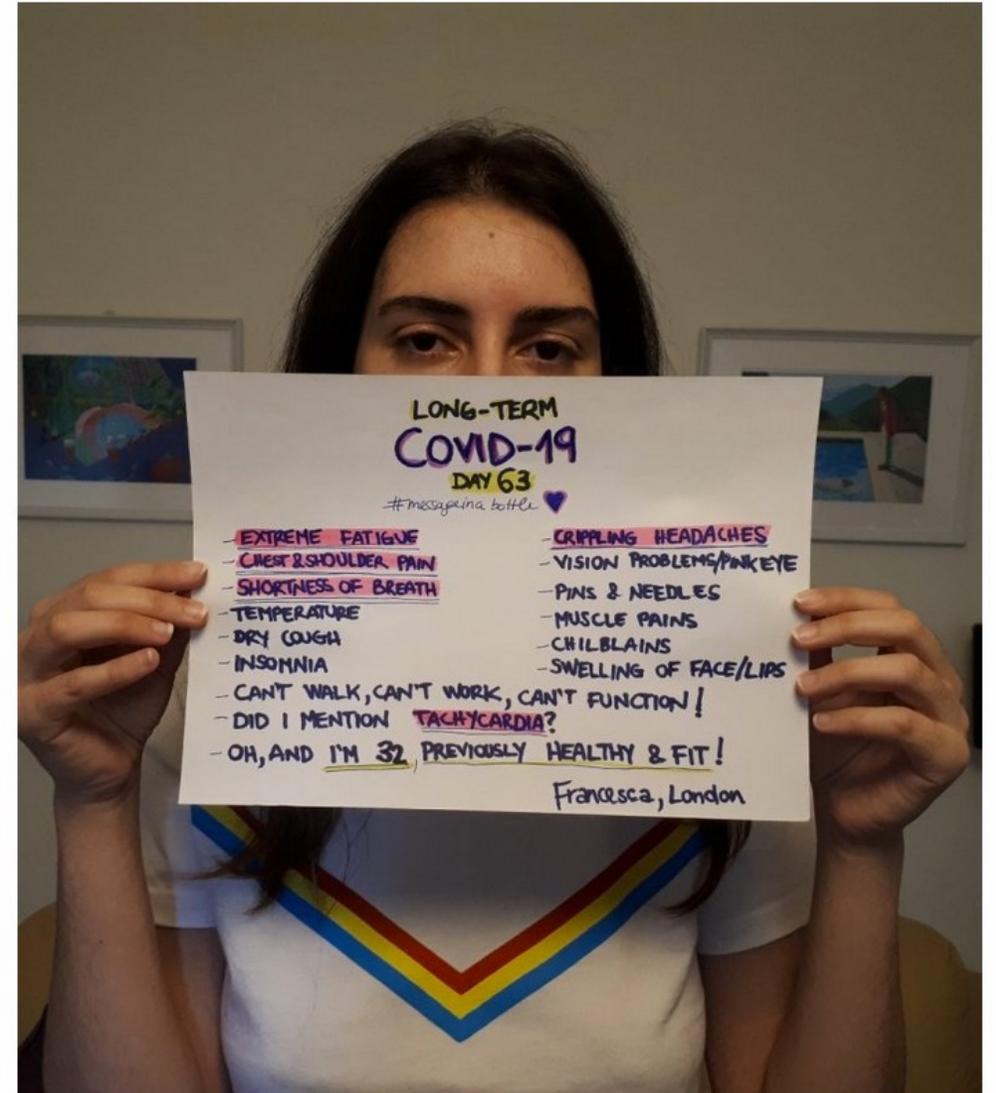


# Symptômes persistants de la COVID-19 : l'émergence d'une nouvelle pathologie chronique?

Dr Olivier Robineau  
Service Universitaire des Maladies Infectieuses, Tourcoing  
INSERM u1136, Paris  
EA2694, Université de Lille



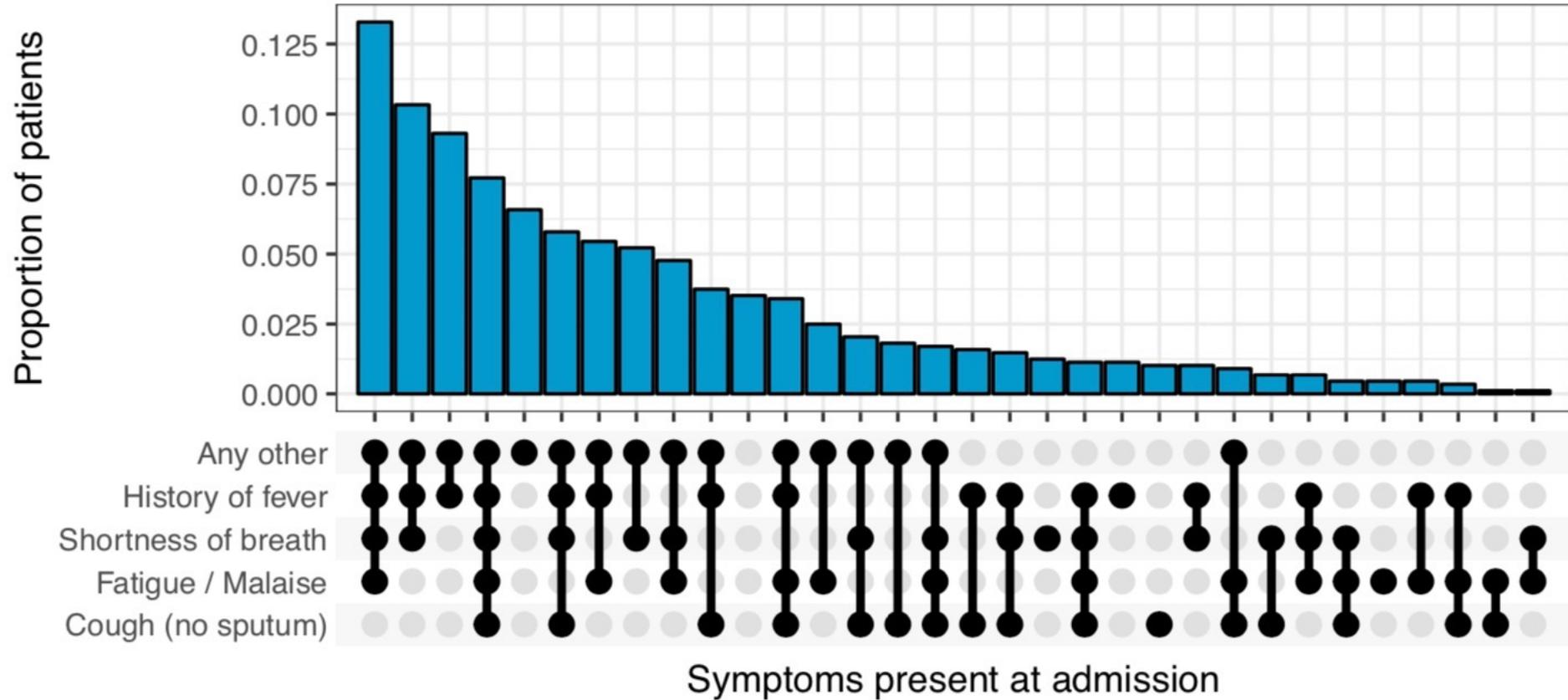
# Conflits d'intérêts

Cette intervention est faite en toute indépendance vis-à-vis de l'organisateur de la manifestation.

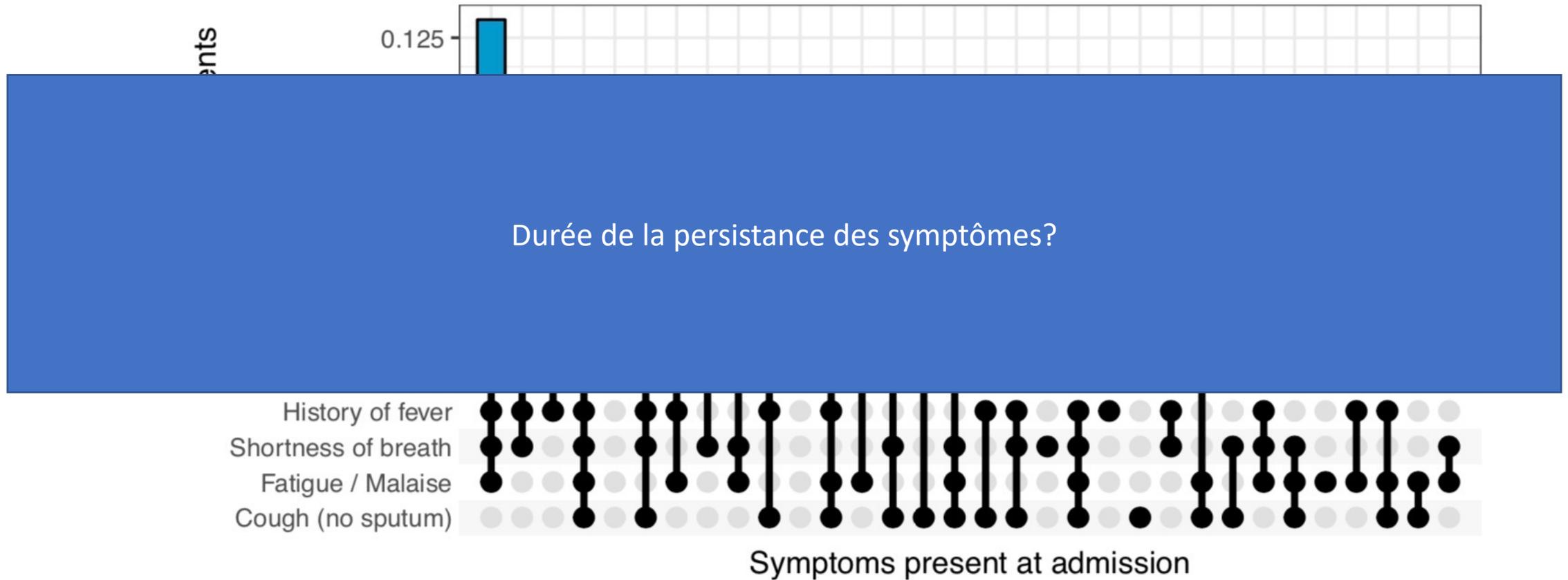
Je n'ai pas de conflit d'intérêts en lien avec le sujet traité.

Autres liens d'intérêt: Participation à des board pharmaceutiques et à des congrès avec MSD, ViiV, Gilead

# La COVID-19: une pathologie aigue d'emblée polymorphe



# La COVID-19: une pathologie aiguë d'emblée polymorphe



# Covid long: Une définition?

- Persistance de symptômes pour une période jugée anormalement longue.
- Quelle durée?
  - Arbitraire: 3 semaines pour le long, 3 mois pour le chronique
  - Epidémiologique: « date à laquelle moins de X% des patients présentent encore des symptômes »
  - Pratique: « date à partir de laquelle il existe une interrogation sur la cause et/ou à partir de laquelle une PEC spécifique peut être proposée »
- Quelle population?
  - Patients hospitalisés
  - Patients ambulatoires

Pose la problématique de la notion de maladie active, de convalescence et de séquelles

# Epidémiologie peu fiable en ambulatoire, plus en hospitalisation

## Ambulatoire: au moins une plainte persistante:

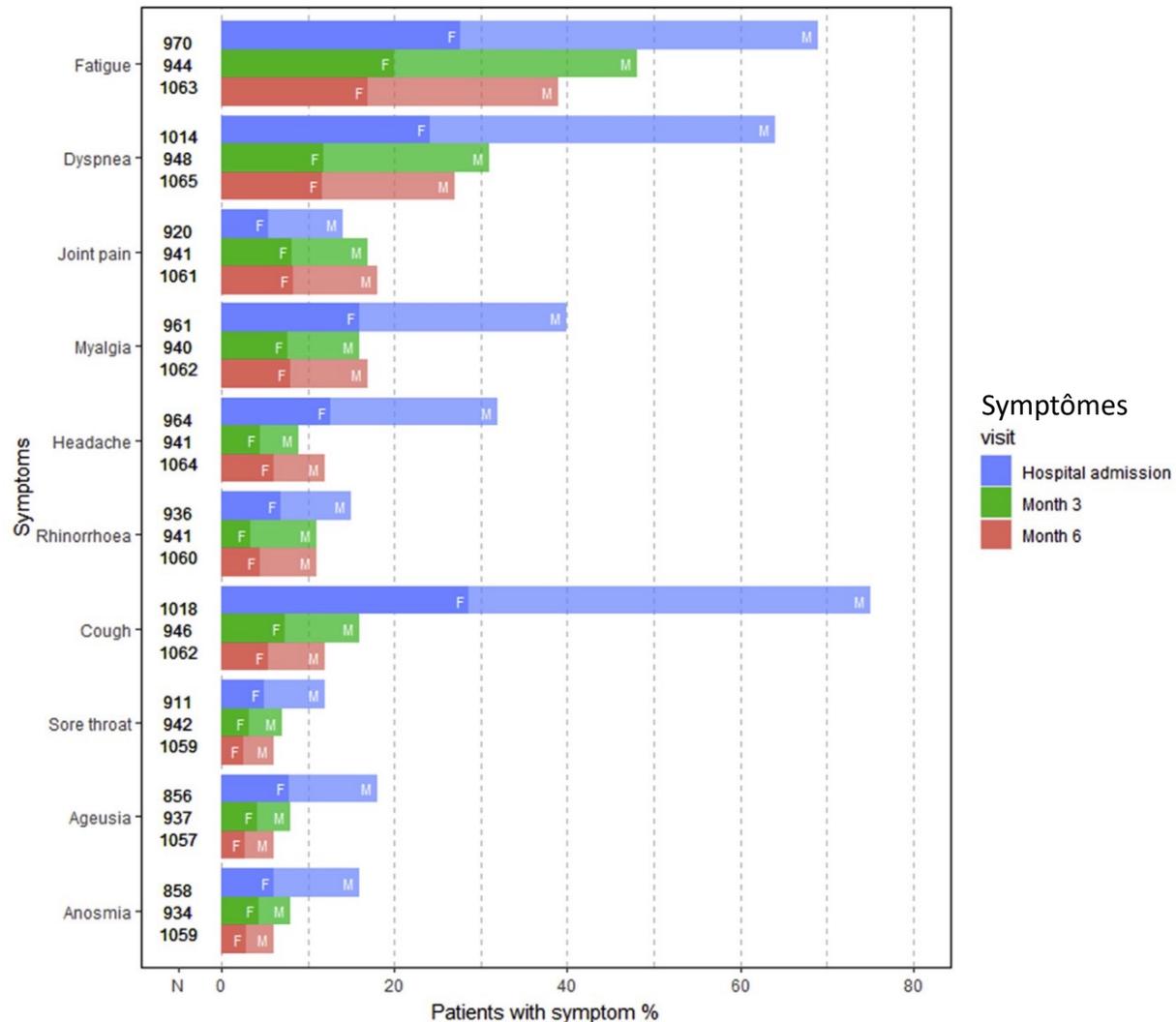
- **USA: 292 adultes PCR<sup>+</sup><sup>1</sup>** : 35% à 15 jours
- **Suisse:** 32% à env. J45: 32% **biais de sélection (personnel soignant)**
- **Grande Bretagne:** 10% au delà de 3 mois<sup>5</sup> **Biais de sélection**
- **Iles Faroé<sup>5</sup>:** 53% à 4 mois de l'infection
- **Internationale (GB++):** moins de 2.6% à >84 jours **perdus de vue et critères définissant la disparition des symptômes**

## Hospitalisés

- **Chine:** 76% de patients symptomatiques à 6 mois patients hospitalisés
- **France: Monocentrique 478/834:** 51% à 4 mois
- **France: 1137/2858 French COVID:** 62% au moins 3 symptômes à 6 mois

Symptômes persistants probablement autour de 10% à 6 mois  
Problématique ambulatoire et post-hospitalière: mécanisme différents?  
Impact sur la vie de tous les jours à déterminer

# Patients hospitalisés: données Françaises (French Covid) sur 1137 patients hospitalisés



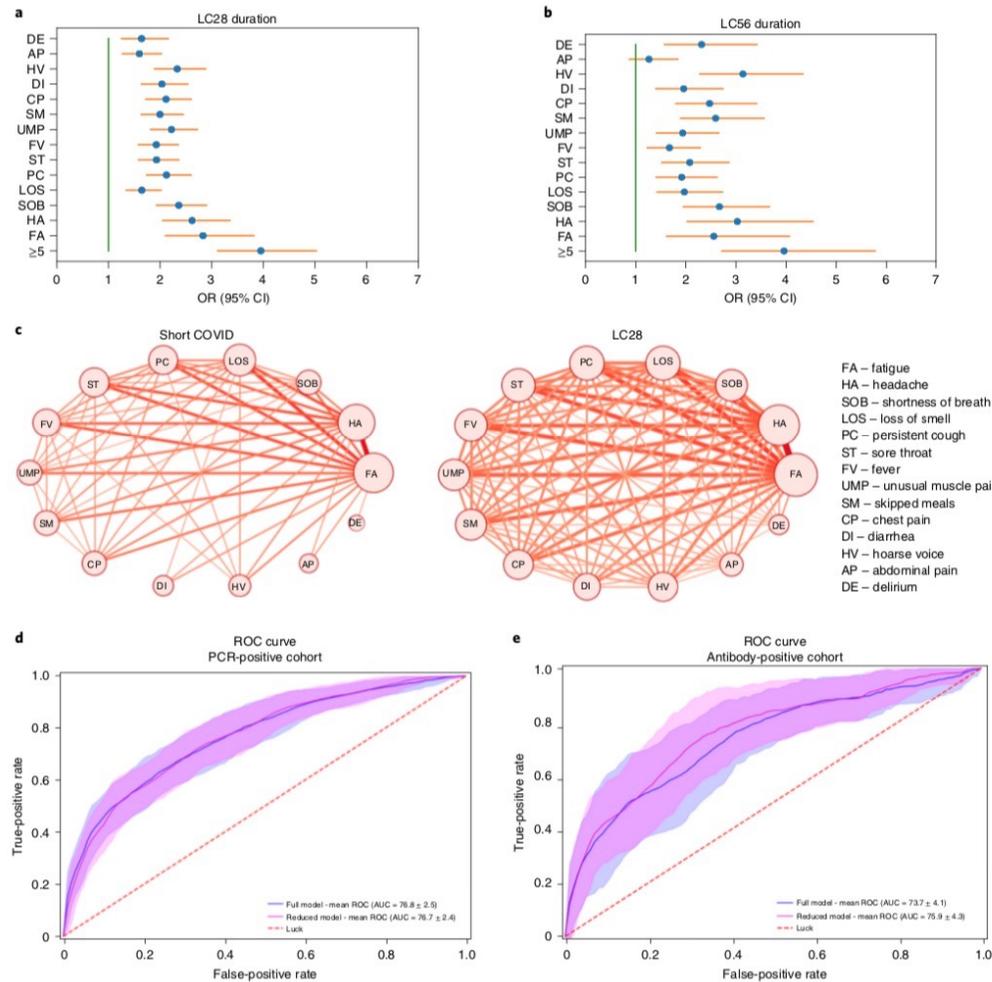
Facteurs de risque de persistance de symptômes à 6 mois

	Multivariate analysis	
	aOR [95% CI] <sup>a</sup>	p-value
Age ≥ 65 years		
Female gender	2.40 [1.75; 3.30]	<0.001
≥ 3 symptoms at admission	2.04 [1.45; 2.89]	<0.001
Intensive care unit during acute phase	1.55 [1.09; 2.18]	0.013
≥ 2 comorbidities		

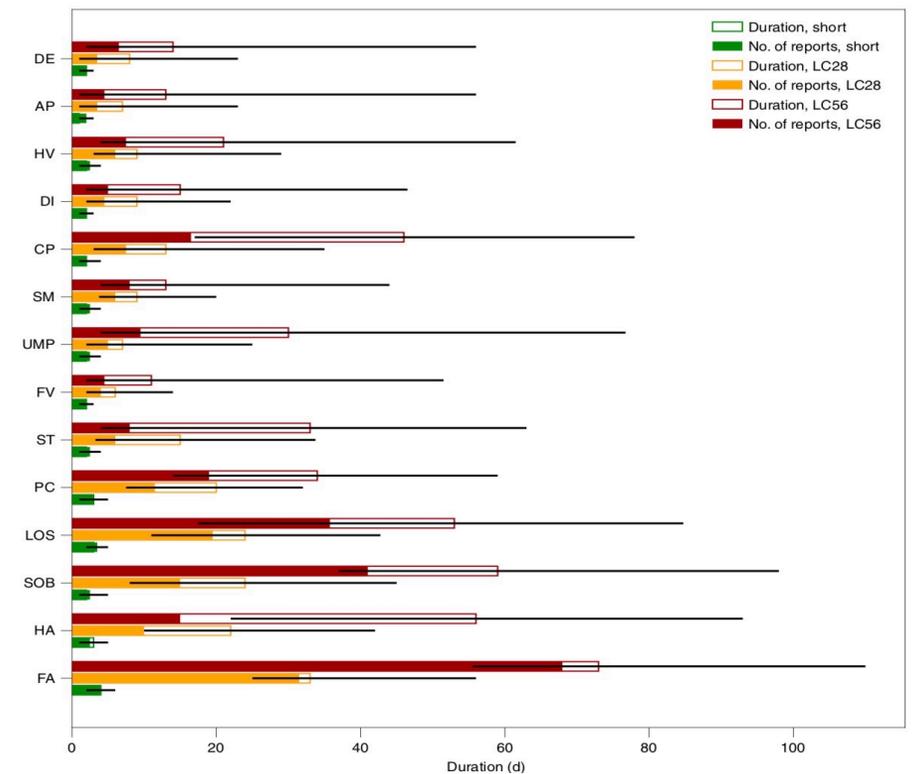
Patients ambulatoires

# Présentation clinique: étude anglaise prospective à 4 mois

## Variabilité des symptômes



**Fig. 3 | Prediction of long COVID compared with short COVID and illustration of multi-system presentation.** **a, b.** Symptom correlates of long COVID for LC28 ( $n=558$ ; **a**) and LC56 ( $n=189$ ; **b**) compared to short COVID ( $n=1,591$ ) with correction for age and sex. Error bars indicate the 95% CI for the ORs. **c.** Co-occurrence network of symptom pairs in which nodes represent symptoms, the frequency of symptoms corresponds to the size of the node, and the likelihood of symptom pair co-occurrence is represented by the weight of the edges linking them. Edges representing a co-occurrence of less than 10% were removed. **d.** ROC curve of the cross-validated full and reduced models on the PCR cohort. **e.** ROC curve when training on the whole PCR cohort of short and LC28 ( $n=2,149$ ) and testing on the antibody-positive cohort ( $n=1,440$  short COVID and  $n=165$  LC28) for the full (blue) and reduced (magenta) models. Random predictive probability is indicated by the dashed red line.



# Facteurs de risque

- **Hospitalisation et « contact avec l'hôpital »**
- **Présentation clinique initiale bruyante: plus de 5 symptômes lors de la première semaine**
- Age
- Sexe féminin

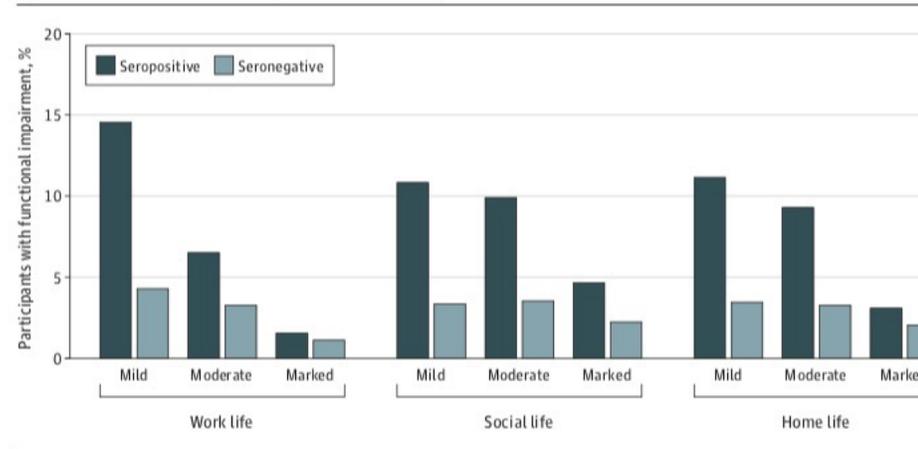
# Comparaison COVID et non COVID à 8 mois de la première vague chez les soignants

Table. The 10 Most Common Moderate to Severe Long-term Symptoms in Seropositive and Seronegative Participants

Duration of symptom, mo	No. (%)	
	Seropositive (n = 323)	Seronegative (n = 1072)
<b>Any symptom</b>		
≥2	84 (26.0)	95 (8.9)
≥4	69 (21.4)	77 (7.2)
≥8	48 (14.9)	36 (3.4)
<b>Anosmia</b>		
≥2	47 (14.6)	6 (0.6)
≥4	35 (10.8)	4 (0.4)
≥8	29 (9.0)	1 (0.1)
<b>Fatigue</b>		
≥2	27 (8.4)	57 (5.3)
≥4	22 (6.8)	47 (4.4)
≥8	13 (4.0)	16 (1.5)
<b>Ageusia</b>		
≥2	25 (7.7)	6 (0.6)
≥4	17 (5.3)	3 (0.3)
≥8	12 (3.7)	1 (0.1)
<b>Dyspnea</b>		
≥2	14 (4.3)	12 (1.1)
≥4	11 (3.4)	10 (0.9)
≥8	6 (1.9)	3 (0.3)
<b>Sleeping disorder</b>		
≥2	10 (3.1)	21 (2.0)
≥4	9 (2.8)	19 (1.8)
≥8	7 (2.2)	9 (0.8)
<b>Palpitations</b>		
≥2	8 (2.5)	18 (1.7)
≥4	7 (1.9)	13 (1.2)
≥8	2 (0.6)	7 (0.7)
<b>Concentration impairment</b>		
≥2	7 (2.2)	12 (1.1)
≥4	6 (1.9)	9 (0.8)
≥8	2 (0.6)	2 (0.2)
<b>Muscle/joint pain</b>		
≥2	6 (1.9)	19 (1.8)
≥4	5 (1.5)	10 (0.9)
≥8	2 (0.6)	4 (0.4)
<b>Memory impairment</b>		
≥2	5 (1.5)	11 (1.0)
≥4	4 (1.2)	6 (0.6)
≥8	1 (0.3)	3 (0.3)

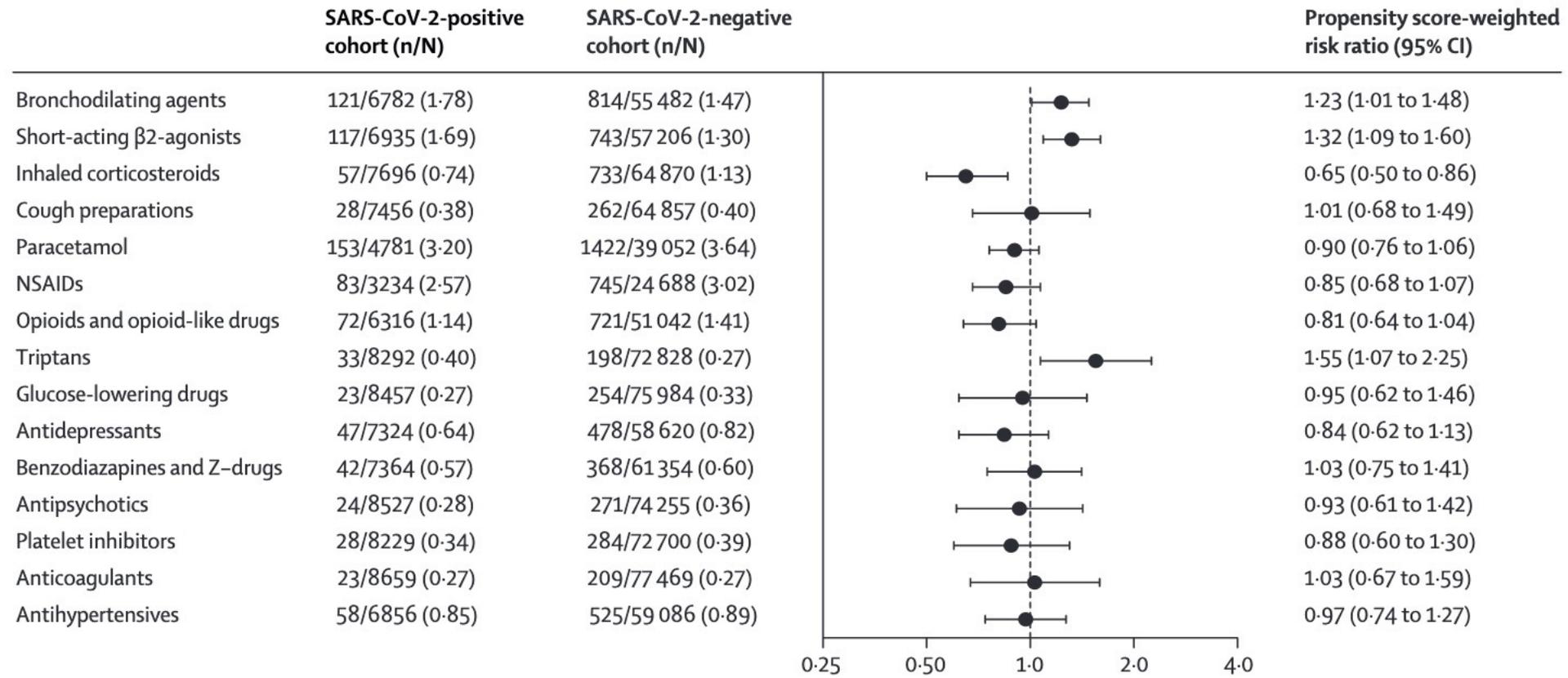
26% vs 9% avec au moins 1 symptôme pendant 2 mois (RR, 2.9 [95% CI, 2.2-3.8])  
 et 15% vs 3% au moins 1 symptomes pendant au moins 8 mois (RR, 4.4 [95% CI, 2.9-6.7])

Figure. COVID-19-Related Long-term Functional Impairment



- Pas d'information sur ce qui est défini comme « impactant la qualité de vie »
- Pas de description des symptômes les plus handicapants
- Pas de description d'association de symptômes

# Symptômes persistants: Un impact difficile à quantifier en l'absence d'hospitalisation



# Symptômes persistants: Un impact difficile à quantifier en l'absence d'hospitalisation

Outcome	Follow up		Rate ratio	PERR (95% CI)
	Non-hospitalised SARS-CoV-2, events (n/1000 individuals)	Test-negative, events (n/1000 individuals)		
All				
GP	14707/8983 (1637)	146657/80894 (1813)	0.90	1.18 (1.15 to 1.22)
Outpatient	9851/8983 (1097)	121185/80894 (1498)	0.73	1.10 (1.05 to 1.16)
Emergency department	296/8983 (33)	2561/80894 (32)	1.04	1.07 (0.88 to 1.30)
Hospitalisation	547/8983 (61)	7791/80894 (96)	0.63	1.00 (0.87 to 1.14)

# Hypothèses physiopathologiques

- Convalescence « longue » (cf CMV, EBV)
- Anomalie de la réponse inflammatoire
- Persistance virale
- Symptômes fonctionnels
- Troubles psychologiques

# Prise en charge

Réponse rapide HAS

# La stratégie thérapeutique repose sur 4 piliers

## Traitements symptomatiques

- douleurs (AINS non contre-indiqués)
- reflux, hyperréactivité bronchique, tachycardie posturale

## Rééducation : place centrale

- Respiratoire si SHV, olfactive, orthophonique
- Par le sport si déconditionnement
- Progressive, adaptée aux possibilités de chaque patient

01.

Traitements  
symptomatiques

02.

Information

03.

Rééducation

04.

Prise en  
charge  
psychologique

## Délivrer toute l'information au patient, lui apprendre à s'autogérer

- Connaître situations déclenchant symptômes et limites
- Poursuite activités physiques même modérées (en absence de CI)

## Troubles anxieux & dépressifs, voire fonctionnels

- Dépistage systématique
- IRSN et benzodiazépine non contre-indiqués

# Recherche

Axes de travail

# ANRS-MIE: AC « Conséquences à moyen et long terme de la COVID-19 »

- Axes de recherche mis en avant:

- 1. Recherche d'un lien épidémiologique entre symptômes et événement**
  - Les différentes associations syndromiques sont-elles plus fréquentes chez les COVID-19 qu'en population générale
  - Quelles associations de symptômes sont spécifiques des suites de la COVID-19
- 2. Recherche de facteurs de risques de persistance des symptômes**
- 3. Recherche des causes physiopathologiques :** Exploration psychologiques, immunitaires, inflammatoires, génétiques  
Nécessite l'élaboration de groupes de patients homogènes ( point 1 et 2)
- 4. Sociologie du COVID long**
- 5. Impact sur la société, la consommation médicale, la qualité de vie**
- 6. Interventions thérapeutiques:** pour l'heure uniquement sur le plan de la rééducation

# Actions

- Recensement des travaux en lien avec les conséquences de la COVID-19 (continue)
- Evaluation de 17 projets:
  - Épidémiologiques
  - Interventionnel
  - Physiopathologique
- Conseils dans l'élaboration de projets et accompagnement
  - Réorientation de questions de recherches utilisant des plateformes existantes
  - Recherche épidémiologique en médecine générale
  - Développement de la recherche en sociologie: mise en lien des sociologues avec les cohortes
- Communication autour de projets multi-centriques permettant le recrutement de centres

# Constats et orientations

**Questions génériques épidémiologiques:** travaux sur les cohortes en population générale

**Questions sur l'impact en termes de consommation du soin,** de qualité de vie: Cohortes, SNDS, suivi patients

**Questions physiopathologiques:**

- nécessité de définir des groupes de patients homogènes, attente des résultats d'analyses des données cliniques pour cela.
- Nécessitera des moyens conséquents quelques soient les axes de recherche (psychologique, inflammatoire, etc...)

**Intervention:**

- stimuler l'évaluation de stratégies de PEC non spécifiques (rééducation, soutien) dans l'attente d'orientations physiopathologiques

# Conclusions

- Persistance de symptômes semble affirmée
- Symptômes peu spécifiques, sur-attribution?
- Utilisation du terme chronique prématuré?
- Problématique de l'évaluation de la consommation du soin et de sa disponibilité en ville