sur une période limitée. A notre connaissance, il existe peu d'études multicentriques avec des critères standardisés et reproductibles évaluant, à moyen et long terme, la qualité de vie des patients ayant survécu à une pneumopathie grave à COVID-19 avec une évaluation multiparamétrique et objective des conséquences physiques et psychologiques de cette maladie.

I-2) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer sur une période d'un an, l'impact sur la qualité de vie liée à la santé d'une forme grave de Covid-19 ayant nécessité une hospitalisation en réanimation et son évolution au cours du temps. Notre principale hypothèse était que les patients ayant contracté une forme sévère d'infection à Sars-Cov-2 présenteraient une altération marquée de la qualité de vie en post-réanimation avec une amélioration progressive de celle-ci, mais limitée par des séquelles physiques (musculosquelettiques, respiratoires) et psychologiques (état de stress post-traumatique, anxiété, dépression) liées à l'hospitalisation en réanimation et aux conséquences de la maladie. Cette altération de la qualité de vie pourrait avoir pour conséquence des difficultés de reprise de l'activité professionnelle.

Ainsi, les objectifs secondaires de notre étude avaient pour but de décrire l'évolution de différents paramètres tant physiques (symptômes persistants, force musculaire, variations pondérales, EFR, test de marche, aspect tomodensitométrie) que psychiques (score d'anxiété-dépression et score IES pour l'état de stress post-traumatique) sur une période de 1 an.

Cette étude pourra donner des éléments permettant de cibler le type de suivi et le type de réadaptation les plus adaptés en post-réanimation d'une infection grave à Covid-19.

II- MATERIELS ET METHODES

II-1) Présentation de l'étude :

Nous avons mené une étude de cohorte prospective en France dans les centres hospitaliers universitaires de Nice et de Martinique (Numéro ClinicalTrial.gov : *NCT04401111*). Le recrutement des patients a eu lieu entre mars 2020 et mai 2020 inclus. Le suivi des patients s'est déroulé de juin 2020 à mai 2021.

II-2) Critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion :

Les patients étaient éligibles pour l'inclusion dans l'étude s'ils avaient un âge supérieur ou égal à 18 ans et étaient sortis vivant de réanimation dans le cadre de la prise en charge d'une pneumopathie grave secondaire à une infection à SARS-CoV2. Nous avons défini cette pneumopathie grave comme une détresse respiratoire aiguë nécessitant une oxygénothérapie > 6 L/min, des images compatibles (scanner ou radiographie pulmonaire) ainsi qu'une PCR positive au virus SARS-CoV-2.

Les critères de non-inclusion regroupaient les patients non-affiliés ou non-bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale, les personnes bénéficiant d'une protection renforcée (mineurs, femmes enceintes, personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative) et les personnes ayant refusé de donner leur consentement.

Les patients ne se présentant pas à au moins une consultation de suivi étaient exclus de l'étude.

II-3) Déroulement de l'étude et collecte des données :

Les données démographiques et les antécédents de la population étudiée ont été extraits à partir des dossiers médicaux : âge, sexe, statut socio-économique, comorbidités, traitements habituels. Les caractéristiques liées à la maladie et à l'hospitalisation ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients après l'inclusion : durée des symptômes avant hospitalisation, symptômes à l'admission, scores de gravité, atteinte tomodensitométrie initiale (Minime > 10% ; Modérée 10-20% ; Étendue 25-50% ; Sévère 50-75% et Critique > 75%), anomalies biologiques à l'admission, durée d'hospitalisation, durée et type de ventilation mécanique, durée curares, traitements pharmacologiques et non pharmacologiques reçus, complications, durée du séjour en rééducation.

Les patients remplissant tous les critères d'inclusion ont été suivis sur une période de 1 an ponctuée de 3 consultations médicales à 3 mois, 6 mois et 12 mois de leur sortie de réanimation. Ces patients recevaient à leur domicile une convocation pour une hospitalisation de jour.

Lors de l'hospitalisation, le patient était évalué par plusieurs paramètres tant physiques que psychiques selon une fiche de consultation standardisée entre les 2 centres (voir Annexe 1).

L'interrogatoire, à la recherche de signes fonctionnels séquellaires, était complété par la réalisation de questionnaires standardisés : SF 36 (voir Annexe 2), échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression scale) (voir Annexe 3) et score IES-R (Impact of Event Scale Revised) (voir Annexe 4). Ces questionnaires étaient remis aux patients au début de l'hospitalisation et étaient renseignés par le patient lui-même ou par un investigateur en présence du patient. L'examen clinique comportait un examen général, associé à une évaluation de la force musculaire par le score MRC (Medical Research Outcome). Les examens complémentaires comprenaient une évaluation de la fonction respiratoire par un test de marche de 6 min standardisé ainsi qu'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et une tomodensitométrie (TDM). Les examens complémentaires étaient réalisés à la discrétion du médecin selon les données de la consultation et les résultats antérieurement connus. La consultation des 6 mois excluait la réalisation du TDM sauf si celui-ci n'avait pas été réalisé pour des raisons organisationnelles. Le scanner n'était également pas réalisé à 1 an si un scanner antérieur au cours du suivi était normal.

II-4) Critères de jugement :

a) Critère de jugement principal : SF 36

Le critère principal de cette étude était l'évaluation de l'évolution de la qualité de vie liée à la santé par le score SF-36 (version française validée) au cours de la première année post-réanimation (voir Annexe 2). Il permet d'évaluer la qualité de vie, selon 36 questions dans 8 catégories (17) : fonctionnement physique (PF), limitation physique (RP), douleur physique (BP), santé générale (GH), vitalité (VT), fonctionnement social (SF), limitation émotionnelle (RE) et santé mentale (MH). Chaque item est pondéré pour obtenir une note entre 0 (qualité de vie nulle) et 100 (qualité maximale). A partir des 8 dimensions, 2 scores résumés peuvent être calculés selon un algorithme proposé par Ware et al : un score de la composante physique ou PCS (regroupant le fonctionnement physique, la limitation physique, la douleur physique et la santé générale) et un score de la composante mentale ou MCS (regroupant la vitalité, le fonctionnement social, la limitation émotionnelle et la santé mentale). Ces 2 scores résumés sont normalisés à une moyenne de 50 avec un écart type de 10. La qualité de vie est donc inférieure à la normale si les scores résumés sont inférieurs à 50. (18)

b) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le taux de symptômes physiques développés pendant ou après la COVID-19 et persistants à distance de l'infection à 3 mois, 6 mois et 1 an, non expliqués par un diagnostic alternatif. Ces symptômes évalués étaient la dyspnée, la toux, l'asthénie, l'agueusie et l'anosmie. Une

dyspnée était définie par un score supérieur ou égal à 1 sur l'échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (mMRC).(19) Les autres symptômes ont été quantifiés selon une variable binomiale (oui, non) après interrogatoire du patient.

- L'évolution du poids, de l'indice de masse corporelle et du score MRC (Medical Research Council) à 3 mois, 6 mois et 1 an. (20)
- La présence de lésions pulmonaires scannographiques anormales à 3 mois, 6 mois et 1 an post-réanimation. Les scanners réalisés ont été interprétés par des radiologues dans leur pratique courante. Toutes les anomalies rapportées dans les comptes rendus ont été extraites telles que décrites par les radiologues, indifféremment du pourcentage d'atteinte.
- Évolution de la distance parcourue au test de marche de 6 min à 3 mois, 6 mois et 1 an post-réanimation. (21)
- Évaluation et évolution des troubles ventilatoires par des explorations fonctionnelles respiratoires avec mesures spirométriques (rapport de Tiffeneau, VEMS) et pléthysmographiques (capacité vitale lente, capacité pulmonaire totale, diffusion des gaz)(22)
- Évolution du score des questionnaires de dépistage de l'état de stress post-traumatique et du trouble anxio-dépressif avec les scores validées « Hospital Anxiety and Depression scale » (HADS) (23,24) et « Impact of event scale revised » (IES-R). (25)
- Taux de reprise d'activité professionnelle (temps plein, mi-temps, <mi-temps, aucune) à 3 mois, 6 mois, 1 an post-réanimation dans la population étudiée.

II-5) Analyse statistique :

Cette étude étant une cohorte prospective, elle ne nécessite pas de calcul de nombre de sujets nécessaires. Les variables qualitatives ont été décrites par leur fréquence et leur pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type. La comparaison des données utilisait un test de Wilcoxon pour des échantillons appariés. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

II-6) Éthique :

Il s'agit d'une étude qui s'inscrit dans une démarche de soins courants. L'étude est conforme aux principes de la déclaration d'Helsinki. Le patient était informé de son inclusion dans cette étude de façon claire, loyale et appropriée par un médecin investigateur de l'étude et sa non-opposition était recherchée de façon orale, libre, éclairée et exprès lors de la première consultation de suivi à 3 mois.

III- RESULTATS

III-1) Caractéristiques de la population

Au CHU de Fort-de-France, 27 patients ont été admis en réanimation pour une pneumopathie grave à COVID-19 sur la période d'inclusion, 5 patients sont décédés et 2 patients ne remplissaient pas les critères d'inclusion car ne bénéficiaient pas d'un régime de sécurité sociale. 3 patients ont été exclus car ne se sont pas présentés à au moins une consultation de suivi. Au CHU de Nice, 11 patients remplissaient les critères d'inclusion. Au total, 28 patients, hospitalisés dans les services de réanimation du CHU de Fort-de-France en Martinique et du CHU de Nice, ont participé à l'étude. 17 patients sur les 28 inclus (60,7%) provenaient de Martinique. 21 patients se sont présentés à la consultation des 3 mois, 22 à la consultation des 6 mois et 20 à la consultation des 12 mois. 1 patient est décédé au cours du suivi entre la consultation à 3 mois et la consultation à 6 mois.

III-1a) Caractéristiques générales (tableau 1) :

Les caractéristiques de la population générale de notre étude sont présentées dans le tableau 1.

Notre cohorte de patient avait entre 29 ans et 82 ans avec un âge moyen de $61,7 \pm 12,7$ ans. Il y avait 18 hommes (64,3%) contre 10 femmes (35,7%). Seuls 11 patients (39,3%) étaient en activité avant l'admission en réanimation, 14 (50%) étaient retraités et 4 (14,3%) au chômage.

Parmi les antécédents des patients, 16 (57,1%) étaient hypertendus et 16 (57,1%) étaient obèses (57,1%) avec un indice de masse corporel moyen de $30,9 \pm 5,6$ kg/m². Le diabète de type 2, la dyslipidémie étaient retrouvés respectivement chez 10 (35,7%) et 7 (25%) patients. D'autres comorbidités étaient également retrouvées : le syndrome d'apnée du sommeil (3 patients), la BPCO (3 patients) et l'asthme (3 patients). Les traitements habituels des patients avant l'hospitalisation étaient représentés majoritairement par : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (10 patients), les inhibiteurs calciques (8 patients) et la metformine (7 patients).

III-1b) Caractéristiques liées à la maladie (tableau 1)

Concernant l'infection au COVID-19, les patients étaient hospitalisés en moyenne $9,6 \pm 5$ jours après le début des premiers symptômes. Les signes respiratoires étaient au premier plan lors de l'admission en réanimation avec une dyspnée chez 25 patients (89,3%) et une toux chez 19 (67,9%) des 28 patients inclus. La fièvre était présente à l'admission chez 21 patients (75%). D'autres symptômes comme la diarrhée, les myalgies, la confusion et les vomissements (14,3%) étaient retrouvés respectivement chez 8 (28,6%), 6 (21,4%), 5 (17,9%) et 4 (14,3%) patients. Des scores de gravité à l'admission ont été évalués avec des valeurs moyennes de $4,3 \pm 3,3$ sur 24 pour le score SOFA

; 32,4 ± 16,5 sur 163 pour le score IGSII et 14,2 ± 6,1 sur 71 pour le score APACHE II.

L'atteinte tomodensitométrique était étendue pour 5 patients, sévère pour 7 patients et critique pour 3 patients sur les 18 ayant eu un scanner à l'admission. Au niveau biologique, une lymphopénie était présente avec une moyenne à 1 ± 0,5 G/L pour des leucocytes à 9,4 ± 4,4 G/L en moyenne. La CRP était élevée avec en moyenne un taux à 207,9 ± 109,3 mg/L

Tableau 1. Caractéristiques de base à l'admission des patients hospitalisés en réanimation au CHU de Martinique et de Nice pour une pneumopathie grave à Covid-19. N = 28	
Sexe – no. (%)	
Femme	10 (35,7%)
Homme	18 (64,3%)
Age - ans	
	61,7 ± 12,7 (29 ; 82)
Statut professionnel – no. (%)	
En activité	11 (39,3%)
Retraite	14 (50%)
Chômage	4 (14,3%)
Comorbidités – no. (%)	
Hypertension	16 (57,1%)
Obésité (IMC > 30 kg/m2)	16 (57,1%)
Diabète de type 2	10 (35,7%)
Dyslipidémie	7 (25%)
SAOS	3(10,7%)
BPCO	3 (10,7%)
Asthme	3(10,7%)
Cancer	2 (7,1%)
Dépression	1 (3,6%)
Tabagisme actif	1/18 (5,6%)
Traitements habituels avant hospitalisation– no. (%)	
Inhibiteur du SRAA	10 (35,7%)
Inhibiteur calcique	8 (28,6%)
Bétabloquant	5 (17,9%)
Statine	5 (17,9%)
Metformine	7 (25%)
Inhibiteur de la DPP-4	4 (14,3%)
Insuline	3 (10,7%)
Immunosuppresseur	1 (3,6%)
Durée des symptômes avant hospitalisation en réanimation – jours	
	9,6 ± 5 (2 ; 23)
Symptômes à l'admission– no. (%)	
Dyspnée	25 (89,3%)
Fièvre	21 (75%)
Toux	19 (67,9%)
Diarrhée	8 (28,6%)
Myalgies	6 (21,4%)
Confusion	5 (17,9%)
Vomissement	4 (14,3%)
Scores	
SOFA ‡	4,3 ± 3,3 (0; 13)
IGSII	32,4 ± 16,5 (8; 86)
APACHE II ¶	14,2 ± 6,1 (6 ; 32)
IMC – kg/m2	30,9 ± 5,6 (21,9 ; 44,9)
Sévérité de l'atteinte pulmonaire sur le scanner thoracique – no. (%)	
Minime <10%	3/18 (16,7%)
Modérée 10-25%	0/18 (0%)
Étendue 25-50%	5/18 (27,8%)
Sévère 50-75%	7/18 (38,9%)
Critique >75%	3/18 (16,7%)
Résultats biologiques	
Leucocytes – G/L	9,4 ± 4,4 (3,2 ;19,9) n = 26
Hémoglobine – g/dL	12,5 ± 1,4 (8,8 ; 14,6) n = 27
Plaquettes – G/L	237,6 ± 81,4 (101 ; 418) n = 26
Polynucléaires neutrophiles – G/L	7,4 ± 3,5 (1,86 ; 15,91) n = 25
Lymphocytes – G/L	1,0 ± 0,5 (0,3 ; 1,9) n = 25
Urée – mmol/L	6,8 ± 5,2 (2,1 ; 29,8)
Creatininémie – µmol/L	88,6 ± 35,5 (42 ; 215)
Lactates – mmol/L	1,9 ± 1,1 (0,9 ; 6) n = 22
CRP – mg/L	207,9 ± 109,3 (40,0 ; 434,1) n = 20
Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables catégorielles et en moyenne ± écart-type (minimum ; maximum) pour les variables quantitatives. Les données manquantes sont indiquées par un dénominateur différent du nombre total de patient (N=28) pour les variables catégorielles ou par « n=nombre de patient analysés » pour les variables quantitatives.	
‡ Le score SOFA peut varier de 0 à 24 ; un score élevé indique une dysfonction d'organes plus importante et un risque de mortalité plus élevé chez les patients en soins intensifs. Un score ≥2 est associé à une mortalité de 10 %.	
Le score IGSII peut varier de 0 à 163. Ce score est conçu pour évaluer le risque de mortalité sur la base de la physiologie aiguë et de l'évaluation de la santé chronique. Plus le score est élevé, plus le risque de décès est important.	
¶ Le score de l'APACHEII peut varier de 0 à 71 ; plus le score est élevé, plus la maladie est grave.	
IMC = indice de masse corporelle ; SAOS = syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive ; SRAA = système rénine-angiotensine-aldostérone ; DPP4 = dipeptidyl peptidase 4 ; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment ; IGSII= Indice de Gravité Simplifié; APACHE II = Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (évaluation de la physiologie aiguë et de l'état de santé chronique).	

III-1c) Caractéristiques liées à l'hospitalisation et complications

L'ensemble des données observationnelles concernant la prise en charge de la pneumopathie grave à Covid-19 et ses complications au cours de l'hospitalisation sont présentées dans le [tableau 2](#).

Tableau 2. Données observationnelles des patients hospitalisés en réanimation pour une pneumopathie grave à Covid-19 : prise en charge, complications et rééducation. N=28	
Durée du séjour en réanimation – jours	23,6 ± 15,8 (4; 65)
Prise en charge du SDRA	
Intubation orotrachéale – no. (%)	21 (75%)
Durée de ventilation mécanique – jours	14,6 ± 13,2 (0; 47)
Décubitus ventral– no. par patient	1,9 ± 2,7 (0; 11)
Curarisation – jours	5,5 ± 5,9 (0; 19)
Trachéostomie – no. (%)	4 (14,3%)
Traitement pharmacologique anti-Covid-19 -no. (%)	
Hydroxychloroquine	22 (78,6%)
Azithromycine	18 (64,3%)
Antiviraux	9 (32,1%)
Corticoïdes	10 (35,7%)
Anti-interleukin 6	2 (7,1%)
Interféron	1 (3,6%)
Autres thérapeutiques -no. (%)	
Antibiotiques (sauf azythromycine)	28 (100%)
Amines	17 (60,7%)
Antidépresseurs	8 (28,6%)
Anxiolytiques	7 (25%)
Épuration extra rénale	4 (14,3%)
Monoxyde d'azote	2 (7,1%)
Complications -no. (%)	
Complications -no. (%)	
Auto-extubation	4 (14,3%)
Réintubation	11 (39,3%)
Oedème laryngé	3 (10,7%)
Embolie pulmonaire	4 (14,3%)
Thrombose veineuse profonde	5 (17,9%)
Bactériémie	12 (42,9%)
Pneumopathie bactérienne	14 (50%)
Infection de cathéter	8 (28,6%)
Fongémie	1 (3,6%)
Fibrillation atriale	8 (28,6%)
Syndrome coronarien aigu	1 (3,6%)
Myocardite	1 (3,6%)
Anémie	7 (25%)
Hémorragie digestive	5 (17,9%)
Accident vasculaire cérébral	1 (3,6%)
Syndrome anxio-dépressif	15 (53,6%)
Insuffisance rénale aiguë	11 (39,3%)
Rééducation	
Admission en centre de rééducation-no. (%)	17/27 (63%)
Durée du séjour en centre de rééducation - jours	24,5 ± 28,8 (0; 92) n = 23
Durée du séjour total (réanimation + centre de rééducation) - jours	64,7 ± 43,5 (7 ; 145) n = 26
Length of stay in total hospitalization (ICU+ rehabilitation center) - days	64,7 ± 43,5 (7 ; 145) n = 26
Les résultats sont exprimés en nombre (no.) (%) pour les variables catégorielles et en moyenne ± écart-type (minimum ; maximum) pour les variables quantitatives. Les données manquantes sont indiquées par un dénominateur différent du nombre total de patient (N=28) pour les variables catégorielles ou par « n=nombre de patient analysés » pour les variables quantitatives.	

La durée moyenne du séjour en réanimation pour les patients inclus dans notre étude était de 23,6 ± 15,8 jours. 21 patients (75%) avaient eu recours à l'intubation orotrachéale. La période d'intubation durait en moyenne 14,6 ± 13,2 jours. Lors de cette période, les patients avaient eu recours au décubitus ventral en moyenne 1,9 fois et avaient eu des curares pendant 5,5 ± 5,9 jours. 4 patients ont nécessité la pose d'une trachéotomie dans le cadre d'un sevrage ventilatoire difficile.

22 patients (78,6%) ont été traités par hydroxychloroquine et 18 (64,3%) par azythromycine. 10 patients ont reçu des corticoïdes (35,7%) et 9 un traitement antiviral (32,1%). L'anti-interleukine 6 et l'interféron ont été utilisés de façon plus rare chez 2 (7,1%) et 1 (3,6%) patient respectivement. Tous

les patients ont reçu une antibiothérapie. 17 patients (60,7%) ont nécessité la mise en place d'un support par amines au cours de l'hospitalisation. 2 patients (7,1%) ont reçu une thérapie par monoxyde d'azote (NO). Enfin, des traitements anxiolytiques ou antidépresseurs ont été introduits respectivement chez 7 (25%) et 8 (28,6%) patients au cours du séjour aux soins intensifs.

Les complications étaient fréquentes au cours de l'hospitalisation en réanimation : 15 patients (53,6%) ont présenté des troubles anxio-dépressifs, la moitié des patients (14 patients) ont présenté une surinfection bactérienne pulmonaire, 12 patients (42,9%) ont présenté une bactériémie, 8 patients (28,6%) ont présenté une infection de cathéter, 11 patients (39,3%) ont nécessité une réintubation au cours de l'hospitalisation, 11 patients (39,3%) ont présenté une insuffisance rénale aiguë qui a mené à la dialyse pour 4 (14,3%) patients, 4 patients (14,3%) ont fait une embolie pulmonaire et 5 (17,9%) ont présenté une thrombose veineuse profonde. D'autres complications ont été décrites et sont présentées dans le tableau 2.

17 patients (63%) ont effectué un séjour en centre de rééducation avant le retour au domicile. Ce séjour durait en moyenne $24,5 \pm 28,8$ jours avec une hétérogénéité marquée allant de 1 jour à 92 jours. Au total, la durée d'hospitalisation totale des patients que nous avons suivis était de $64,7 \pm 43,5$ jours.

III-2) Évaluation globale des séquelles à moyen et long terme

III-2-1) Qualité de vie liée à la santé

III-2-1a) Score SF36

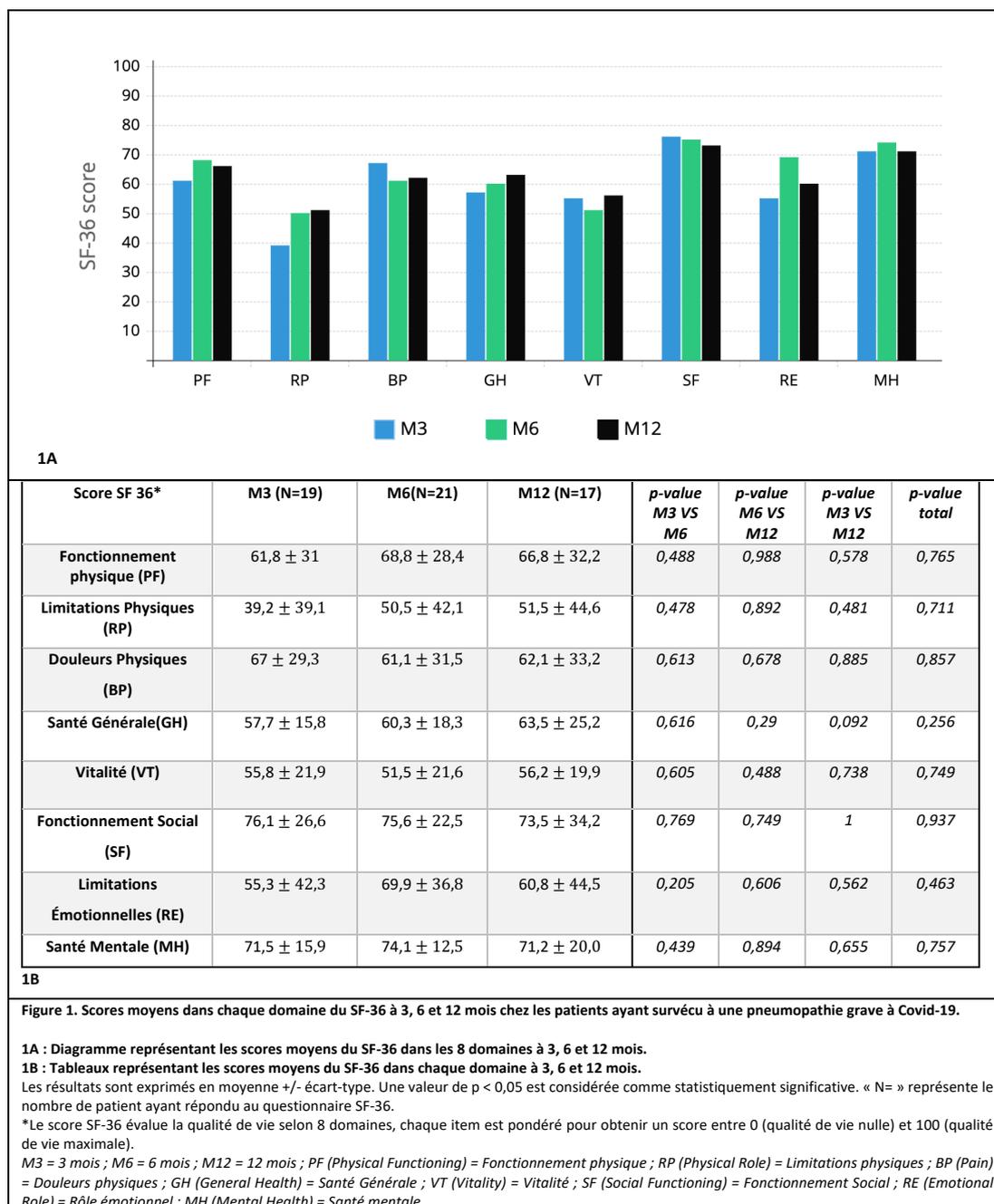
Les scores moyens des 8 dimensions du SF-36 à 3 mois, 6 mois et 1 an de notre cohorte de patient sont présentés dans la Figure 1A et 1B.

A 3 mois, 19 patients ont répondu au questionnaire SF-36. Les scores moyens dans chaque dimension étaient de : $61,8 \pm 31$ pour le Fonctionnement Physique (PF), $39,2 \pm 39,1$ pour les Limitations Physiques (RP), $67 \pm 29,3$ pour les Douleurs Physiques (BP), $57,7 \pm 15,8$ pour la Santé Générale (GH), $55,8 \pm 21,9$ pour la Vitalité (VT), $76,1 \pm 26,6$ pour le Fonctionnement Social (SF), $55,3 \pm 42,3$ pour les Limitations Émotionnelles (RE) et $71,5 \pm 15,9$ pour la Santé Mentale.

A 6 mois, 21 patients ont répondu au questionnaire SF-36. Les scores moyens dans chaque dimension étaient de : $68,8 \pm 28,4$ pour le Fonctionnement Physique (PF), $50,5 \pm 42,1$ pour les Limitations Physiques (RP), $61,1 \pm 31,5$ pour les Douleurs Physiques (BP), $60,3 \pm 18,3$ pour la Santé Générale (GH), $51,5 \pm 21,6$ pour la Vitalité (VT), $75,6 \pm 22,5$ pour le Fonctionnement Social (SF), $69,9 \pm 36,8$ pour les Limitations Émotionnelles (RE) et $74,1 \pm 12,5$ pour la Santé Mentale.

A 12 mois, 17 patients ont répondu au questionnaire SF-36. Les scores moyens dans chaque dimension étaient de : 66,8 ± 32,2 pour le Fonctionnement Physique (PF), 51,5 ± 44,6 pour les Limitations Physiques (RP), 62,1 ± 33,2 pour les Douleurs Physiques (BP), 63,5 ± 25,2 pour la Santé Générale (GH), 56,2 ± 19,9 pour la Vitalité (VT), 73,5 ± 34,2 pour le Fonctionnement Social (SF), 60,8 ± 44,5 pour les Limitations Émotionnelles (RE) et 71,2 ± 20 pour la Santé Mentale.

Ces résultats mettent en évidence une absence de différence significative au cours du temps dans chaque dimension.



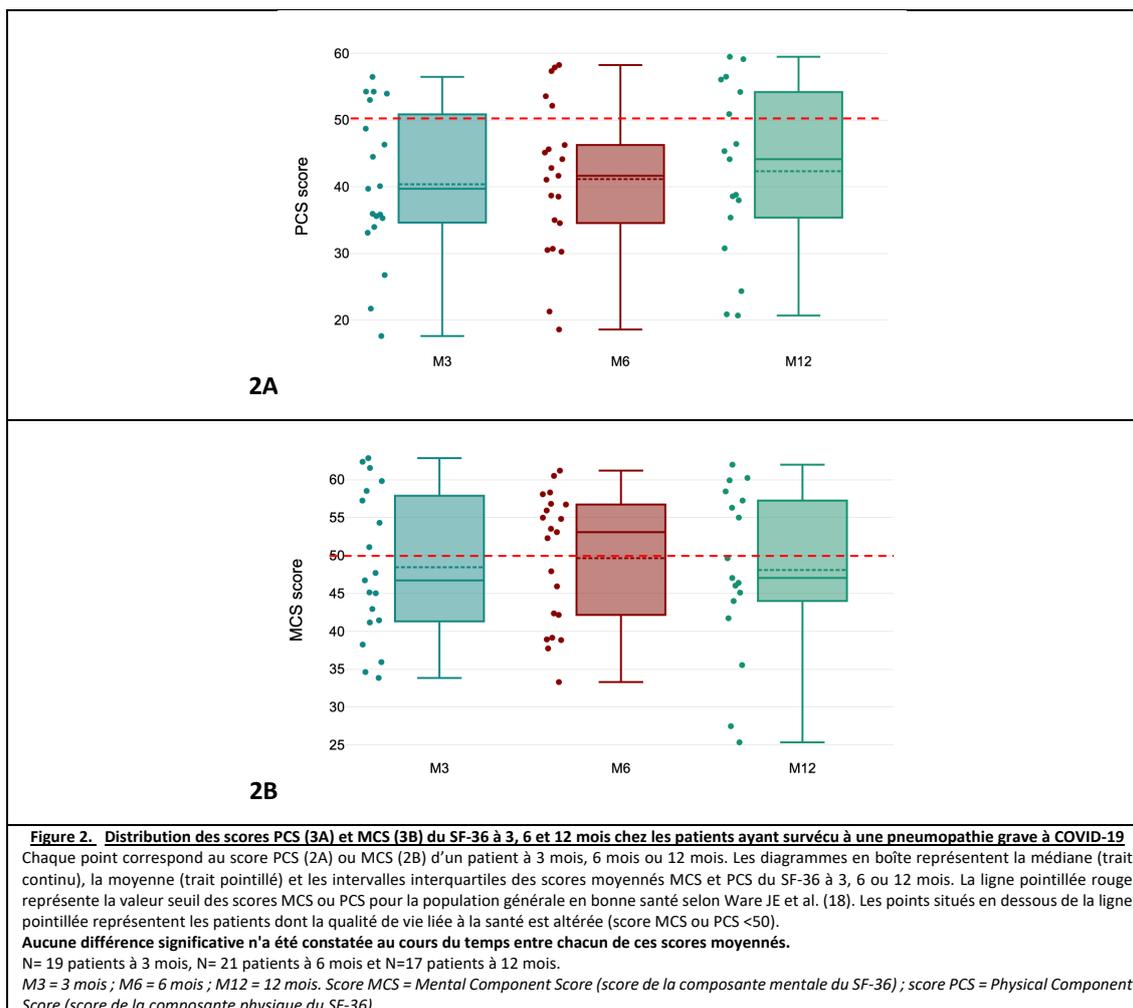
III-2-1b) Scores résumés physiques et mentaux

Les résultats sont présentés dans la *figure 2*. Des données supplémentaires sont disponibles dans les suppléments (Supplément 2). Les scores moyens de la composante physique (score PCS) et mentale (score MCS) du SF-36 étaient inférieurs à 50 sur toute la période d'observation, correspondant à la norme dans la population générale en bonne santé définie par Ware JE et al.(18)

Le score de la composante mentale moyen du SF-36 était de $48,4 \pm 9,9$ à 3 mois, $49,6 \pm 8,7$ à 6 mois et $48,1 \pm 11,1$ à 12 mois. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces scores au cours du temps. La qualité de vie pour la composante mentale était altérée (score MCS du SF-36 < 50) pour 11/19 (57,9%), 9/21 (42,9%) et 10/17 (58,8%) des patients respectivement à 3 mois, 6 mois et 12 mois.

Le score de la composante physique moyen du SF-36 était de $40,4 \pm 11,4$ à 3 mois, $41,1 \pm 11,2$ et $42,3 \pm 13,0$ à 12 mois. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces scores au cours du temps. Cependant, la qualité de vie pour la composante physique était altérée (score PCS du SF-36 < 50) pour 14/19 patients (73,7%), 16/21 (76,2%) patients et 11/17 (64,7%) patients respectivement à 3 mois 6 mois et 12 mois.

Les scores PCS moyens étaient inférieurs aux scores MCS moyens à 3 mois, 6 mois et 1 an.



III-2-2) Santé physique

Les données concernant la santé physique sont présentées dans le tableau 3 . Aucune différence au cours du temps n'a été observée sur l'ensemble des données suivantes.

III-2-2a) Symptômes persistants

La dyspnée définie par un stade mMRC ≥ 1 était retrouvée chez 13 sur 21 patients (61,9%) à 3 mois, 12 sur 22 patients (54,5%) à 6 mois et 12 sur 20 patients (60%) à 12 mois. L'asthénie était également retrouvée chez 7 (36,8%), 10 (45,5%) et 8 (40%) patients à 3 mois, 6 mois et 12 mois respectivement. Les autres symptômes comme la toux et l'anosmie étaient retrouvés dans des proportions moindres. Aucun patient n'a eu d'ageusie séquellaire au cours de la période d'observation (Tableau 3)

III-2-2b) Indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle moyen à 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'hospitalisation était respectivement de $30,5 \pm 6,1$; $30,3 \pm 6,2$ et $31 \pm 6,7$. En moyenne, les patients avaient perdu $5 \pm 9,1\%$ de leur poids de forme à 3 mois du suivi. A 12 mois, les patients étaient en moyenne à $+0,9 \pm 9,1\%$ de leur poids de forme. (Tableau 3)

III-2-2c) Score MRC

Tous les patients avaient un score moyen MRC $> 57/60$ au cours du temps. (Tableau 3)

III-2-2d) Anomalies tomodensitométriques

Les scanners réalisés par les patients au cours du suivi de la maladie à COVID-19 ont montré la persistance de certaines anomalies dans la majorité des cas comme le verre dépoli, les atélectasies/condensations ou réticulations. Des lésions de fibrose ont été retrouvées chez 4 (19%), 2 (11,8%) et 2 (10%) patients respectivement à 3 mois, 6 mois et 12 mois. Seul 4 des 20 scanners réalisés à 12 mois étaient normalisés. (Tableau 3)

Tableau 3. Paramètres de santé physique des survivants de la pneumopathie grave à Covid-19 dans les centres hospitaliers universitaires de Nice et de Martinique à 3 mois, 6 mois et 12 mois.			
	3 mois N=21	6 mois N=22	12 mois N=20
Symptômes persistants- no.(%)			
Dyspnée (mMRC ≥ 1)	13 (61,9%)	12 (54,5%)	12 (60%)
Asthénie	7/19 (36,8%)	10 (45,5%)	8 (40%)
Toux	3/20 (15%)	1 (4,5%)	4 (20%)
Anosmie	1/20 (5%)	1 (4,5%)	2 (10%)
Ageusie	0/20 (0%)	0/20 (0%)	0 (0%)
IMC (kg/m²)	$30,5 \pm 6,1$ (22,5; 45,3)	$30,3 \pm 6,2$ (20,9; 44,9)	$31 \pm 6,7$ (21,3; 46,9)
Changement de poids par rapport au poids précédent l'hospitalisation – no.(%)	$-5\% \pm 9,1$ (-22%; +16%)	$-3,5\% \pm 8,3$ (-18,6%; +15,4%)	$+0,9\% \pm 9,1$ (-9%; +27,7%)
Score MRC §	$57,7 \pm 2,6$ (52; 60) N = 20	$58,9 \pm 3,1$ (46; 60)N = 21	$59,4 \pm 1,2$ (56; 60)
Scanner thoracique – no.(%)			
Normal	4 (19%)	4/17 (23,5%)	4 (20%)
Opacités en verre dépoli	13 (61,9%)	10/17 (58,8%)	8 (40%)
Bandes d'atélectasies, condensations ou réticulations	12 (57,1%)	10/17 (58,8%)	13 (65%)
Nodules ou micronodules	6 (28,6%)	4/17 (23,5%)	6 (30%)
Fibrose	4 (19%)	2/17 (11,8%)	2 (10%)
Dilatation des bronches	3 (14,3%)	4/17 (23,5%)	4 (20%)
Les résultats sont exprimés en nombre (no.) (%) pour les variables catégorielles et en moyenne \pm écart-type (minimum ; maximum) pour les variables quantitatives. En cas de données manquantes par rapport au nombre total N, le nombre de données disponibles est indiqué par un dénominateur différent du nombre total de patient (N) pour les variables catégorielles.			
§ Le score MRC (Medical Research Outcome) permet une évaluation de la force musculaire, il peut varier de 0 à 60. Plus le score est élevé, meilleure est la force musculaire.			
mMRC = modified Medical Research Council; IMC = Indice de Masse Corporelle;			
Aucune différence significative n'a été constatée au cours du temps pour l'ensemble des paramètres.			

III-2-2e) Explorations fonctionnelles

Les résultats des explorations fonctionnelles réalisées au cours du suivi (test de marche et EFR) sont présentés dans le *tableau 4*.

Tableau 4. Test de marche de 6 minutes et explorations fonctionnelles respiratoires chez les patients ayant survécu à une pneumopathie grave à Covid-19 au cours des 12 premiers mois après leur sortie de réanimation							
	3 MOIS N=21	6 MOIS N=22	12 MOIS N=20	p- value M3 VS M6	p- value M6 VS M12	p- value M3 VS M12	p- value total
DISTANCE PARCOURUE AU TEST DE MARCHÉ DE 6 MINUTES							
Distance parcourue moyenne – mètres	412,8 ± 86,2 (216 ; 515) n = 19	485,8 ± 120,6 (225 ; 645) n = 13	495,2 ± 117 (200 ; 670) n = 17	0,065	0,9	0,017	0,04
Pourcentage de la distance parcourue par rapport à la valeur prédite‡	68,9 ± 16,1% (39,1% ; 101,1%)	83,7% ± 13,0% (53,7% ; 104,2%)	88,2% ± 19,8% (45,2% ; 119,5%)	0,009	0,572	0,003	0,004
EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES (tests volumétriques et spirométriques)							
VEMS/CVF	81,8 ± 7,5 (58,3 ; 94)	80,8 ± 7,6 (60; 96) n = 21	80,8 ± 8,3 (54; 94,4)	0,571	0,886	0,61	0,817
VEMS\$ -%	93,1 ± 22 (41 ; 131) n = 20	87,6 ± 21 (55 ; 134) n = 20	89,2 ± 22,8 (49 ; 129)	0,328	0,774	0,525	0,615
CVL* -%	94,1 ± 22,3 (49 ; 136)	88,7 ± 24,8 (49 ; 137) n = 21	88,0 ± 23,3 (48 ; 135)	0,734	0,593	0,225	0,542
CPT¶ -%	77,7 ± 13 (54 ; 93) n = 10	75,0 ± 11,8 (48 ; 96) n = 12	78,9 ± 10 (50 ; 94) n = 15	0,852	0,475	0,76	0,796
DLCOž -%	76,1 ± 14,1 (53 ; 99) n = 14	76,8 ± 16,8 (47 ; 105) n = 18	69,4 ± 25,5 (56 ; 106) N = 17	0,955	0,817	0,676	0,926
<p>Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type (minimum ; maximum). En cas de données manquantes par rapport au nombre total N, le nombre de données disponibles est indiqué par « n = ».</p> <p>‡ La distance parcourue prédite au test de marche des 6 min est dépendante de l'âge, du sexe, de la taille et du poids de chaque patient.</p> <p>] Rapport VEMS/CVF = Pourcentage de la CVF (capacité vitale forcée) expirée en une seconde. Un rapport VEMS/CVF inférieur à 70 indique un syndrome obstructif.</p> <p>\$ VEMS = Volume expiratoire forcé en une seconde ; volume d'air expiré au cours de la première seconde d'une expiration forcée après une inspiration profonde.</p> <p>*CVL = Capacité vitale lente ; volume total d'air pouvant être expiré au cours d'une expiration complète faible. Norme entre 80 % et 120 %</p> <p>¶ CPT = Capacité pulmonaire totale (CPT) : volume d'air dans les poumons lors d'un gonflement maximal. Un trouble restrictif est défini par une CPT < 80%.</p> <p>ž DLCO = Capacité de diffusion du monoxyde de carbone. Norme entre 75 % et 125 %.</p>							

Test de marche de 6 minutes

19 patients ont effectué un test de marche de 6 minutes à 3 mois, 13 à 6 mois et 17 à 1 an.

A 3 mois, la distance moyenne parcourue était de 412,8 ± 86,2m soit en moyenne 68,9 ± 16,1% de la distance prédite par rapport à l'âge, le sexe, la taille et le poids de chaque patient.

A 6 mois, la distance moyenne parcourue était de 485,8 ± 120,6m correspondant en moyenne à 83,7 ± 13 % de la distance prédite. Cette distance prédite est statistiquement différente par rapport à la valeur des 3 mois (p-value à 0,009).

A 12 mois, la distance moyenne parcourue était de 495,2 ± 117 m soit en moyenne 88,2 ± 19,8 % de la distance prédite. Ce pourcentage de la distance prédite est statistiquement différent par rapport à la valeur des 3 mois (p-value à 0,003)

Seule la comparaison entre les distances parcourue à 3 mois et 12 mois était statistiquement significative. (p-value à 0,017)

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) (Tableau 4)

Les patients n'ont pas présenté de troubles ventilatoires obstructifs au cours du suivi avec des rapports de Tiffeneau VEMS/CVF (FEV1/FVC ratio) moyens supérieurs à 70 à 3, 6 et 12 mois de la sortie de réanimation : 81,8 ± 7,5 à 3 mois, 80,8 ± 7,6 à 6 mois et 80,8 ± 8,3 à 12 mois. Les VEMS moyens étaient de 93,1 ± 22 % à 3 mois, 87,6 ± 21% à 6 mois et 89,2 ± 22,8% à 12 mois. La Capacité Pulmonaire

Totale moyenne (CPT ou TLC) selon les valeurs prédites était de $77,7 \pm 13\%$ à 3 mois, $75 \pm 11,8\%$ à 6 mois et $78,9 \pm 10\%$ à 12 mois soit des valeurs moyennes inférieures à 80% mais non significatives, définissant le syndrome restrictif. Concernant les troubles de la diffusion, la capacité de diffusion du Monoxyde de Carbone a été mesurée (DLCO). En moyenne, selon les valeurs prédites, la DLCO était de $76,1 \pm 14,1\%$ à 3 mois, $76,8 \pm 16,8\%$ à 6 mois et $69,4 \pm 25,5\%$ à 12 mois. Seule la DLCO moyenne à 12 mois était inférieure à 75%, définissant un trouble de la diffusion. Ce dernier résultat est cependant non significatif.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence au cours de la période d'observation sur l'ensemble des résultats des explorations fonctionnelles respiratoires.

III-2-3) Santé mentale

Les résultats des scores évaluant la santé mentale de notre cohorte sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Paramètres de santé mentale des survivants de la pneumopathie grave à Covid-19 dans les centres hospitaliers universitaires de Nice et de Martinique à 3 mois, 6 mois et 12 mois.			
	3 MOIS	6 MOIS	12 MOIS
HADS ‡	9,4 ± 6,8 (0;23) N=18	9,7 ± 7,2 (0;27) N=20	6,9 ± 4,2 (1; 14) N = 16
IES-R ¶	18,4 ± 12,3 (1; 49) N = 18	16,5 ± 20,7 (0; 84) N=20	20,6 ± 22,9 (0; 78) N = 17
Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type (minimum ; maximum) pour les variables quantitatives.			
‡ Le score de l'échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression scale) peut varier de 0 à 42. Un score > 16 suggère un état anxio-dépressif.			
¶ Le score de l'IES-R (Impact of event scale revised) peut varier de 0 à 88. Un score ≥33 suggère un état de stress post-traumatique.			
Aucune différence significative n'a été constatée au cours du temps pour l'ensemble des paramètres.			

III-2-3a) Anxiété dépression

A 3 mois le score HADS moyen total était de $9,4 \pm 6,8$ pour les 18 patients ayant répondu au questionnaire et 3 patients sur les 18 avaient un score supérieur à 16 sur 42 en faveur d'un trouble anxio-dépressif probable. A 6 mois, le score HADS moyen total était de $9,7 \pm 7,2$ et 2 des 20 patients ayant répondu au questionnaire avaient un score élevé (> 16). A 1 an, le score HADS moyen total était de $6,9 \pm 4,2$ et aucun des 16 patients interrogés n'avaient un score supérieur à 16. Il n'y a pas de différence significative entre ces scores au cours des différentes consultations de suivi

III-2-3b) État de stress post-traumatique

A 3 mois, 6 mois et 12 mois, les scores IES-R moyen était de $18,4 \pm 12,3$, $16,5 \pm 20,7$ et $20,6 \pm 22,9$, respectivement. 2 patients sur 18 à 3 mois, 2 patients sur 20 à 6 mois et 3 patients sur 17 à 12 mois avaient des scores supérieurs à 33 en faveur d'un état de stress post-traumatique probable. Il n'y a pas de différence significative entre ces scores au cours des différentes consultations de suivi.

III-2-4) Reprise de l'activité professionnelle

Parmi notre cohorte, 11 patients avaient une activité professionnelle antérieure à l'hospitalisation en réanimation. A 3 mois de la sortie d'hospitalisation, 3 patients sur les 10 s'étant présentés en consultation avaient repris le travail, dont un à temps partiel. A 6 mois, 4 patients sur 10 avaient repris leur activité antérieure dont 1 à temps partiel. A 12 mois, seulement 2 patients sur les 7 présents avaient repris le travail, dont 1 à temps partiel.

IV- DISCUSSION

Dans notre étude de cohorte prospective, nous avons montré que les patients ayant survécu à une forme grave de Covid-19 avaient une qualité de vie liée à la santé altérée jusqu'à un an après l'hospitalisation en soins critiques. En effet, les scores moyens de la composante physique (PCS score) et mentale (MCS score) du SF-36 étaient inférieurs à 50 sur toute la période d'observation, correspondant à la norme dans la population générale en bonne santé définie par Ware JE et al.(18) La santé physique semblait plus impactée avec des scores moyens (score PCS) plus faibles à $40,4 \pm 11,4$ à 3 mois, $41,1 \pm 11,2$ à 6 mois et $42,3 \pm 13$ à 12 mois contre $48,4 \pm 9,9$ à 3 mois, $49,6 \pm 8,7$ à 6 mois et $48,1 \pm 11,1$ à 12 mois pour les scores moyens de la composante mentale. (score MCS)

Les résultats de la récente étude italienne Odissea retrouvaient également un score résumé de la composante physique (PCS) plus faible que celui de de la composante mentale (MCS) à 45,9 (36,5–53,5) et 51,7 (48,8–54,3) respectivement, à 1 an d'un Covid-19 grave.(26) Cette réduction significative du score de qualité de vie SF36 est concordante avec l'étude de Herridge MS et al qui avait suivi des patients atteints de SDRA toutes causes confondues sortis vivant de réanimation.(10)

Contrairement à notre hypothèse de départ, aucune amélioration significative de ces scores au cours du temps n'a été retrouvée, reflétant une absence d'amélioration de la qualité de vie liée à la santé à distance de l'épisode aigu. Cette absence d'amélioration de la qualité de vie est constatée pour les 8 domaines du scores SF-36 sur une période de 1 an. L'étude de Herridge MS et al avait pourtant retrouvé une amélioration significative du score de qualité de vie entre 3 et 12 mois notamment dans les catégories « fonctionnement physique » et « limitation physique ». (10) Cependant, dans cette dernière étude, les scores dans chaque domaine du SF-36 à 3 mois étaient inférieurs à ceux de notre étude avec donc une marge d'amélioration plus élevée. Les scores plus élevés à 3 mois de notre étude peuvent être le reflet de l'amélioration de la prise en charge rééducative précoce depuis la parution de l'étude de Herridge MS et al. Toutefois l'amélioration dans les domaines du SF-36, plus marquée pour les « limitations physiques », est aussi retrouvée dans la récente étude française de Eberst et al.(27). Nos résultats discordants sont probablement liés à un manque de puissance. Nous supposons également que la rééducation a pu être moins efficace en raison d'une saturation des services de rééducation et de réadaptation fonctionnelle en période de pandémie, et de l'absence de programme de réhabilitation adapté à cette pathologie. En effet, dans notre cohorte seul 17 patients ont eu accès à un centre de rééducation avec une durée moyenne de séjour de 24 jours. Enfin, l'offre de soins de réadaptation fonctionnelle pour les patients lourds limitée dans les territoires d'Outre-mer, a pu contraindre à abrégé les prises en charge.

Dans notre étude, l'altération persistante de la qualité de vie liée à la santé physique pourrait s'expliquer par la présence d'un Covid-long. La dyspnée était encore présente à 1 an de la sortie d'hospitalisation pour 12 patients (60%) de notre cohorte. Des résultats similaires sont retrouvés par Heesakkers H. et al, qui ont montré que 74,3% des patients ayant développé une forme grave de COVID-19 présentaient des symptômes physiques persistants (fatigue, raideur et douleurs articulaires, faiblesse musculaire, myalgies) (16)

La dyspnée peut être liée à la persistance d'anomalies tomodensitométriques, témoins des lésions séquellaires liées au Covid-19. Ces anomalies pourraient être responsable des perturbations non significatives sur les EFR, que nous avons constatées. L'absence d'amélioration au cours du temps des paramètres des EFR, contrairement aux résultats de Herridge et al et de l'étude COV-RECUP de Eberst et al., peut s'expliquer par le manque de puissance de notre étude.(10,27)

Enfin, l'altération significative de la distance de marche sur le test des 6 minutes à 12 mois, comme dans l'étude de Herridge et al., peut être la conséquence de séquelles respiratoires. (10) L'altération de la qualité de vie liée à la santé physique ne semble pas liée à une perte de poids significative ni à la persistance d'une neuromyopathie de réanimation selon les critères secondaires de notre étude.

L'amélioration progressive au cours du temps de la distance parcourue au test de marche de 6 min que nous avons constatée, pourrait être un marqueur précoce de la récupération physique. L'amélioration du score physique du SF-36 (PCS) ou de l'un de ses domaines serait secondaire. D'autres études sont nécessaires avec un suivi à plus long terme pour vérifier cette hypothèse.

Notre étude a mis en évidence que l'altération de la qualité de vie liée à la santé mentale était moins marquée. Les résultats des scores de dépistage de l'anxiété, de la dépression et de l'état de stress post-traumatique sont compatibles avec cette constatation. En effet, seule une minorité de patient ont présenté des scores de dépistage positifs contrairement à l'étude de Heesakkers où 26,2% des patients présentaient des symptômes psychiques secondaires à une infection grave par le Sars-Cov-2 et à l'étude Odissea où 109 patients (31,8 %) ont été testés positifs pour le trouble de stress post-traumatique (16,26). Ces résultats peuvent être expliqués par une détection précoce des troubles anxio-dépressifs dès la prise en charge en réanimation dans notre cohorte. En effet, près d'un quart des patients ont reçu un traitement anxiolytique ou antidépresseur avant la sortie d'hospitalisation. L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé mentale après un COVID-19 grave pourrait se produire avant 3 mois avec un effet plafond déjà atteint au moment où les questionnaires de l'étude ont été effectués. L'article de Vlaker et al suggère que la qualité de vie liée à la santé mentale est moins détériorée après un séjour en réanimation pour un Covid-19 qu'après d'autres causes de SDRA. (28)

Enfin, les conséquences de l'altération de la qualité de vie liée à la santé secondaire à une infection grave à Covid-19 sur la reprise d'une activité professionnelle n'ont pas pu être bien évaluées en raison du nombre important de données manquantes et du faible effectif de patients ayant une activité antérieure à l'hospitalisation.

Cette étude a plusieurs forces.

Elle s'est intéressée à une population européenne de malades ayant développés une forme grave de la maladie contrairement à la majorité des études à ce sujet. Il s'agit également d'une étude avec un suivi longitudinal selon une procédure standardisée dans 2 centres différents permettant une évaluation multiparamétrique de la récupération des patients au cours du temps. De plus, nous avons pu suivre les patients sur une plus longue période que la majorité des études déjà réalisées à ce sujet. (11,29–33)

Depuis la réalisation de cette étude, 2 études européennes sur le suivi des patients survivants à une forme grave de COVID-19 avec une méthodologie similaire à notre étude ont été publiées : l'étude COV-RECUP réalisée par Eberst et al et l'étude Odissea.(26,27) Cependant, contrairement à notre étude, l'étude COV-RECUP était monocentrique et donc à risque de biais de type « effet-centre » et l'étude Odissea, était limitée à l'évaluation de qualité de vie selon des questionnaires à 1 an.

Le critère de jugement principal de notre étude est robuste et l'utilisation du questionnaire SF-36 pour évaluer la qualité de vie est reconnu comme fiable et validé dans un grand nombre de pathologies aiguës et chroniques. Il est facilement reproductible. C'est un outil de référence utilisé au niveau international et validé dans de nombreuses langues dans le cadre du projet « International Quality Of Life Assessment » (IQOLA project). Alain Leplege et son équipe ont validé le questionnaire en France. (34)

La plupart des critères secondaires sont reproductibles avec une évaluation des capacités physiques par des tests fonctionnels, bien codifiés, et l'utilisation de questionnaires simples pour l'évaluation des troubles anxio dépressifs et de l'état de stress post traumatique

Notre étude présente cependant certaines limites.

Premièrement, la puissance de notre étude est faible. En effet, l'effectif de base était faible suite à un recrutement de patients pour cette pathologie limitée dans nos centres au cours de la période d'inclusion. De plus, il s'agissait d'une étude en soins courants, ainsi certains patients n'ont pas effectué tous les examens complémentaires car jugés non nécessaires par le clinicien suite à des résultats antérieurs sans anomalie ou un examen clinique sans particularité expliquant le nombre important de données manquantes. Une différence significative sur l'amélioration de la qualité de vie au cours du temps aurait peut-être été mise en évidence avec un échantillon plus grand. Enfin, une

analyse multivariée pour déterminer les facteurs de risque associés à une mauvaise évolution de la qualité de vie aurait pu être effectuée avec à terme la possibilité d'identifier les patients nécessitant un suivi renforcé en post-réanimation.

Deuxièmement, il n'y avait pas de groupe contrôle. La qualité de vie antérieure des patients n'était pas connue rendant l'interprétation des résultats discutables. En effet, au vu des comorbidités de notre cohorte, les patients avaient probablement une qualité de vie antérieure déjà altérée. Une comparaison à un groupe contrôle de patients sortis vivants de réanimation pour une autre raison que la pneumopathie grave à COVID-19 aurait été également intéressante afin de s'affranchir des facteurs confondants, propres à la réanimation, responsables d'une altération de la qualité de vie. Enfin, la qualité de vie actuelle de la population française en bonne santé n'est pas connue car les dernières données disponibles sont issues de l'enquête decennale santé réalisée en France en 2003 par l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) sur un large échantillon représentatif de la population française. (35) Cette étude avait utilisé le questionnaire SF-36 pour évaluer la santé perçue et la qualité de vie liée à la santé des français. Au regard de cette étude, les scores moyens du SF-36 que nous avons obtenus semblent plus faibles que ceux de la population française dans toutes les catégories excepté la catégorie Santé Mentale à 3 mois, 6 mois et 12 mois. (36,37) Cependant, il semble nécessaire d'effectuer de nouvelles enquêtes sur l'état de santé de la population française pour permettre de réaliser des études comparatives plus fiables tenant compte de l'évolution de la santé de cette population.

Troisièmement, la norme des scores de la composante physique et mentale du SF-36 dans la population générale en bonne santé définie par Ware JE et al est basée sur les données de la population générale des États-Unis (18). Même si les études actuelles utilisent ce score permettant une comparaison à l'internationale, les résultats obtenus sont discutables compte tenu des différences culturelles et une probable perception de la qualité de vie différente entre les ethnies.

Quatrièmement, l'évaluation de la présence de lésions pulmonaires scannographiques anormales n'a pas été réalisée selon une procédure standardisée avec une évaluation en aveugle et selon un score reproductible. Ainsi, les lésions persistantes ont probablement été surestimées.

Pour finir, cette étude a suivi les patients atteints du COVID-19 lors de la 1^{ère} vague en 2020. Depuis, la maladie est mieux connue et la prise en charge est mieux codifiée avec notamment une généralisation du traitement par corticoïdes dans cette indication. Par ailleurs, de nombreux variants sont apparus depuis la réalisation de cette étude et la présence d'un vaccin a considérablement diminué l'incidence des formes graves de COVID-19. Les résultats depuis la mise sur le marché du vaccin pourraient être différents.

Pour conclure, d'après notre étude et malgré ses limites, la pneumopathie grave à Covid-19 est responsable d'un syndrome post-réanimation (PICS) qui associe des symptômes persistants d'altération physique, mentale et cognitive qui altèrent la qualité de vie. (38,39)

L'altération des paramètres physiques de la santé est cependant plus marquée, sans amélioration significative au cours du temps

Ces résultats suggèrent l'importance d'une consultation post-réanimation pour détecter ce syndrome post-réanimation (PICS) et proposer un programme de rééducation spécifique pour les patients survivants à une forme grave de Covid-19. Il semblerait donc essentiel d'améliorer l'offre de soins en rééducation pour cette pathologie. D'autres études comparatives de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats et permettre à terme de cibler les patients nécessitant un suivi rapproché et la mise en place d'une rééducation renforcée pour améliorer leur qualité de vie après un séjour en réanimation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*. 25 févr 2020;323(8):709-10.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. avr 2020;5(4):536-44.
3. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 1 oct 2012;38(10):1573-82.
4. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 16 avr 2020;24(1):154.
5. Tirolien JA, Garnier M. COVID-19, un syndrome de détresse respiratoire aigu atypique. *Prat En Anesth Reanim*. sept 2020;24(4):225-9.
6. Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care*. déc 2021;11(1):36.
7. Tsatsakis A, Calina D, Falzone L, Petrakis D, Mitrut R, Siokas V, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol*. déc 2020;146:111769.
8. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 9 juin 2020;323(22):2329.
9. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 7 avr 2011;364(14):1293-304.
10. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 20 févr 2003;348(8):683-93.
11. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. janv 2021;397(10270):220-32.
12. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*. août 2021;398(10302):747-58.
13. The Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 20 avr 2021;325(15):1525.
14. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. juill 2021;9(7):747-54.
15. Carenzo L, Protti A, Dalla Corte F, Aceto R, Iapichino G, Milani A, et al. Short-term health-related quality of life, physical function and psychological consequences of severe COVID-19. *Ann Intensive Care*. déc 2021;11(1):91.
16. Heesackers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 8 févr 2022;327(6):559.
17. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *Sf-36 Health Survey : Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Massachusetts; 1993.
18. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales : A User's Manual*. Health Assessment Lab, New England Medical Center. Boston, MA; 1994.
19. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of Clinical Methods for Rating Dyspnea. *Chest*. mars 1988;93(3):580-6.
20. Dejonghe B, Sharshar T, Raphael J. Neuromyopathies de réanimation. *Réanimation*. juill

2004;13(5):355-61.

21. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2002;166(1):111-7.

22. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 1 nov 2005;26(5):948-68.

23. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.

24. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *J Psychosom Res.* 1 févr 2002;52(2):69-77.

25. Brunet A, St-Hilaire A, Jehel L, King S. Validation of a French Version of the Impact of Event Scale-Revised. *Can J Psychiatry.* 1 févr 2003;48(1):56-61.

26. Deana C, Vetrugno L, Cortegiani A, Mongodi S, Salve G, Mangiagalli M, et al. Quality of Life in COVID-Related ARDS Patients One Year after Intensive Care Discharge (Odissea Study): A Multicenter Observational Study. *J Clin Med.* 29 janv 2023;12(3):1058.

27. Eberst G, Claudé F, Laurent L, Meurisse A, Roux-Claudé P, Barnig C, et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after SARS-CoV-2 pneumonia. *Ann Intensive Care.* déc 2022;12(1):23.

28. Vlaker JH, Van Bommel J, Hellemons ME, Wils EJ, Bienvenu OJ, Schut AFC, et al. Psychologic Distress and Quality of Life After ICU Treatment for Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Observational Cohort Study. *Crit Care Explor.* 10 août 2021;3(8):e0497.

29. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* avr 2021;76(4):399-401.

30. Chen KY, Li T, Gong FH, Zhang JS, Li XK. Predictors of Health-Related Quality of Life and Influencing Factors for COVID-19 Patients, a Follow-Up at One Month. *Front Psychiatry.* 8 juill 2020;11:668.

31. Guo L, Lin J, Ying W, Zheng C, Tao L, Ying B, et al. Correlation Study of Short-Term Mental Health in Patients Discharged After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection without Comorbidities: A Prospective Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* nov 2020;Volume 16:2661-7.

32. Dorri M, Mozafari Bazargany MH, Khodaparast Z, Bahrami S, Seifi Alan M, Rahimi F, et al. Psychological problems and reduced health-related quality of life in the COVID-19 survivors. *J Affect Disord Rep.* déc 2021;6:100248.

33. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaró-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* janv 2021;31:100683.

34. Leplège A, Ecosse E, Pouchot J, Coste J, Perneger T. Le questionnaire MOS SF-36. manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Estem,2001.

35. Lanoë MR. L'état de santé en France en 2003. 2003;

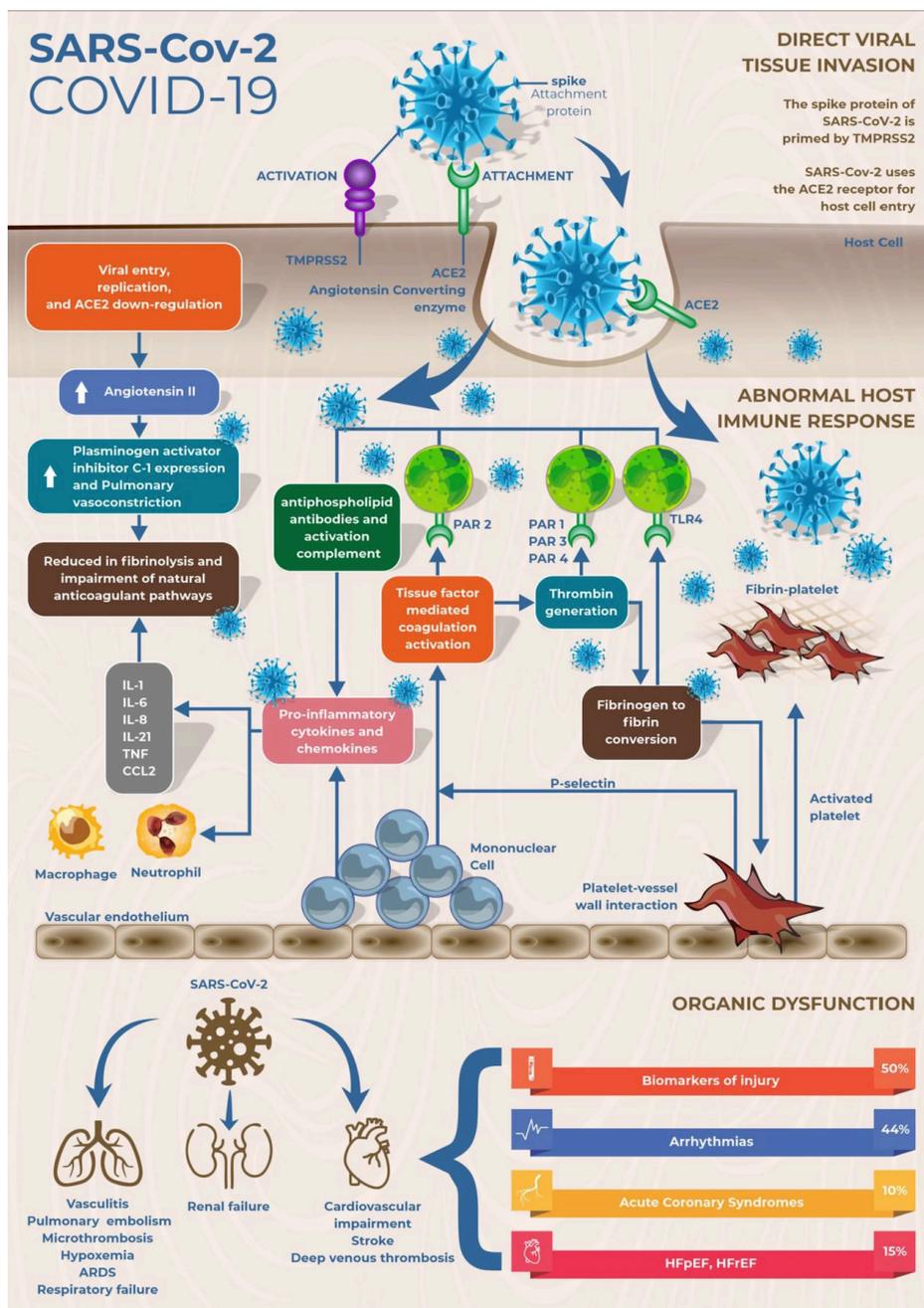
36. Audureau E, Rican S, Coste J. Worsening trends and increasing disparities in health-related quality of life: evidence from two French population-based cross-sectional surveys, 1995–2003. *Qual Life Res.* févr 2013;22(1):13-26.

37. Peyre H, Coste J, Leplège A. Identifying type and determinants of missing items in quality of life questionnaires: Application to the SF-36 French version of the 2003 Decennial Health Survey. *Health Qual Life Outcomes.* déc 2010;8(1):16.

38. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference*. *Crit Care Med.* févr 2012;40(2):502-9.

39. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg.* juill 2019;6(3):233-46.

SUPPLEMENTS



Supplément 1 : Physiopathologie du SARS-Cov-2 d’après_Hajjar, L.A., Costa, I.B.S., Rizk, S.I. *et al.* Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann. Intensive Care* 11, 36 (2021).

Supplement 2. SF 36 from 3 to 12 months in survivors of severe COVID-19 at the University Hospital of Martinique and Nice.							
SF 36 score	3 months N=19	6 months N=21	12 months N=17	p-value M3 VS M6	p-value M6. VS M12	p-value M3 VS M12	p-value total
MCS	48,4±9,9 (33,8; 62,8)	49,6±8,7 (33,3; 61,2)	48,1±11,1(25,3; 62)	0,818	0,965	0,912	0,977
PCS	40,4±11,4 (17,6; 56,5)	41,1±11,2 (18,6; 58,3)	42,3±13,0 (20,7; 59,5)	0,882	0,649	0,537	0,819

Results are expressed as Mean+/- Standard deviation

MCS = Mental Component Score (score de la composante mentale du SF-36) ;
 PCS = Physical Component Score (score de la composante physique du SF-36)

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de consultation type

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Date d'hospi en réanimation : ___/___/___ CS à 3 mois 6 mois 12mois Date du TDM initial
COVID : ___/___/___

Etiquette

Traitements reçus : Corticoïdes HCLQ Azithro Remdesivir Lopinavir Lopinavir/Inf Aucun

Date de sortie du CH : ___/___/___ Date de retour à domicile : ___/___/___

Lieu de vie actuel : domicile SSR EPHADRé-hospitalisation depuis la sortie : oui non, si oui motif :Reprise d'activité professionnelle : temps plein temps partiel (___ % temps de travail) non repris aucune activité pré-COVID

Activité professionnelle avant hospitalisation en réanimation :

Traitements en cours :

Signes fonctionnels

Dyspnée (mMRC) : 0 1 2 3 4
 Orthopnée0 : aucune, 1 : en pente douce, 2 : terrain plat,
3 : <100m, 4 : actes de la vie quotidienneToux : oui nonAsthénie : oui (PS = ___) nonAgueusie : oui nonAnosmie : oui non

Questionnaires :

Score HAD : <7 8 – 10 >11* non faitScore IES-R : <11 12 – 32 >33* non faitMoCA : ≤24** >25 non fait

* : consultation psychologue/psychiatre à programmer

** : bilan neuropsychique à programmer

SF-36 : fait non fait

Fonctionnement physique	Limitation physique	Douleur physique	Santé générale	Score physique
Vitalité	Fonctionnement social	Limitation émotionnelle	Santé mentale	Score mental

Signes physiques

Poids : ___ Kg Poids de forme : ___ Kg

Taille : ___ cm Fréquence respiratoire : ___/min

Pouls : ___ BPM Tension : ___/___ mmHg

Température : ___°C SpO2 : ___% (Air O2 ___ l/min)

Annexe 2 : Questionnaire SF-36 et interprétation

Questionnaire de santé SF-36

1. **Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :** (entourez la bonne réponse)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. **Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?** (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. **Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous du arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. **Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. **Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances**

(Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. **Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. **Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. **Au cours de ces 4 dernières semaines ; y a-t-il eu des moments où votre état de santé ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (Entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. **Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.** (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter des courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par escalier	1	2	3
f. se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. **Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :** (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	
h. vous vous êtes senti(e) heureux(e)	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Catégories du score SF-36	Nombre d'items (questions du questionnaire concernées)	Significations	Scores
Fonctionnement physique/ Activité Physique (PF)	10 (9a à 9j)	Mesure des limitations des activités physiques telles que marcher, monter des escaliers, se pencher en avant, soulever des objets et les efforts physiques modérés et importants	De 0 à 100 Plus le score est élevé meilleur est la qualité de vie.
Limitations dues à l'état physique (RP)	4 (3a à 3d)	Mesure de la gêne, due à l'état physique, dans les activités quotidiennes comme le travail etc	
Douleurs physiques (BP)	2 (6 et 7)	Mesure de l'intensité de la douleur et de la gêne occasionnée	
Santé générale perçue (GH)	5 (1, 11a à 11d)	Autoévaluation de la santé perçue : santé excellente, tombe plus souvent malade...	
Vitalité (VT)	4 (10a, 10e, 10g, 10i)	Évaluation selon la sensation de dynamisme, d'énergie, de fatigue, ou d'épuisement	
Fonctionnement Social / Vie et relations avec les autres (SF)	2 (5 et 8)	Mesure les limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique	
Limitations dues à l'état psychique / Limitations émotionnelle (RE)	3 (4a, 4b et 4c)	Mesure de la gêne due à l'état psychique dans les activités de la vie quotidienne comme le travail etc	
Santé Mentale/ Santé psychique (MH)	5 (10b, 10c, 10d, 10f, 10h)	Auto évaluation de la santé psychique : anxiété, dépression, bien être	
Score résumé physique (PCS)	Pondération des scores : PF+RP+BP+GH	Santé mentale	Score de 50 considéré comme normal
Score résumé mental (MCS)	Pondération des scores : MH+RE+SF+VT	Santé physique	

Reference: Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney C, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for scoring and statistical analysis of the SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. Med Care. 1995;33:AS264-79.

Annexe 3 : Questionnaire HAD

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

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

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

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

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

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

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

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

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

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

5. Je me fais du souci

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

6. Je suis de bonne humeur

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

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

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

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

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

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

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

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

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

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

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

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

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

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

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

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

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

Annexe 4 : Questionnaire IES-R

Voici une liste de difficultés que les gens éprouvent parfois à la suite d'un événement stressant. Veuillez lire attentivement chaque item et indiquer à quel point vous avez été bouleversé(e) pour chacune de ces difficultés au cours de ces 7 derniers jours, en ce qui concerne l'événement suivant :
ENTOUREZ LA RÉPONSE CORRESPONDANT À VOTRE CHOIX

Tout rappel de l'événement ravivait mes sentiments face à l'événement.	0 1 2 3 4
Je me suis réveillé la nuit.	0 1 2 3 4
Différentes choses m'y faisaient penser.	0 1 2 3 4
Je me sentais irritable et en colère.	0 1 2 3 4
Quand j'y repensais ou qu'on me le rappelait, j'évitais de me laisser bouleverser.	0 1 2 3 4
Sans le vouloir, j'y repensais.	0 1 2 3 4
J'ai eu l'impression que l'événement n'était jamais arrivé ou n'était pas réel.	0 1 2 3 4
Je me suis tenu(e) loin de tout ce qui m'y faisait penser.	0 1 2 3 4
Des images de l'événement surgissaient dans ma tête.	0 1 2 3 4
J'étais nerveux (nerveuse) et je sursautais facilement.	0 1 2 3 4
J'essayais de ne pas y penser.	0 1 2 3 4
J'étais conscient(e) d'avoir encore beaucoup d'émotions à propos de l'événement, mais je n'y ai pas fait face.	0 1 2 3 4
Mes sentiments à propos de l'événement étaient comme figés.	0 1 2 3 4
Je me sentais et je réagissais comme si j'étais encore dans l'événement.	0 1 2 3 4
J'avais du mal à m'endormir.	0 1 2 3 4
J'ai ressenti des vagues de sentiments intenses à propos de l'événement.	0 1 2 3 4
J'ai essayé de l'effacer de ma mémoire.	0 1 2 3 4
J'avais du mal à me concentrer.	0 1 2 3 4
Ce qui me rappelait l'événement me causait des réactions physiques telles que des sueurs, des difficultés à respirer, des nausées ou des palpitations.	0 1 2 3 4
J'ai rêvé à l'événement.	0 1 2 3 4
J'étais aux aguets et sur mes gardes.	0 1 2 3 4
J'ai essayé de ne pas en parler.	0 1 2 3 4

0 Pas du tout 1 Un peu 2 Moyennement 3 Beaucoup 4 Énormément

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

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

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu 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, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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 et méprisé si j'y manque.

IMPRIMATUR

NOM ET PRENOM : BRIAND Marie

SUJET DE LA THSE : Évaluation multiparamétrique du devenir des patients à un an d'une forme grave de Covid-19 : une étude de cohorte prospective

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecine Spécialisée DES Anesthésie-Réanimation

ANNEE : 2023

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2023ANTI0938

MOTS CLEFS : Covid-19 ; SARS-CoV-2 ; Soins Intensifs ; Qualité de vie liée à la santé ; Covid-long ; Explorations fonctionnelles respiratoires ; test de marche 6min ; anxiété ; dépression ; état de stress post traumatique

Contexte : Les séquelles à long terme de la pneumopathie grave à SARS-Cov-2 sont mal connues.

Objectif : Le but de cette étude était d'évaluer, sur une période de un an, l'évolution de la qualité de vie et des paramètres de santé physiques et mentaux secondaire à une forme grave de Covid-19.

Matériels et Méthodes : Étude de cohorte prospective, réalisée à Fort-de-France et à Nice, incluant des patients âgés de 18 ans ou plus et ayant survécu à une pneumopathie grave à SARS-CoV2. Ils ont été suivis sur une période de un an (à 3, 6 et 12 mois). La qualité de vie liée à la santé était évaluée par le score SF-36. Les paramètres liés à la santé physiques évalués étaient : les symptômes persistants, l'indice de masse corporelle, le score MRC, les anomalies à l'imagerie et les explorations fonctionnelles. La santé mentale était évaluée par les questionnaires HADS et IES-R.

Résultats : 28 patients, dont l'âge moyen était de $61,7 \pm 12,7$ ans, ont été inclus. Aucune amélioration significative au cours du temps n'a été retrouvée dans toutes les dimensions du score SF-36. Le score moyen de la composante mentale (MCS) du SF-36 était de $48,4 \pm 9,9$ à 3 mois, $49,6 \pm 8,7$ à 6 mois et $48,1 \pm 11,1$ à 12 mois. Le score de la composante physique (PCS) était en moyenne de $40,4 \pm 11,4$ à 3mois, $41,1 \pm 11,2$ à 6 mois et $42,3 \pm 13$ à 12 mois. A 1 an, 12 patients restaient dyspnéiques, le score MRC était de $59,4 \pm 1,2$ et l'IMC moyen était de $31 \pm 6,7$. Seul 4 des 20 scanners réalisés à 12 mois étaient normalisés. La distance de marche s'améliorait progressivement au cours du temps (68,9% de la distance théorique à 3 mois puis 88,2% à 12 mois ; $p = 0,003$). Aucune anomalie ni amélioration significative n'a été mise en évidence sur les explorations fonctionnelles respiratoires ni sur les scores HADS et IES-R.

Conclusion : La qualité de vie était altérée après une forme grave de Covid-19 sans amélioration sur la période d'observation. La santé mentale était moins impactée que la santé physique.

JURY : Président : Pr KALLEL Hatem
Juges : Dr ROLLE Amélie
Dr CAMOUS Laurent
Directeur de thèse : Pr MEHDAOUI Hossein
Co-directeur de thèse : Dr GUILLOUX Diane