

AVIS

relatif aux symptômes cliniques persistants au décours d'un Covid-19

16 mai 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé par courriel daté du 22 juin 2020.

La DGS sollicite une expertise du HCSP afin de proposer aux professionnels de santé une évaluation et une conduite à tenir face aux symptômes persistants après un Covid-19 ou aux séquelles de cette infection au regard des données scientifiques disponibles à ce jour en particulier afin

- d'objectiver l'existence de séquelles post infectieuses ou de manifestations cliniques persistantes à moyen ou long terme chez les patients ayant présenté une infection par le SARS-CoV-2 ;
- de les décrire et d'évaluer leur prévalence en fonction de la présentation clinique initiale ;
- d'identifier d'autres facteurs prédictifs de leur apparition ;
- de décrire leur cinétique d'apparition suite une infection par le SARS-CoV-2 et leur durée ;
- de définir des recommandations relatives à la prise en charge (pharmacologique ou non pharmacologique) visant à les prévenir ou en contrôler l'évolution.

Sommaire

Contexte :	3
Préambule : cadre de la réponse à la saisine	3
1. Les manifestations clinique aiguës de l'infection à SARS-CoV-2	4
2. Analyse critique des définitions utilisées dans la littérature	4
3. Les signes cliniques observés dans les suites d'un Covid-19 : synthèse des auditions réalisées	5
4. Signes cliniques observés dans les suites d'un Covid-19 selon l'analyse des principales publications	6
5. Les revues de la littérature	13
6. Les manifestations cliniques par organes ou grandes fonctions observées à distance d'un Covid-19 virologiquement guéri (revue de la littérature)	20
6.1 Manifestations neurologiques	20
6.2 Manifestations neuropsychologiques	23
6.3 Manifestations cardiaques	25
6.4 Manifestations ophtalmologiques	27
6.5 Manifestations ORL	28
6.6 Autres manifestations décrites	30
6.7 Données sur les caractéristiques fonctionnelles respiratoires à court terme,	30
6.8 Données chez les malades ayant été hospitalisés en réanimation	32
7. Les facteurs de risques de symptômes persistants	33
8. Le HCSP recommande	37
Annexe 3 : auditions de spécialistes représentant les Sociétés savantes	51
Annexe 4 : auditions des coordonnateurs de cohortes	54

Contexte :

Depuis le début de la pandémie à Covid-19, des manifestations liées ou non à une infection guérie par SARS-CoV-2 sont décrites et posent la question de leur physio-pathogénie.

Sur le plan épidémiologique

Au 3 mai 2021 :

Le bilan depuis le début de la pandémie est de 152 977 490 malades infectés par le SARS-CoV-2 dans le monde dont 3 204 493 décès.

En France, 5 656 007 cas ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 105 159 décès. Au total, 29 010 patients sont hospitalisés en soins critiques dont 4 337 en réanimation pour formes graves.

Afin de répondre à la saisine de la DGS en lien avec l'épidémie en cours, le HCSP a réactivé le groupe de travail « grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes » composé d'experts membres ou non du HCSP. Un sous-groupe dédié aux questions plus spécifiquement relatives à la prise en charge et aux aspects thérapeutiques du Covid-19, piloté par Christian Chidiac, président de la Commission spécialisée « Maladies Infectieuses et Maladies Émergentes » a participé à la rédaction de cet avis [composition du groupe de travail en annexe 2].

Une étude de la bibliographie disponible et des auditions ont été réalisées.

Ont ainsi été auditionnés du 8 décembre 2020 au 27 janvier 2021 : des coordonnateurs de cohortes suivant les malades au décours d'un Covid-19, des représentants de la Société de pneumologie de langue française, de la Société française de cardiologie, de la Société française de rhumatologie, de la Société nationale française de médecine interne, de la Société française de gériatrie et gérontologie, de la Société de pathologie infectieuse de langue française, de la Société française de médecine du travail, de la Fédération française de psychiatrie, de la Société française de neurologie, du groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques ainsi qu'un médecin représentant la Société française d'ORL.

Préambule : cadre de la réponse à la saisine

L'expertise du HCSP est sollicitée sur « la symptomatologie persistante ou d'apparition secondaire, parfois invalidante (persistance de symptômes pulmonaires, ORL, psychologiques ...) qui pourrait être attribuable au Covid-19 » et sur « l'existence de séquelles post- infectieuses ».

En termes pragmatiques, le groupe de travail souligne que le périmètre de l'analyse des données concernant cette saisine doit porter sur la morbidité globale induite par le Covid-19, directement ou indirectement (i.e. liée au virus SARS-CoV-2 ou aux conséquences de l'infection et aux prises en charge thérapeutiques et/ou préventives) donc sur des symptômes et/ou situations pathologiques persistantes qui s'inscrivent nécessairement dans un champ tant biomédical que psychosocial.

Une approche de prise en charge globale [1], multidisciplinaire, des personnes concernées apparaît pertinente et nécessaire. Elle justifie une prise en considération par les professionnels de santé non seulement des symptômes persistants ou d'apparition secondaire directement liés au virus SARS-CoV-2 mais aussi des conséquences sur la santé globale, la santé mentale, la qualité de vie. Cela implique la prise en compte des manifestations cliniques indirectement attribuables à l'infection : troubles anxieux voire anxio-dépressifs liés à la pandémie et au caractère incertain de son évolution, conséquences des mesures barrières et des autres mesures de prévention populationnelle et individuelle mises en place, en termes d'isolement, de rupture de lien social, ou d'impact sur la vie professionnelle, affective, économique. Les conséquences indirectes de la pandémie sur la prise en charge, la prévention, le dépistage et l'accompagnement des personnes sur le plan tant médical que paramédical, psychosocial et éducatif ont été clairement identifiées comme des réalités à prendre également en considération dans les recommandations de prise en charge « post-covid-19 » par les professionnels de santé et par les autorités sanitaires [1].

Les définitions utilisées dans la littérature et les travaux de recherche en cours portant sur les symptômes persistants ou leur apparition secondaire possiblement attribuables au Covid-19 sont diverses ; elles sont détaillées plus bas.

L'avis dresse l'inventaire des symptômes rapportés dans la littérature et par les personnes auditionnées comme possiblement liés à l'infection SARS-CoV-2, et décrit l'analyse de ces liens.

Les conséquences indirectes du Covid-19, listées ci-dessus, ne sont pas traitées dans cet avis ; l'inventaire des symptômes, leur description, leur analyse et les recommandations de leur prise en charge et de leur prévention s'inscrivent dans le champ d'une saisine dédiée.

Il est rappelé que l'évolution clinique d'une infection virale aiguë ou de tout autre évènement médical peut comporter une phase de convalescence parfois prolongée, marquée par des symptômes généraux (asthénie ...), a fortiori dans les cas graves justifiant une hospitalisation.

Par ailleurs, le groupe de travail rappelle que l'analyse du lien des symptômes rapportés avec l'infection en cause exige une comparaison, au mieux en utilisant une étude de cohorte avec un groupe contrôle :

- en bonne santé et en période de pandémie (pour prendre en compte les symptômes liés aux mesures de prévention et à leurs impacts socio-économiques) ;
- en post-maladie ou post-chirurgie (afin d'identifier les symptômes post-pathologies – post-traumatiques- non spécifiques).

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

1. Les manifestations clinique aiguës de l'infection à SARS-CoV-2

Les manifestations cliniques du Covid-19 ont été décrites dans le rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [2].

2. Analyse critique des définitions utilisées dans la littérature

Il n'existe pas à ce jour de définition consensuelle d'une entité regroupant l'ensemble de la symptomatologie persistante après un Covid-19 guéri ou apparaissant secondairement.

L'OMS a récemment fait la synthèse des publications sur les symptômes persistants après un Covid-19 : « Environ un quart des personnes qui ont été infectées par le virus présentent des symptômes persistant pendant au moins un mois, mais 10 % sont toujours souffrantes après 12 semaines. Cette situation a été décrite par des groupes de patients comme le « Covid long » [3].

Un groupe de travail français [4] a proposé le terme de « Covid long » avec la définition suivante : affection faisant référence aux symptômes qui persistent ou réapparaissent au décours d'une infection par le SARS-CoV-2, qui sont en règle des symptômes prolongés, persistant plus de 12 semaines ou de nouveaux symptômes apparaissant après une amélioration initiale et un délai de plus de 3 semaines après la 1^{ère} infection.

Outre-manche Greenhalgh T et al. et Halpin S et al. [5,6], proposent de définir deux entités, le « post Covid-19 aigu », par la présence de symptômes durant plus de 3 semaines après les premiers symptômes et le « Covid-19 chronique » par la présence de symptômes durant plus de 12 semaines. Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), et le *Royal College of General Practitioners* (RCGP) ont, dans une recommandation rapide sur sa prise en charge, défini le Covid long par des symptômes persistants plus de 4 semaines après un Covid-19 et sans diagnostic étiologique alternatif [7].

Le terme parfois utilisé de « syndrome post-Covid », n'est, selon Goran et al., pas approprié car en décalage avec l'histoire naturelle de la maladie [8].

Le terme de « symptômes persistants » semble donc plus adapté que celui de « Covid long » et a été retenu par le groupe de travail.

L'évolution des symptômes du Covid-19 est variable sans qu'il soit possible d'établir, au-delà du lien temporel, un lien de causalité simple ou univoque avec l'infection à SARS-CoV-2, vers :

- la restitution *ad integrum* ;
- la persistance temporaire de symptômes plus ou moins marquée ;
- la résurgence temporaire de symptômes ;
- l'apparition de symptômes temporaires non présents à la phase aiguë ;
- la persistance prolongée de symptômes ;
- des séquelles éventuelles pour lesquelles il est prématuré de se prononcer.

Il est rappelé en effet, que le terme de séquelle désigne une complication plus ou moins tardive et durable d'une maladie, d'un traumatisme : toute séquelle d'ordre fonctionnel ou esthétique est considérée comme permanente lorsque les examens réalisés et les connaissances reconnues ne permettent pas de prévoir, à court ou moyen terme, une amélioration ou détérioration notable de l'état de la personne. Les lésions sont fixées et revêtent un caractère permanent.

La durée des symptômes initiaux d'un Covid-19 est variable en fonction de la gravité de la maladie et l'existence éventuelle de complications, de décompensations de pathologies préexistantes. Il convient de rappeler que les délais proposés dans les différentes définitions ne prennent pas en compte la durée de ces formes graves de Covid-19 qui s'inscrivent dans la phase aiguë de la maladie.

La HAS utilise dans les « réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 » pour les patients présentant une persistance de symptômes plusieurs semaines ou mois après les premières manifestations le terme de « symptômes prolongés après un épisode initial de Covid-19 » [1].

La terminologie utilisée pour les « symptômes prolongés suite à un Covid-19 de l'adulte » est reprise dans le DGS-Urgent N° 2021-37 du 23/03/2021 et ses annexes [9].

Ainsi, différentes terminologies sont utilisées pour les symptômes persistants au décours d'un Covid-19 guéri : « syndrome post Covid-19 aigu », syndrome post Covid-19 », « Covid-19 long », « Covid-19 chronique ».

Au total, en l'absence de définition universelle ou consensuelle permettant de classer les symptômes dans un cadre nosologique à ce jour, le groupe de travail s'est prononcé pour focaliser et limiter cet avis sur les « symptômes persistants » au décours de la phase aiguë de l'infection à SARS-CoV-2 documentée et considère prématuré de se prononcer sur d'éventuelles séquelles.

3. Les signes cliniques observés dans les suites d'un Covid-19 : synthèse des auditions réalisées

Plusieurs suivis de cohortes sont en toujours en cours en France, les résultats sont donc susceptibles d'évoluer. L'état de chacune des cohortes au moment de l'audition de leurs coordonnateurs est présenté en annexes 3 et 4. Deux parties sont développées en annexes 3 et 4.

- **Synthèse des auditions de spécialistes représentant les Sociétés savantes ([annexe 3](#)).**

- **Résultats préliminaires provenant de quelques cohortes françaises selon les auditions ([annexe 4](#)).**

Il ressort de ces auditions, la très grande fréquence chez les patients d'une symptomatologie de type somatoforme pour laquelle les examens complémentaires ne présentent le plus souvent pas d'anomalie.

4. Signes cliniques observés dans les suites d'un Covid-19 selon l'analyse des principales publications

L'analyse des publications a été difficile, la majorité d'entre elles décrivant à la fois les manifestations survenues à la phase aiguë de la maladie et celles survenues au décours de celle-ci. De plus, les délais sont très variables par rapport au début ou à la fin des signes de la phase aiguë.

La plupart des cohortes sont descriptives sans groupe contrôle, si bien qu'il est parfois impossible, de différencier ce qui peut être attribué à l'épisode infectieux lui-même de ce qui relève du contexte sanitaire et des mesures générales de contrôle de la pandémie.

- **Fréquence des symptômes chez les patients hospitalisés**

Dans une étude prospective italienne, Carfi A. et al. [10] ont évalué, chez 143 patients hospitalisés en avril-mai 2020, l'existence de symptômes au décours d'un Covid-19 en moyenne 60,3 jours (DS, 13,6) après les premiers symptômes. Les auteurs ont retrouvé un ou plusieurs symptômes potentiellement en rapport avec l'infection chez 88 % d'entre eux.

Une enquête téléphonique transversale a été réalisée chez 384 patients ayant été hospitalisés pour Covid-19 entre avril et juin 2020 dans 3 grands hôpitaux londoniens (questionnaire 4 et 6 semaines après leur sortie ; délai médian 54 jours (IQR 47-59)). Cette enquête a montré que 276 (71,8 %) d'entre eux se plaignaient de symptômes persistants [11].

Le suivi d'une cohorte prospective de 152 patients hospitalisés à New York en avril 2020 pour Covid-19 et oxygéo-requérants à au moins 6L/mn, a montré que 20/148 (13,5 %) des participants non oxygéo-dépendants avant leur hospitalisation étaient encore oxygéo-dépendants 55 jours après l'admission (médiane, extrêmes 38-95) [12].

L'évaluation des symptômes chez 100 patients hospitalisés à Leeds (Royaume-Uni) pour Covid-19 lors de la première vague de 2020, réalisée 48 jours en moyenne (29 à 71 jours) après leur sortie, indique que la fatigue est le premier symptôme retrouvé chez 60,3 % des patients hospitalisés en médecine [13].

Au sein d'une cohorte ayant recruté 2 469 patients hospitalisés entre janvier et mai 2020 à Wuhan (Chine) pour Covid-19, 1 733 patients pouvant se déplacer et capables de répondre au questionnaire ont pu être suivis après un délai médian de 186 jours (175-199) ; la fatigue était le symptôme persistant principal présent chez 63 % des participants [14].

Dans une enquête réalisée chez 279 patients ayant été hospitalisés à l'hôpital Beaujon (Paris) pour Covid-19 entre le 15 mars et le 15 avril 2020, les retours par téléphone ont montré que 110,9 jours en moyenne après la sortie, les symptômes rapportés les plus fréquents étaient la fatigue (55 %), la dyspnée (42 %) et la perte de mémoire (34 %) [15].

Au total, les délais pris en compte dans ces études sont très variables, allant de 2 mois à 6 mois. On note une fréquence élevée des symptômes persistants observés chez les patients hospitalisés pour Covid-19. Toutefois les effectifs des études sont faibles.

- **Fréquence des symptômes chez les patients non hospitalisés**

Une étude de suivi des symptômes du Covid-19 par auto-questionnaire menée, sur internet, auprès de deux groupes d'utilisateurs de Facebook Belges et Néerlandais ainsi qu'auprès des abonnés au site de la « *Lung Foundation* » Néerlandaise (n=2 113) a montré que seulement 0,7 % des répondants n'avaient plus de symptômes après 79 ± 17 jours de suivi, et que les symptômes étaient plus marqués que lors de l'infection initiale pour 3 % d'entre eux [16].

Dans une série anglaise réalisée dans deux centres médicaux ambulatoires, Dennis et al. ont évalué la présence de symptômes persistants plus de 4 mois après les premiers symptômes (délai médian 140 jours, IQR 105-160) chez 201 personnes principalement jeunes et sans comorbidité et dont 18 % seulement avaient été hospitalisées. Cette étude a également évalué l'existence d'une atteinte d'organe. Les principaux symptômes retrouvés étaient très fréquents (fatigue (98 %), douleurs musculaires (88 %), dyspnée (87 %), céphalées (83 %) et les fonctions d'organe fréquemment altérées (cœur (32 %), poumons (33 %), reins (12 %) mais la régression logistique n'a pas montré de lien significatif entre atteinte d'organe et symptômes spécifiques [17].

Une étude longitudinale réalisée dans les Iles Féroé chez quasiment tous les patients des Îles ayant été atteint de Covid-19 confirmé et n'ayant pas été hospitalisés (180/197 patients éligibles) a été basée sur un questionnaire standardisé complété à l'inclusion puis avec suivi téléphonique. À la phase aiguë, 4,4 % et 7,2 % des patients avaient été asymptomatiques et pauci-symptomatiques, respectivement. L'enquête a montré que 53,1 % des patients avaient au moins un symptôme et que 33,3 % avaient un ou deux symptômes persistants, 125 jours en moyenne après le début des premiers signes [18].

Une étude transversale norvégienne a évalué la prévalence de symptômes persistants entre 1 mois et demi et 6 mois (délai médian 117 jours ; extrêmes : 41-193 jours) après le début des symptômes chez 451 patients répondant (48 %), non hospitalisés ayant eu un Covid-19 confirmé). Elle montre que 47 % des femmes et 33 % des hommes avaient encore des symptômes au moment de l'enquête Stavem et al. [19].

Dans une série prospective de 70 patients consécutifs, consultant spontanément en centre hospitalier spécialisé Parisien pour « Covid-long », 50,3 % des patients avaient des symptômes persistants (plus de 12 semaines) et 75 % présentaient des nouveaux symptômes plus de 3 semaines après le premier épisode [4].

Une étude populationnelle réalisée aux États-Unis avec sujets contrôles, a évalué la présence de symptômes persistants chez 233 personnes (6 %) ayant été atteintes de Covid-19 confirmé, 3 652 contrôles testés négatifs pour le SARS-CoV-2 et 17 474 personnes non testées. Cette étude est une des rares études descriptives et comparatives. L'analyse multivariée a pris en compte le nombre de symptômes initiaux, l'âge, le sexe, l'ethnicité, l'indice de masse corporelle (IMC) et les comorbidités. Elle montre qu'après un mois, 42,4 % des personnes ayant eu un Covid-19 confirmé ont au moins un symptôme comparé à 13,3 % et 8,6 % chez les testés négatifs et les non testés (p=0,01). Après 3 mois 24,1 % des personnes ayant eu un Covid-19 confirmé ont au moins un symptôme comparé à 8 % et 6 % chez les testés négatifs et les non testés [20].

Au total, la fréquence des symptômes persistants est très variable selon les études et est élevée. Certaines études concernent des patients consultant spontanément pour des plaintes attribuées au Covid-19, alors que d'autres concernent l'ensemble des patients systématiquement revus et/ou réinterrogés au décours de l'hospitalisation. L'étude populationnelle réalisée dans les Iles Féroé qui a l'avantage d'être quasi exhaustive retrouve que plus de la moitié des patients ont au moins un symptôme persistant 4 mois après le

début des premiers symptômes, tandis que l'étude de Cerulli et al. qui est la seule étude comparative en population, montre une fréquence plus basse de symptômes dans un petit échantillon de patients Covid-19 et l'existence de symptômes persistants dans le groupe contrôle.

- **Distribution des principaux symptômes persistants**

- **Chez les patients ayant été hospitalisés**

Huang et al.[14] retrouvent à 6 mois, par ordre de fréquence : une fatigue ou faiblesse musculaire (63 %), des douleurs ou inconforts (item du questionnaire EQ-5D-5L) (27 %), des troubles du sommeil (26 %), une dyspnée d'effort (mMRC score ≥ 1), des troubles anxieux, une dépression (23 %), des troubles de la mobilité avec distance au test de marche de 6 mn sous la valeur seuil (23 %), une alopecie (22 %), des troubles de l'odorat (11 %), des troubles du goût (7 %), des palpitations (9 %), des douleurs articulaires (9 %), une anorexie (8 %), des vertiges (6 %), des diarrhées ou vomissements (5 %). Ce travail porte sur des patients sévères ayant nécessité une hospitalisation. Cependant, 439 des 1 733 individus hospitalisés ne nécessitaient pas d'oxygénothérapie. Les auteurs insistent également dans la discussion sur la qualité de vie des patients qui est altérée de façon identique quel que soit le groupe de gravité.

Halpin et al. [13], dans la série de 100 patients hospitalisés à Leeds, indiquent que la fatigue et la dyspnée étaient les principaux symptômes retrouvés, moins de deux mois après la sortie de l'hôpital, chez 72 % et 65,5 % respectivement des patients ayant séjourné en réanimation et chez 60,3 % et 40,6 % respectivement des patients ayant été hospitalisés en salle. Une détresse psychologique était notée chez 46,9 % et 23,5 % des patients sortants de réanimation et hospitalisés en salle, respectivement.

Dans la série anglaise de Dennis et al. [17], parmi les 37 patients (18 %) qui avaient été hospitalisés, la fréquence des symptômes persistants à 4 mois était la plus élevée : fatigue (100 %), dyspnée (94,6 %), douleurs articulaires (78,4 %), céphalées (73 %).

La cohorte de Ayoubkhani D et al. [21], observationnelle rétrospective, a apparié¹ les patients hospitalisés et survivants après un Covid-19 à un groupe témoin de la population générale, à partir des données des hôpitaux (du 1^{er} janvier au 31 août 2020) et des soins primaires des cabinets médicaux (du 1^{er} janvier 2019 -soit un an avant la pandémie- au 30 septembre 2020) du *National Health Service* (NHS) (Angleterre) et les décès liés, enregistrés jusqu'au 6 octobre 2020. Toutes les pathologies au décours d'un Covid-19 et les réadmissions à l'hôpital ont été recherchées.

Parmi les 86 955 patients hospitalisés, 61,9 % ont survécu et 47 780 patients âgés en moyenne de 64,5 $\pm$ 19,2 ans (dont 4 745 en unités de soins intensifs (USI)) ont pu être appariés et ont été inclus dans l'analyse stratifiée selon l'âge (<70 ans, $\geq$ 70 ans), selon le groupe ethnique, et selon l'admission ou non USI. Les patients hospitalisés étaient plus souvent de sexe masculin, âgés de 50 ans et plus, vivant en

¹ Les patients atteints de Covid-19 ont été appariés à des témoins selon les caractéristiques personnelles (âge, sexe, origine ethnique, région, Multiple Deprivation Category (indice de déprivation multiple) et tabagisme passé ou actuel, et les antécédents (hypertension, événement cardiovasculaire indésirable majeur, maladie respiratoire, maladie rénale chronique, maladie hépatique chronique, diabète et cancer).

zone défavorisée, fumeur et en surpoids et ils avaient plus de comorbidités et d'antécédents d'hospitalisations que la population générale anglaise.

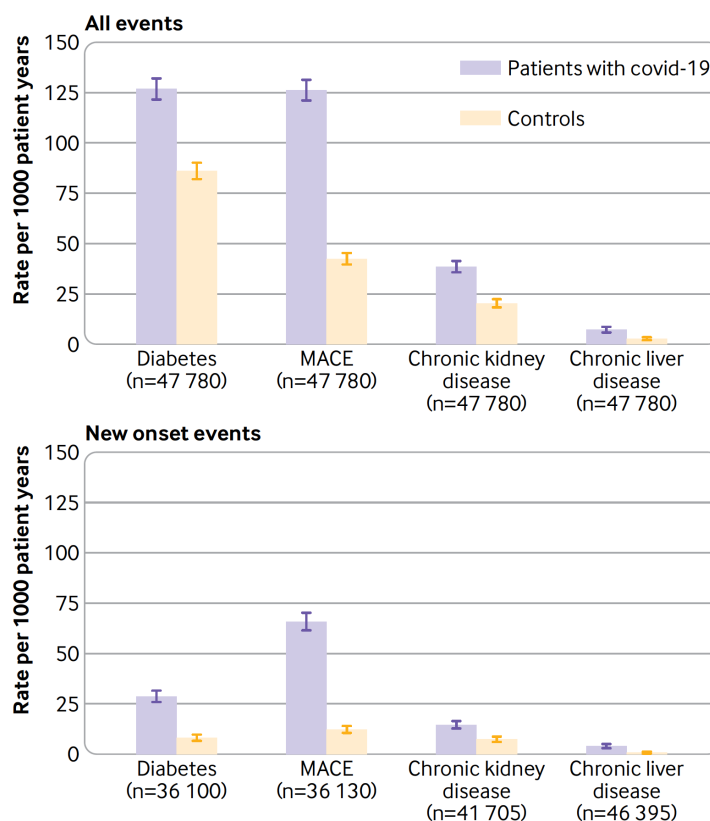
Après un suivi de 140 jours (± 50 jours), 29,4 % (14 060 sur 47 780) des patients sortis de l'hôpital y ont été réadmis et 12,3 % (5875) sont décédés après leur sortie, soit respectivement 3,5 (IC 95 % : 3,4 à 3,6) et 7,7 (IC 95 % : 7,2 à 8,3) fois plus que le groupe contrôle apparié. Les maladies respiratoires concernaient 29 % des patients à la sortie de l'hôpital dont 43 % n'avaient jamais été diagnostiquées au préalable, soit respectivement 770 pour 1 000 personnes-années (IC 95 % : 758 à 783) et 539 pour 1 000 personnes-années (525 à 553). Le risque relatif (RR) de présenter une maladie respiratoire connue ou d'avoir un nouveau diagnostic de maladie respiratoire était de 6,0 (IC 95 % : 5,7 à 6,2) et 27,3 (IC 95 % : 24,0 à 31,2) respectivement par rapport au groupe contrôle. De même, les patients présentaient à la sortie de l'hôpital, un risque plus élevé que les témoins pour le diabète, les accidents vasculaires graves, les maladies rénales et hépatiques de, respectivement, 1,5 (IC 95 % : 1,4 à 1,6) ; 3,0 (IC 95 % : 2,7 à 3,2) ; 1,9 (IC 95 % : 1,7 à 2,1) et de 2,8 (IC 95 % : 2,0 à 4,0) (figure 1). A noter que ces résultats ont été conservés lorsque les patients sans confirmation diagnostique par PCR ont été retirés de l'analyse (par absence de tests en début de pandémie) ; de même ces résultats persistent lorsque les patients non appariés sont ajoutés à l'analyse.

Après stratification sur l'âge, les risques de pathologies ou de décès étaient plus élevés parmi les moins de 70 ans : RR de décès comparé aux témoins = 14,1 (IC 95 % : 11,0 à 18,3) pour les moins de 70 ans contre 7,7 (IC 95 % : 7,1 à 8,3) pour les plus de 70 ans ; respectivement RR de maladies respiratoires = 10,5 (IC 95 % : 9,7 à 11,4) pour moins de 70 ans contre 4,6 (IC 95 % : 4,3 à 4,8) pour les plus de 70 ans.

Cette étude de grande envergure et de méthodologie appropriée montre les conséquences du Covid-19 même après résolution clinique de la phase aiguë, qui s'ajoutent aux nombreux décès, et ceci quel que soit l'âge. Elle ne traite pas des conséquences d'un Covid-19 asymptomatique ou de forme modérée. En l'absence d'enquête individuelle, l'impact sur la fatigue, les douleurs ou les conséquences psychologiques n'ont pas été prises en compte. La comparaison des patients porte sur une longue période, dont une partie lors de pics épidémiques et d'une saturation importante des hôpitaux et des services de réanimation. Ceci peut présenter un biais de recrutement des patients inclus dans l'étude, en particulier les patients âgés ou avec comorbidités, traités en dehors de l'unité de soins intensifs sur la base de protocoles locaux : il est possible qu'une part des patients ré-hospitalisés ou décédés après la sortie de l'hôpital auraient eu une évolution différente s'ils avaient pu bénéficier de soins adaptés (hospitalisation plus longue et pas de ré-hospitalisation ; ou décès à l'hôpital et non pas à domicile). Les auteurs insistent sur la nécessité d'une approche globale du patient après un Covid-19, plutôt qu'une approche par organe, ainsi que l'accès aux soins durables et équitables pour cette symptomatologie prolongée.

Figure 1: Comparaison des fréquences pour 1000 personnes-années des dysfonctionnements multi-organes des personnes hospitalisées pour Covid-19 en Angleterre et des témoins appariés.

(MACE = événement cardiovasculaire indésirable majeur)



d'après Ayoubkhani et al. [21]

- Chez les patients n'ayant pas été hospitalisés

Dans l'enquête Néerlandaise de Goëtz YMJ. et al. [16] auprès d'utilisateurs de réseaux sociaux, les deux principaux symptômes persistants rapportés plus de 3 mois après le début de l'infection étaient la fatigue (87 %) et la dyspnée (71 %), (Figure 2).

Figure 2 : symptômes identifiés au décours d'un Covid-19

COVID-19 | Y.M.J. GOËRTZ ET AL.

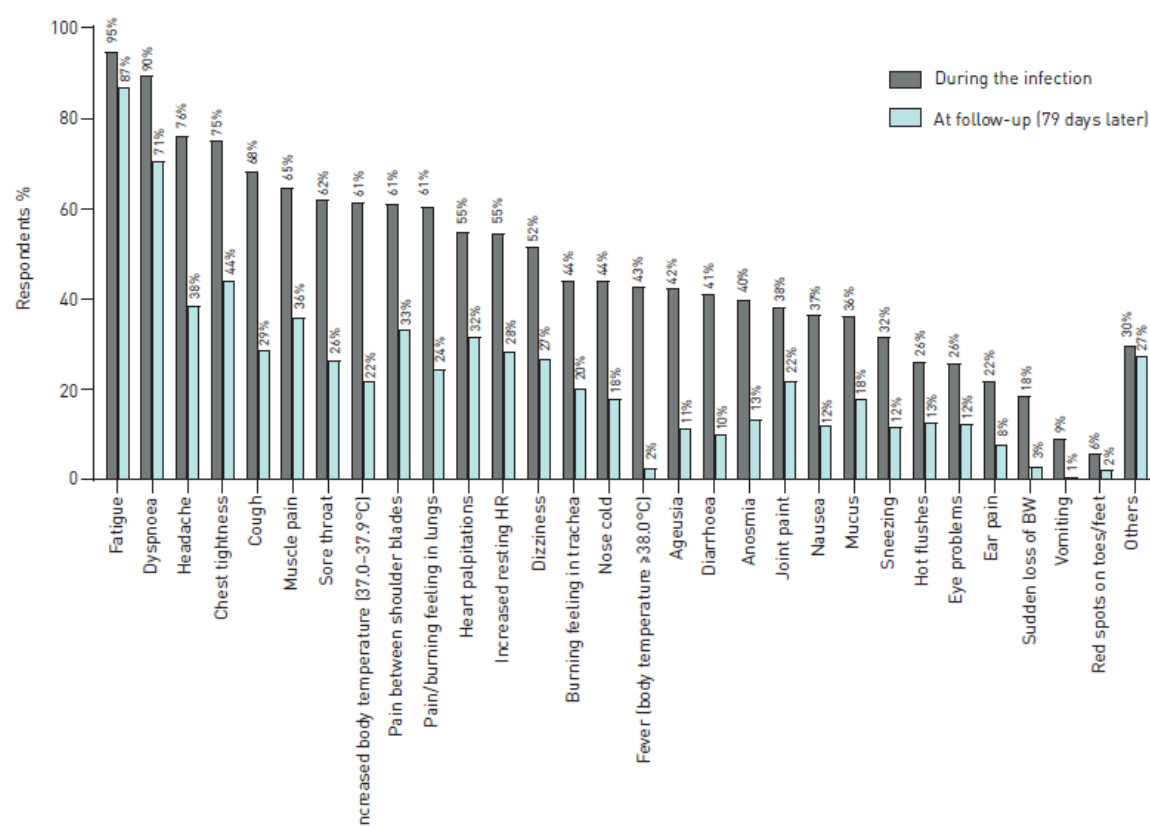
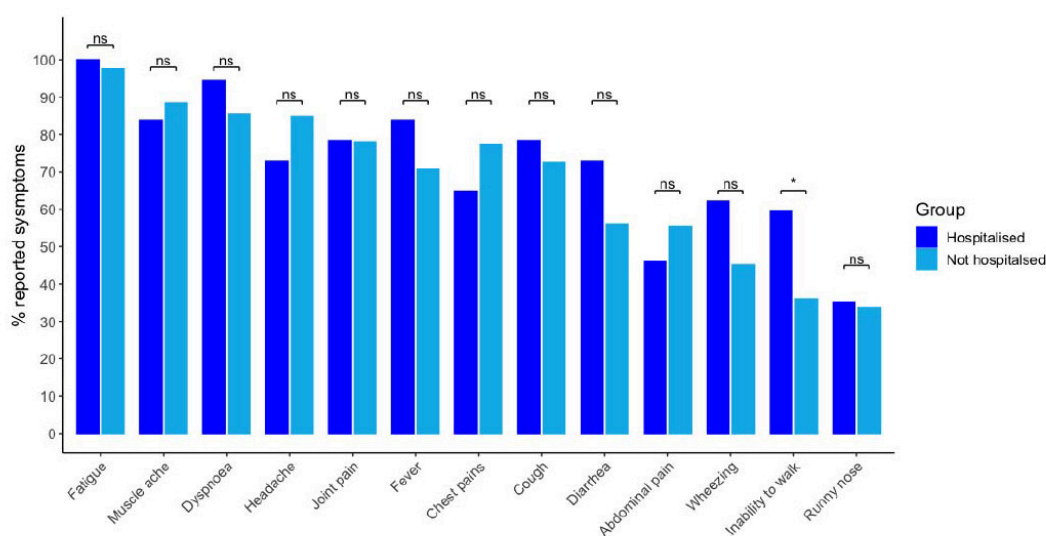


FIGURE 2 Prevalence of symptoms during the infection and at follow-up [79 days later]. BW: body weight; HR: heart rate.

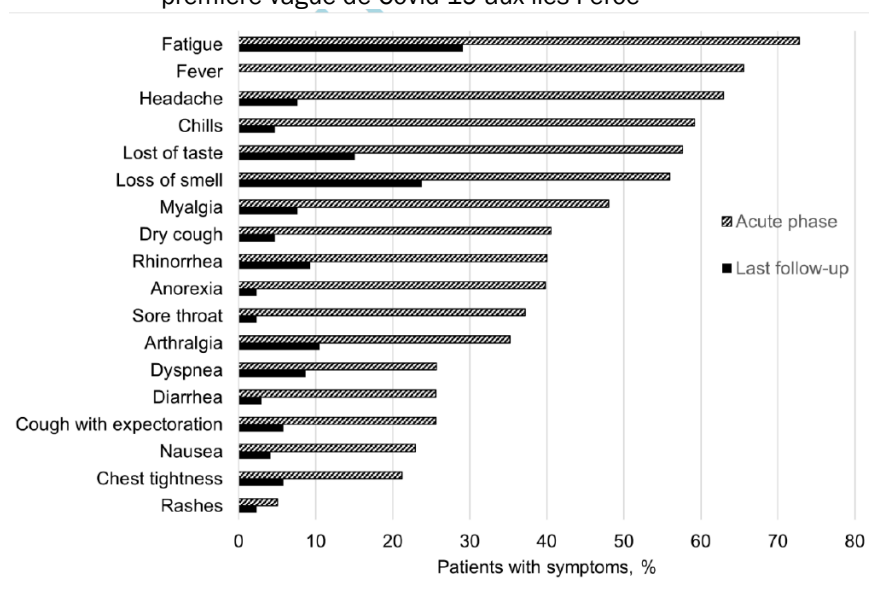
D'après Goërtz YMJ. et al. [16],

Dans la série anglaise de Dennis et al, les principaux symptômes retrouvés étaient la fatigue (98 %), les douleurs musculaires (88 %), la dyspnée (87 %) et les céphalées (83 %) sans différence significative de prévalence entre les patients non hospitalisés et hospitalisés. Plus de 4 mois après les premiers symptômes, 52 % des patients ont fait état de problèmes modérés mais persistants dans l'accomplissement de leurs activités habituelles (score ≥ 3 sur l'échelle EQ-5D-5L) (figure 3) [17].

Figure 3 : Proportion des symptômes chez les patients atteints de Covid-19 long

D'après Dennis et al [17]

Dans l'étude de Petersen et al, [18] chez les habitants de l'île Féroé les proportions de patients rapportant des symptômes plus de 4 mois après le début de l'infection sont plus basses. Les deux symptômes persistants les plus fréquents sont la fatigue (29 %) et l'anosmie (24 %). (Figure 4)

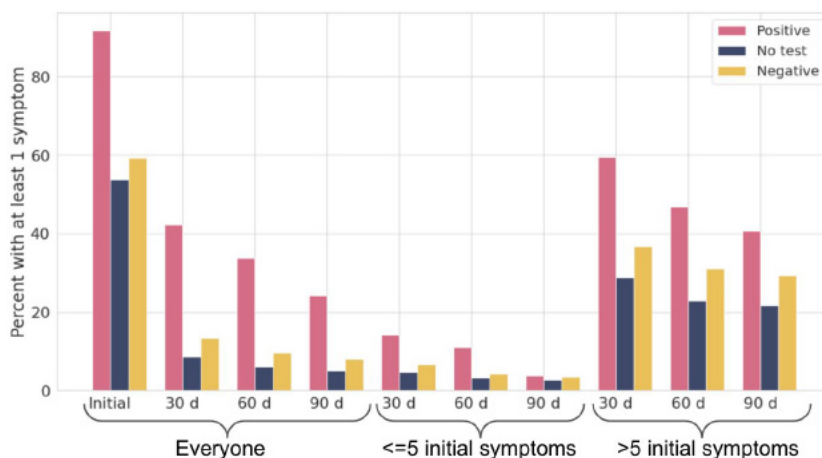
Figure 4 : prévalence des symptômes de Covid-19 lors de la phase aiguë et du suivi lors de la première vague de Covid-19 aux îles Féroé

D'après Petersen et al, [18]

Dans l'étude en population aux USA de Cirulli et al. [20], l'inclusion d'un groupe contrôle a permis de montrer, en analyse multivariée, que les symptômes persistants et restant significativement associés au statut de Covid-19, 60 jours après le début

des symptômes, sont l'anosmie, l'agueusie, la perte de mémoire, les céphalées et les palpitations. À 90 jours, on retrouve les mêmes symptômes, exceptée la perte de mémoire. Les auteurs reconnaissent toutefois qu'en raison d'un manque de puissance, ils n'ont pas pu mettre en évidence, de manière robuste, d'autres symptômes persistants.

Figure 5 : Pourcentage de participants ayant au moins un symptôme pendant la période d'étude (initiale), ou au moins un symptôme ayant duré plus de 30, 60 ou 90 jours



D'après Cirulli et al. [20].

NB : Les participants sont répartis selon le nombre de symptômes initiaux (<5 et >5) à 30, 60 et 90 jours.

- Dans la réponse rapide de la HAS proposant une prise en charge en médecine de ville Plusieurs symptômes décrits sont fréquemment associés et certains peuvent ne pas être présents à la phase aiguë. Leur évolution est souvent fluctuante dans le temps [1].

5. Les revues de la littérature

- Synthèse de l'OMS Europe sur la prévalence des symptômes persistants chez les patients ayant été hospitalisés ou non pour Covid-19

Ces données sont résumées dans les tableaux 1 et 2 [3].

Tableau 1 : Symptômes persistants après sortie chez les patients hospitalisés pour Covid-19

Pays	Auteurs	Nombre de cas inclus	Résultats
Canada	Wong et al. (2020)	78	Réduction de la qualité de vie chez 51 % des patients et dyspnée 12 semaines après début des symptômes
France	Carvalho-Schneider et al. (2020)	130	Fatigue persistante chez 40 % des patients et essoufflement 60 jours après l'apparition des symptômes
Italie	Carfi, Bernabei & Landi (2020)	143	Présence de symptômes chez 87 % des patients, 55 % avec 3 symptômes ou plus à 60 jours après sortie
Royaume-Uni	Cruz et al. (2020)	119	Fatigue persistante chez 68 % des patients, troubles du sommeil chez 57% des pts et essoufflement chez 32 % des patients après la sortie
	Arnold et al. (2020)	110	74% de symptômes persistants, essoufflement et fatigue généralement ; 10 % présentaient des anomalies persistantes à la radiographie pulmonaire ou aux tests de la fonction respiratoire 12 semaines après la sortie.
USA	Donnelly et al. (2020)	2 179	19,9 % de réadmission, 9,1 % de décès ; 27 % de réadmission ou de décès dans les 60 jours après sortie
Chine	Huang et al. (2021)	1 733	76 % de symptômes persistants, et 50 % d'anomalies radiologiques résiduelles après sortie

D'après Rajan S et al. [3]

Tableau 2 : Prévalence des symptômes persistants chez les patients atteints de Covid-19^a n'ayant pas été hospitalisés

Pays	Auteurs	Population étudiée	Cas inclus n	Résultats
Royaume Uni	Office for National Statistics (2020)	Population représentative	8 193	21 % de symptômes 5 semaines après l'infection 10 % de symptômes 12 semaines après l'infection
	Sudre et al. (2020)	COVID Symptom App users (out of which 14 % were hospitalized)	4 182	13 % des cas avec symptômes au-delà de 28 jours après le début des symptômes 5 % des cas avec symptômes au-delà de 8 semaines et 2 % au-delà de 12 semaines après le début des symptômes
	Townsend et al. (2020)	Patients ambulatoires (dont 56 % ont été hospitalisés)	127	Fatigue persistante chez 52 % des cas à 10 semaines après le début des symptômes
USA	Tenforde et al. (2020)	Patients ambulatoires (dont 7 % ont été hospitalisés)	292	Symptômes persistants chez 35 % des cas à 16 jours de médiane après tests diagnostic positif
Suisse	Nehme et al. (2020)	Patients ambulatoires (dont 26 % personnels soignants)	669	Symptômes chez environ 33 % des cas à 30–45 jours après le diagnostic
Pays Bas et Belgique	Goërtz et al. (2020) ^b	Groupe Facebook pour patients avec plaintes persistantes (dont 5 % ont été hospitalisés)	2 113	Absence de récupération totale chez plus de 99 % des cas infectés à 12 semaines après le début des symptômes
a : Certaines des études comportent des patients ayant été hospitalisés				
b : études incluant les cas suspects				

D'après Rajan S et al. [3]

- **La revue de littérature de Cares-Marambio** [22] porte sur 27 études sélectionnées, dont 10 incluses dans la méta-analyse, et concerne 1 816 personnes, âgées en moyenne de 49 à 63,2 ans, hospitalisées pour Covid-19 confirmé par PCR et suivies durant au moins 30 jours après l'infection et 21 jours après l'hospitalisation.

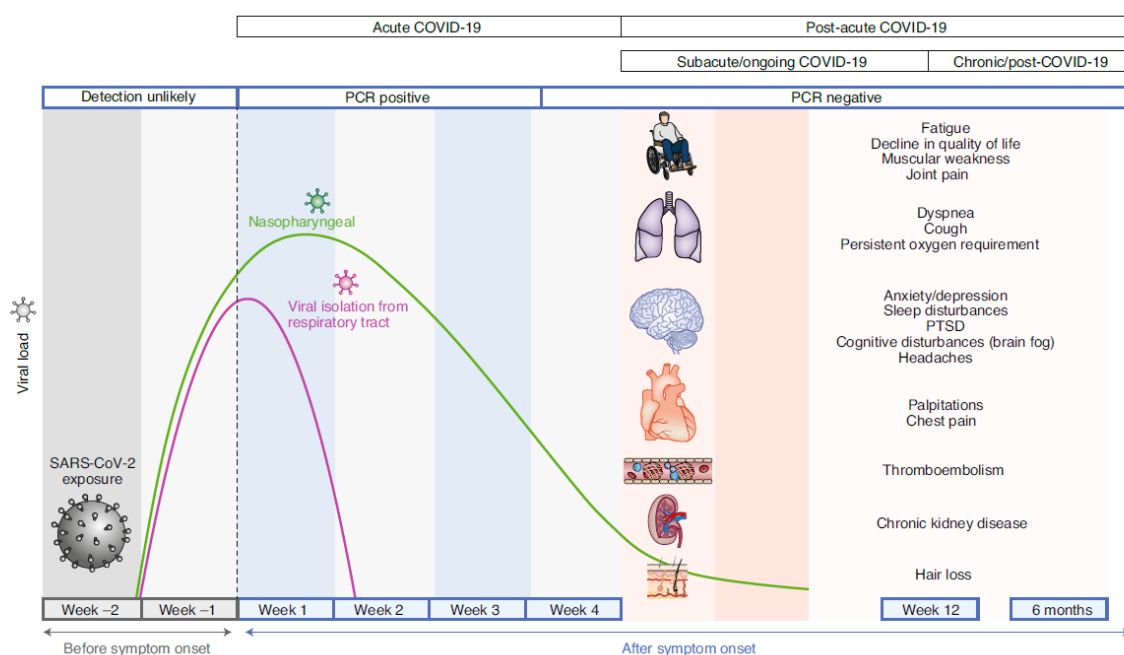
Dans l'analyse poolée, les auteurs ont estimé des prévalences de 0,52 (IC95 % 0,38 à 0,66), 0,37 (IC 95 % : 0,28 à 0,48), 0,16 (IC95 % : 0,10 à 0,23) et 0,14 (IC95 % : 0,06 à 0,24) pour la fatigue, la dyspnée, les douleurs thoraciques et la toux, des patients entre 3 semaines et 3 mois après la sortie de l'hôpital chez les survivants de l'admission à l'hôpital par COVID-19, respectivement. Toutefois les études étaient très hétérogènes ($I^2 > 90 \%$ ²), avaient un nombre de patients inclus faibles (100 à 500 personnes) et il n'était pas

² L'indicateur I^2 est une alternative au test : il mesure la proportion d'hétérogénéité dans les études qui ne peut pas être expliquée par le hasard seul mais en tenant compte du nombre d'études analysées

nécessaire d'avoir un groupe comparateur dans les études incluses, limitant la portée de ces résultats.

- **Dans la revue de littérature de Nalbandian et al. [23]**, les auteurs ont défini le Covid-19 post-aigu comme des symptômes persistants et/ou complications tardives ou à long terme de l'infection par le SARS-CoV-2 au-delà de 4 semaines après l'apparition des symptômes (figure 6) qu'ils ont séparé en sous-catégorie : le Covid-19 symptomatique subaigu ou continu, qui comprend les symptômes et les anomalies présents de 4 à 12 semaines après le Covid-19 aigu ; et le post-Covid-19 ou le syndrome post-Covid-19 chronique qui comprend les anomalies persistantes ou présentes au-delà de 12 semaines après l'apparition du Covid-19 aigu et non attribuables à d'autres diagnostics. La chronologie est représentée figure 6.

Figure 6 : Chronologie du Covid-19 aigu, du Covid-19 post-aigu et de ses symptômes.



Covid post aigu : symptômes persistants et/ou complications tardives ou à long terme de l'infection par le SARS-CoV-2 au-delà de 4 semaines après l'apparition des symptômes :

- Covid-19 symptomatique subaigu ou continu : symptômes et les anomalies présents de 4 à 12 semaines après le Covid-19 aigu
- post-Covid-19 : anomalies persistantes ou présentes au-delà de 12 semaines après l'apparition du Covid-19 aigu et non attribuables à d'autres diagnostics

d'après Nalbandian et al. [23]

Les auteurs insistent sur les atteintes multi-organes du Covid-19. Les résultats sont résumés dans les tableaux 3 et 3bis. Il faut toutefois noter le faible nombre de participants, l'absence de groupe comparateur, et le nombre important de non réponses pour certaines études (ex : Chopra et al: 39 % seulement de répondants, dont 32,6 % présentent des symptômes). Seule une étude (Taquet et al.) concerne un grand nombre de patients (plus de 60 000) et un groupe comparateur.

Les symptômes au décours d'un Covid-19 sont davantage présents, et la réduction des scores de qualité de vie est plus marquée, d'une part en cas de forme grave de Covid-19 aigu (réanimation

par exemple) et d'autre part, en cas d'antécédents (comorbidités, obésité). La physiopathologie d'une partie des symptômes du Covid-19 post-aigu comprend, selon les auteurs, des modifications physiopathologiques spécifiques liées au virus, les aberrations immunologiques et les dommages inflammatoires en réponse à l'infection aiguë et les séquelles attendues de la maladie post-critique (anomalies nouvelles ou aggravées sur le plan physique, cognitif et psychiatrique).

Selon les auteurs, une collaboration multidisciplinaire est essentielle pour fournir des soins ambulatoires intégrés aux survivants du Covid-19 aigu.

Tableau 3 : fréquence des symptômes après un Covid-19 à partir des études principales sélectionnées

Pays	Italie	Royaume-Uni	France	USA	Royaume Uni	Espagne	Espagne	France	Chine	USA
Nombre de participants	143	100	150	488	110	277	277	120	1733	62354
Durée de suivi	2 mois après le début des symptômes	1-2 mois après la sortie de l'hôpital	2 mois après le début des symptômes	2 mois après la sortie de l'hôpital	3 mois après le début des symptômes	2-3 mois après le début des symptômes	4 mois après le début des symptômes	3-4 mois après l'admission à l'hôpital	6 mois après le début des symptômes	90 jours
Age (ans)	Moyenne (s.d.) = 56,5 (14,6)	Médiane hôpital de quartier = 70,5 ans / USI = 58,5 ans	Moyenne (s.d.) = 45 (15)	Inconnu	médiane (IQR) = 60 (44-76)	médiane (IQR) = 56 (42-67,5)	médiane (IQR) = 56 (42-67,5)	Moyenne (s.d.) = 63,2 (15,7)	médiane (IQR) = 57 (47-65)	
Symptômes aigus : Soins intensifs (%)	12,6 (et 53,8 oxygène, 14,7 ventilation non invasive et 4,9 ventilation invasive)	32 (et 78 oxygène, 30 ventilation non invasive et 1 ventilation invasive)	0	inconnu	16,4 (et 75,4 oxygène)	8,7	8,7	20	4 (et 75 oxygène, 8 ventilation non invasive et 1 ventilation invasive)	
Post-Covid aigu : ≥1 symptôme (%)	87,4 (≥3 symptômes : 55,2)		66	32,6	74	50,9			76	
Fatigue (%)	53,1	64	40		39	34,8		55	63	

D'après Nalbandian et al. [23]

Tableau 3 bis : fréquence des symptômes après un Covid-19 à partir des études principales sélectionnées

	Carfi et al.	Halpin et al.	Carvalho-Schneider et al.	Chopra et al.	Arnold et al.	Moreno-Pérez et al.	Moreno-Pérez et al.	Garrigues et al.	Huang et al.	Taquet et al.
Douleurs articulaires %	27,3		16,3		4,5	19,6			9	
Dyspnée (%)	43,4	40	30	22,9	39	34,4	11,1	41,7	23	
Toux %	~15			15,4	11,8	21,3	2,1	16,7		
Douleurs thoraciques %	21.7		13,1 (palpitations : 10,9)		12.7			10.8	5 (palpitations : 9)	
Troubles du sommeil %					24			30,8	26 (Anxiété dépression : 23)	1,9 (anxiété : 4,7%)
Pertes du goût ou odorat %	~15		22,7	13,1	11,8	21,4		10,8-13,3	7-11	
Céphalées %	~10				1,8	17,8	5,4		2	
Alopécie								20	22	
Echelles de qualité de vie	EuroQol visual analog scale	EQ-5D-5L			SF-36	EuroQol visual analog scale		EQ-5D-5L	EuroQol visual analog scale	
Baisse de la qualité de vie % oui/non	44,1	Oui			Oui	Oui		Oui	Oui	

D'après Nalbandian et al. [23]

- **Etude Cochrane**

La revue de littérature selon la méthode Cochrane faite par de Sire et al. [24], a inclus 54 études (parmi 4 445 repérées), dont 2 en France. Ces études sont de niveau de preuve faible et une seule est de niveau de preuve élevé ; de plus, toutes les études ne concernent pas les conséquences à long terme du Covid-19 (sauf deux). Les auteurs des études décrivent des symptômes persistants au décours d'un Covid-19 ou après 6 ou 14 semaines après la sortie d'USI. De nombreux patients atteints de Covid-19 présentaient un risque de ré-hospitalisation élevé, d'autant plus chez les hommes et chez les patients avec comorbidités (insuffisance cardiaque ou diabète avec complications). Une étude transversale sur 128 patients rapporte une prévalence élevée de fatigue persistante (même après la récupération physique), indépendamment de la gravité initiale de la maladie. Neuf séries ou rapports de cas décrivent la fibrose pulmonaire comme une conséquence du Covid-19 qui persiste même après la kinésithérapie respiratoire en phase aiguë et au décours de la phase aiguë.

Sur le plan neurologique, les auteurs rapportent une cohorte comparative de grande envergure (Zhang et al : 1 746 patients atteints de Covid-19 comparés à 415 596 non Covid-19) montrant l'impact favorable de l'activité physique sur les séquelles du Covid-19 (OR 0,80, IC 95 % 0,69 - 0,93) et sur le Covid-19 ambulatoire (OR 0,74, IC 95 % 0,58 - 0,95). Plusieurs cohortes et études cas-témoins notent les déficits neurologiques après un Covid-19, (dont fatigue cognitive, compressions nerveuses, désorientation, etc.) mais également après un Covid-19 modéré chez des patients jeunes. A cela, s'ajoutent les conséquences en termes d'anxiété et de dépression. La nécessité dans certains cas de réadaptation ou d'institutionnalisation après un Covid-19 est constatée.

Les symptômes persistants les plus fréquemment rencontrés sont la dyspnée, la fatigue, la faiblesse, la perte de l'odorat et du goût, les nausées et la douleur, impactant la qualité de vie, même après une forme modérée de Covid-19 sans hospitalisation. En particulier, l'étude comparative de Galvan Tejedas [25] (141 après Covid-19 vs 78 contrôles) montre un risque relatif des symptômes de 3 à 22 chez les patients guéris, (dyspnée : risque tendant vers l'infini car dénominateur nul du fait de l'absence de contrôle présentant ce symptôme au moment de l'interview, puis les nausées et l'anosmie avec un RR de 8,5).

Deux études comparatives avec un très petit nombre de cas [26,27] (Ortelli et al et Woo et al. avec 12 et 18 patients comparés à respectivement 12 et 10 témoins) ont décrit des conséquences neurologiques après un Covid-19, même non compliqué. Le faible effectif limite la portée de ces études.

- Dans l'étude Lifan, menée en ville, parmi 1 841 patients, 821 (44 %) avaient encore des symptômes à 5 mois [28].

6. Les manifestations cliniques par organes ou grandes fonctions observées à distance d'un Covid-19 virologiquement guéri (revue de la littérature)

6.1 Manifestations neurologiques

- **Mécanismes physiopathologiques**

Les manifestations neurologiques observées pendant ou au décours de la phase aiguë de la Covid-19 sont nombreuses et variées. Elles résulteraient de dommages liés soit à l'hypoxie, soit aux phénomènes inflammatoires. Elles peuvent concerner le système nerveux central, et le système nerveux périphérique [29].

Les publications concernant les aspects neurologiques mêlent le plus souvent les manifestations à la phase aiguë et les symptômes persistants au décours de celle-ci, rendant leur analyse difficile. Ces articles décrivent les manifestations et complications neurologiques à la phase aiguë, suggérant ainsi une possible explication des symptômes à distance, sans toutefois que le lien de causalité ne soit formellement établi à ce jour avec l'infection.

Une récente revue de la littérature a été consacrée aux manifestations neurologiques [30] :

- Les maladies cérébro-vasculaires aiguës apparaissent comme une complication importante, des études de cohorte faisant état d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chez 2 à 6 % des patients hospitalisés pour Covid-19, ces événements vasculaires survenant dans le contexte d'hypercoagulabilité pro-inflammatoire avec élévation de la C-réactive protéine, des D-dimères et de la ferritine.
- Dans l'ensemble, la proportion de patients présentant des manifestations neurologiques est faible en comparaison aux manifestations respiratoires. Cependant, la poursuite de la pandémie suggère que le nombre global de patients avec atteintes neurologiques pourrait devenir important [30].

La proportion de patients admis en soins intensifs pour syndrome de détresse respiratoire aiguë présentant des symptômes neurologiques (agitation, confusion et signes de dysfonctionnement du tractus cortico-spinal) est de 84 % des patients (49/58), et à la sortie, 33 % des patients (15/45) avaient souffert de symptômes (inattention, désorientation ou dysfonction cortico-spinale). 62 % des patients avaient des anomalies à l'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale [31].

Une récente revue de la littérature [32] consacrée aux manifestations neurologiques du Covid-19 évoque les hypothèses physiopathologiques. La pénétration cérébrale du virus se ferait lors de la virémie et par les cavités nasales via les récepteurs ACE2, présentes au niveau des cellules à mucus et des cellules ciliées, permettant d'atteindre les muqueuses olfactives, le bulbe olfactif via la lame criblée de l'ethmoïde et les centres de l'audition au lobe frontal ; mais également au niveau des cellules gliales et des neurones, traduisant l'existence de multiples sites d'invasion, et permettant des dégâts neurologiques directs et de la barrière méningée. Au cours de l'orage cytokinique, l'inflammation en particulier liée à l'IL-6, l'hypercoagulabilité, pourraient être associées aux risques hémorragiques et d'encéphalite nécrosante. L'hypoxémie à la phase aiguë de la maladie pourrait également conduire à des dommages cérébraux. L'ensemble de ces éléments conduirait aux dysfonctions neuro sensorielles, céphalées, vertiges, méningite, encéphalite nécrosantes, hémorragies, accident vaccinal cérébral, anosmie, agueusie, syndrome de Guillain-Barré (SGB) et syndrome de Miller Fisher.

Les symptômes neurologiques les plus graves pourraient conduire à des complications neurologiques [32].

Ces mêmes hypothèses sont évoquées par Wang F et al. [33] dans leur analyse des nombreuses publications relatives à l'atteinte du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP) par le SARS-CoV-2, qui serait responsable d'atteintes neuronales directes ou indirectes, ou neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque.

- **Description des manifestations cliniques neurologiques**

Les articles analysés, concernent surtout les patients de la première vague, alors que l'infection à SARS-CoV-2 était mal connue et la prise en charge moins « standardisée » qu'actuellement (ex : indications de la corticothérapie et des anticoagulants). Les manifestations neurologiques peuvent être classées ainsi [30,34,35] :

- Les affections du système nerveux central :
 - encéphalopathies associées au Covid-19, définies par une absence d'anomalie du liquide cébrospinal (LCS) et/ou de l'IRM ;
 - atteintes inflammatoires du SNC qui incluent les encéphalites définies par des anomalies du LCS et/ou la présence d'images anormales à l'IRM. L'encéphalopathie aigüe disséminée (ADEM) avec ou sans myélite associée, la myélite transverse isolée. Ces pathologies sont traitées par corticothérapie ou immunoglobulines parentérales ;
 - les atteintes « cérébro-vasculaires » (2 à 6 % des patients hospitalisés pour Covid-19) : accident ischémique cérébral (AIC) le plus souvent, mais parfois hémorragique, accident ischémique transitoire (AIT).
- Les atteintes périphériques : SGB et apparentés (Bikerstaff et syndrome de Miller-Fisher) traités par immunoglobuline, paralysie périphérique.

Il est difficile d'évaluer et quantifier les séquelles neurologiques par manque de recul suffisant. En effet, comme ont rappelé lors de leur audition les neurologues interrogés, concernant le système nerveux, il n'est possible de parler de séquelles qu'au bout de deux, voire trois ans après l'épisode aigu. Or, dans la littérature actuelle, les délais de suivi ne se résument qu'à quelques jours après l'épisode aigu, correspondant le plus souvent à la durée d'hospitalisation. De plus, les publications étaient surtout représentées par des séries de cas ou des études rétrospectives.

L'étude multicentrique française de Meppiel [34] apporte quelques résultats avec un suivi médian de 24 jours :

- 57 cas d'accident ischémique constitué (AIC) recensés : récupération dans 37 % des cas et une évolution fatale dans 16 % ;
- 21 cas d'encéphalites : 10 résolutions des symptômes et un cas fatal ;
- 67 cas d'encéphalopathies : 34 résolutions et 10 décès ;
- 15 cas de Guillain-Barré : 1 résolution des symptômes mais aucun décès.

Une étude prospective multicentrique effectuée à New York rapporte un taux de mortalité plus élevé chez les patients atteints de Covid-19 présentant des signes neurologiques que chez ceux sans manifestation neurologique.

Une publication italienne [36] a comparé au sein d'une unité de neurologie, l'évolution des patients ayant eu un Covid-19 par rapport à des patients de la même unité, non infectés par le SARS-CoV-2. Bien que les patients atteints de Covid-19 aient un âge plus élevé et un qSOFA plus haut, la durée d'hospitalisation et le taux de mortalité à l'hôpital étaient plus élevés que les patients non infectés. Les taux d'AVC étaient également plus élevés et associés à un pronostic plus sombre que chez les patients indemnes de Covid-19.

6.2 Manifestations neuropsychologiques

Les manifestations neuropsychologiques sont très fréquemment rapportées ;

La majorité des études originales sur les problèmes de santé mentale ont été menées en Chine dans le contexte du SARS-CoV-2, et portent sur l'anxiété, la dépression, les symptômes liés au syndrome de stress post-traumatique, la morbidité psychiatrique générale et les symptômes d'ordre psychologique. Les taux rapportés varient d'une étude à l'autre ; certaines études montrent des taux élevés et persistants dans les populations directement touchées par l'isolement, la quarantaine, la menace d'infection, l'infection ou des symptômes mettant en jeu le pronostic vital (par exemple les personnels de santé), d'autres études signalent des effets mineurs.

La fréquence des problèmes de santé mentale varie considérablement d'un pays à l'autre et selon l'appartenance à un groupe à risque dans les études analysées. Les personnes touchées directement par une épidémie pourraient être plus exposées à des troubles de santé mentale à court ou même à long terme.

Chez les survivants, les taux de prévalence observés sont les suivants, avec de très larges fourchettes suggérant une hétérogénéité des critères de diagnostic et d'évaluation de ces critères, et de possibles biais de recrutement : anxiété (13,0-94,4 %), dépression (11,0-50,5 %), syndrome de stress post traumatique (1,2- 96,2 %) et morbidité psychiatrique (49,1-90,3 %). En outre, les taux d'autres problèmes de santé mentale incluaient tout diagnostic psychiatrique (33,3-58,9 %), fatigue (27,1-48,1 %), peur et panique (13,7-26,5 %), hallucinations (1-5,9 %), insomnie (10,1-52,5 %), mauvaise humeur (18,6-36,3 %), obsession-compulsion (15,6-83,3 %), trouble panique (32,5 %), idée paranoïaque (72,2 %), trouble de la douleur somatoforme (36,4 %), idée suicidaire (2,0 %) et tensions/hostilité (20,6 à 94,4 %) [37].

Les complications neuropsychiatriques à long terme sans que la notion de délai soit définie après un Covid-19 sont actuellement inconnues et doivent encore être observées au cours des prochains mois, voire des prochaines années [38].

Dans une étude réalisée en population générale en Chine, les personnes atteintes de Covid-19 confirmé ou suspecté étaient 2 à 3 fois plus susceptibles de signaler des symptômes de santé mentale. La prévalence des symptômes des problèmes de santé mentale suivants était élevée chez les patients atteints de Covid-19 (dépression : 75,0 % ; anxiété : 71,0 % ; insomnie : 68,0 % ; stress aigu : 71,0 %) [39].

Ces problèmes de santé mentale et de fatigue, selon une autre enquête chinoise, semblent être favorisés par la stigmatisation, alors que la perception d'un soutien social serait le principal facteur de protection [40].

Les revues relatives aux séquelles à long terme sur la santé mentale indiquent que les patients atteints de Covid-19 souffrent de désordres liés au stress post traumatique (PTSD), d'anxiété et/ou dépression, de fatigue chronique dans respectivement 12,2 %, 26,8 % et 53,6 % des cas. Mais, il faut noter que la fatigue apparaît être un des principaux problèmes dans la population générale n'ayant pas été infectée [41].

Il est trop tôt pour prédire les conséquences à long terme chez les patients infectés en se basant sur les symptômes cliniques de la phase aiguë. Il n'est cependant pas exclu que les patients les plus gravement atteints soient les plus à risque de développer des **troubles cognitifs**, en lien avec un processus anatomo-histologique cortical ou sous cortical secondaire à une atteinte virale directe ou à des complications vasculaires.

L'incidence des **psychoses** chez les patients souffrant d'infection virale est évaluée de 0,9 à 4 % mais un lien de causalité direct n'a que très rarement été établi [42].

Tableau 4 : Résumé des conséquences psychologiques et neurologiques des infections respiratoires aiguës causées par les Coronavirus en raison de leurs propriétés neurotropes, neuroinvasives et neurovirulentes [41].

Conséquences sur la santé	Phase aiguë	Phase de convalescence
Psychologique	- Etat de stress aigu - Trouble de l'adaptation - Anxiété (y compris trouble de l'angoisse de la séparation et trouble anxieux généralisé) - Dépression et tendance suicidaire - Dysphorie - Episode maniaque aigu - Troubles de l'alimentation (y compris augmentation des comportements de restriction alimentaire, d'hyperphagie, de purge et d'exercice physique) - Insomnie - Irritabilité - Attaque de panique - Phobies - Comportement compulsif ou trouble compulsif obsessionnel - Psychose aiguë (y compris psychose réactive brève) - Sevrage d'alcool/drogue dû au confinement - Symptômes médicalement inexpliqués^a	- Dépression - Psychose - Syndrome de stress post-traumatique - Syndrome de fatigue chronique post-viral ^b
	- Délire neurologique (dû à des facteurs précipitants connus qui surviennent au cours d'une infection grave ; également dû à la prise de corticostéroïdes, à la privation de sommeil ; également rapporté chez un patient asymptomatique ; incluant également la catatonie) - Modifications vasculaires cérébrales/accident vasculaire cérébral (accident ischémique cérébral, hémorragie) - Dysfonctionnement chimiosensoriel (hyposmie/anosmie et/ou dysgueusie/agueusie) - Absence de dyspnée - Encéphalite (y compris la souche mortelle inexpliquée OC-43 du coronavirus humain, avec une tomодensitométrie cérébrale confirmant la présence d'une ischémie, d'une nécrose et d'un œdème cérébral, encéphalite à herpès simplex, rhombencéphalite) - Encéphalomyélite/sclérose en plaques ; méningo-céphalite auto immune - ? Maladie de Kawasaki compliquée (présentant une vascularisation cérébrale, une méningoencéphalite/encéphalite, une artérite systémique) - Syndrome de Guillain-Barré (incluant des variantes atypiques comme la diplopie facile) - Leuco encéphalopathie - Convulsion fébrile ou apyrétique, état de mal épileptique, encéphalopathies et encéphalites - Ataxie cérébelleuse - Lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire - Maux de tête (y compris migraine) - Syncope - AVC - Encéphalite limbique, - Locked-in syndrome (Syndrome d'enfermement), - tics musculaires - Polyradiculonévrite aiguë - Cécité corticale transitoire - Ophtalmoplégie - Syndrome de Miller Fisher - Polynévrite crânienne - Lésions démyélinisantes du rachis - Hypotonie axiale du nourrisson - Rhabdomyolyse - Myasthénie grave - Syndrome malin des neuroleptiques	- ? Démence (c-à-d, Maladie d'Alzheimer, Démence vasculaire, Maladie à corps de Lewy, Démence de la maladie de Parkinson, Syndrome parkinsonien post-encéphalitique) - Encéphalopathies - Encéphalomyélite myalgique (fatigue chronique post-virale) - Syndrome d'enfermement (dû à une post-hémorragie cérébrale, un accident vasculaire cérébral, tel qu'un AVC vertébro basilaire, démyélinisation du SNC/SNP induite par un virus^b telle que la myélinolyse centropontine) - Syndrome dysexécutif avec une inattention, désorientation ou mouvements mal organisés en réponse à un ordre

Plus d'un tiers des patients atteints de Covid-19 présenteraient des symptômes neurologiques, survenant généralement dans les premiers jours, tandis que les AVC ont tendance à apparaître 2 à 3 semaines plus tard. L'atteinte cérébrale semble être associée à un mauvais pronostic et à une évolution défavorable de la maladie. Le résumé basé sur PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Google scholar et la Cochrane Library au 31 août 2020.

(a) : Une préoccupation dysfonctionnelle des symptômes physiques chez une personne atteinte de Covid-19 entraîne un recours excessif et inutile aux soins de santé. Les conséquences neurologiques découlent de références au Covid-19, ainsi que de rapports sur des infections à coronavirus chez l'homme et dans des modèles animaux (b)

Des données sont également disponibles aux Etats-Unis, avec en particulier les données d'un réseau fédéré (TriNetX Analytics Network), totalisant 69,8 millions de patients. Ce réseau a colligé 62 354 patients atteints de Covid-19 entre le 20 janvier et le 1er août 2020 [43]. Les auteurs ont constitué des cohortes de patients avec un diagnostic de Covid-19 ou d'autres événements de santé. Un appariement par score de propension a été réalisé pour contrôler les facteurs confondants de risque du Covid-19 et de gravité de la maladie. Les auteurs ont mesuré l'incidence et les rapports de risque (*hazard ratio* (HR)) pour les troubles psychiatriques, la démence et l'insomnie, au cours des 14 à 90 premiers jours suivant un diagnostic de Covid-19. Ainsi, chez les patients sans antécédents psychiatriques, un diagnostic de Covid-19 était associé à une incidence accrue d'un premier diagnostic psychiatrique dans les 14 à 90 jours suivants par rapport au risque après d'autres événements de santé (notamment grippe, autre infection respiratoire, infection cutanée, lithiase vésiculaire, ou urolithiase). En parallèle, un diagnostic psychiatrique au cours de l'année précédente était associé à une incidence plus élevée de diagnostic de Covid-19 (RR : 1,65, $p < 0.0001$). Ainsi, les survivants du Covid-19 semblent présenter un risque accru de séquelles psychiatriques, et un diagnostic psychiatrique pourrait être un facteur de risque indépendant du Covid-19. Bien que préliminaires, ces résultats ont des implications pour les services cliniques, et des études de cohorte prospectives sont justifiées.

6.3 Manifestations cardiaques

6.3.1 Complications cardiaques :

Les complications cardiaques de l'infection par le SARS-CoV-2 ont été signalées dès les premières cohortes Chinoises [44,45]. Elles comprennent les atteintes myocardiques aiguës ischémiques, les myocardites aiguës et les arythmies par fibrillation auriculaire, les troubles de la conduction, tachyarythmie et fibrillation ventriculaire [46–48]. Becker RC. et al. [49] signalent également les atteintes de la réserve myocardique par lésions micro-vasculaires, les formations anévrysmales coronaires et aortiques, une réponse labile de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque à l'effort et des phénomènes thrombotiques tant veineux qu'artériels.

Au cours du Covid-19 les conditions propices à la survenue d'un infarctus du myocarde de type 2 (« mismatch » ischémique dû à l'inadéquation entre l'offre et la demande en oxygène) sont une hypoxie, une hypotension, un état de choc mais aussi des lésions micro-vasculaires liées à la thrombose et à l'inflammation. Si la fréquence de telles atteintes, pouvant entraîner une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche, est élevée au cours de l'hospitalisation (35 %), la persistance de ces lésions reste à déterminer [50].

Plusieurs cas rapportés bien documentés décrivent des myocardites aiguës dues au SARS-CoV-2, avec ou sans dysfonction du ventricule gauche [51–54].

La prévalence globale des complications cardiaques a été évaluée, dans une synthèse de la littérature à 7 % et à 22 % parmi les patients ayant une forme grave [55].

Les patients ayant une comorbidité cardiaque avant l'infection sont plus à risque de développer une complication cardiaque au cours du Covid-19 [56]. L'infection par SARS-CoV-2 peut aggraver une insuffisance cardiaque par divers mécanismes : processus ischémique ou infarctus, augmentation des besoins en oxygène, augmentation des pressions pulmonaires, embolie pulmonaire, myocardite aiguë, cardiomyopathie de stress, libération massive de cytokines pro-inflammatoires [57]. Les patients souffrant d'une cardiopathie chronique ne doivent donc pas interrompre leur traitement habituel, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des

récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et leur accès aux soins ne doit pas être limité pour éviter une discontinuité du traitement [58,59].

Enfin les complications cardiaques du Covid-19 sont associées à une mortalité plus élevée [56,60].

6.3.2 Impact à moyen et long terme :

Parmi les symptômes persistants après l'infection, une tachycardie est fréquemment rapportée. Elle n'est pas associée à un sur risque de décès et sa résolution est souvent spontanée [46,56].

Une enquête internationale (56 pays) par internet, auprès de personnes ayant eu un Covid-19 suspecté ou confirmé évoluant plus de 28 jours, a permis d'évaluer la distribution des symptômes de 3 762 répondants dont 27 % avaient eu un Covid-19 confirmé et 8,4 % avaient été hospitalisés. Parmi les répondants, 49,8 % avaient moins de 50 ans et 78,9 % étaient des femmes ; 96 % ont déclaré avoir des symptômes persistants plus de 90 jours. Des symptômes cardiovasculaires étaient signalés par 86 % (IC95 % 84,9 -87,2) des répondants, les symptômes les plus fréquents étant les palpitations 67,4 % (IC95 % 65,9-68,8), la tachycardie 61,4 % (IC95 % 59,8-62,9) et les douleurs thoraciques 53,1 % (IC95 %, 51,5-54,7). Des malaises ont été signalés par 12,9 % des répondants (IC95 % 11,9-14). Ces symptômes cardiovasculaires étaient plus fréquents au cours des deux premiers mois qu'au cours des mois suivants. Toutefois, parmi ceux qui ont déclaré avoir des symptômes prolongés au-delà de 6 mois (n=2 454, 65,2 %), 40,1 % (IC95 % 37,9-44,1 %) signalaient des palpitations cardiaques, 33,7 % (IC95 % 30,8-36,8) une tachycardie et 23,7 % (IC95 % 20,7-26,0) des douleurs thoraciques. Ces données sont à interpréter avec prudence en raison du biais de sélection et du faible taux de Covid-19 confirmés [61].

Dans une étude prospective observationnelle réalisée à Francfort en Allemagne, un bilan des marqueurs cardiaques et une IRM ont été réalisés chez 100 patients ayant été hospitalisés pour Covid-19, 79 jours (médiane, écart interquartile 64-92) après le diagnostic. Des comparaisons ont été effectuées avec 50 témoins appariés sur l'âge et le sexe. La troponine hautement sensible était détectable chez 71 patients ayant eu un Covid-19 et franchement élevée chez 5 patients. Comparés aux témoins, les patients ayant récemment récupéré de l'infection à SARS-CoV-2 avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche abaissée, un volume ventriculaire gauche ainsi qu'un temps de relaxation du ventricule gauche (VG) augmentés [62].

Une série de cas réalisée dans deux centres médicaux ambulatoires anglais, a porté sur une évaluation clinique, biologique et par IRM, plus de 4 mois après les premiers symptômes (délai médian 140 jours, IQR 105-160) chez 201 patients dont 18 % hospitalisés. Parmi eux, 32 % présentait une atteinte cardiaque visible à l'IRM. Dans cette cohorte d'âge moyen 44 ans (DS : 11), composée à 70 % de femmes, 11 % des patients avaient des signes de myocardite et 23 % avaient une dysfonction du VG. Dans cette population probablement sélectionnée, 66 % des patients avaient au moins une atteinte d'organe. Les auteurs n'ont pas retrouvé, en analyse multivariée d'association spécifique entre une atteinte cardiaque et des symptômes particuliers, la fatigue étant le symptôme persistant le plus fréquent dans cette cohorte. [17].

Dans une cohorte observationnelle rétrospective comparative de 47 780 patients sortis d'hospitalisation (dont 4 745 en unité de soins intensifs), d'âge en moyen 64,5 (+- 19,2) ans comprenant 55 % d'hommes, le suivi moyen était de 140 jours. L'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (AVC, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, arythmie) était de 126 (IC95 % 121 - 131) événements/ 1000 personnes-

année, significativement plus élevée que dans le groupe contrôle [RR 3 (2,7- 3,2)], ($P < 0,0001$). Ce risque relatif était significativement plus élevé chez les personnes âgées de moins de 70 ans par rapport à celles âgées de plus de 70 ans [63].

Les données d'une grande base administrative d'assurances privées ont permis de répertorier les pathologies au décours d'un Covid-19, leurs associations et leur évolution chez des assurés américains comparativement à des témoins appariés :

Parmi les patients ambulatoires ($n = 44\,489$ comparés à $44\,489$ témoins) les auteurs ont observé à l'issue d'un Covid-19, que :

- le RR d'embolie pulmonaire était de 5,2 (3,3–8,1) entre 1 et 30 jours, de 2,8 (1,3–6,0) entre 31 et 60 jours et de 2,3 (1,1–4,8) entre 61 et 90 jours ;
- le RR de douleur thoracique non spécifique était de 2,6 (2,2–3,0) entre 1 et 30 jours, de 1,9 (1,5–2,3) entre 31 et 60 jours, de 1,5 (1,2–1,9) entre 61 et 90 jours et de 1,3 (1,0–1,6) entre 91 et 120 jours ;
- le RR d'insuffisance cardiaque était de 2,1 (1,6–2,8) entre 1 et 30 jours, de 1,5 (1,1–2,1) entre 31 et 60 jours puis n'était plus significativement supérieur à 1 ensuite.
- le RR de signes et symptômes vasculaires était de 2,3 (2,0–2,8) entre 1 et 30 jours, de 1,5 (1,2–1,8) entre 31 et 60 jours puis n'était plus significativement supérieur à 1 ensuite.

Pour les autres pathologies suivantes, un RR significatif n'a été retrouvé qu'au cours du premier mois post Covid-19 : HTA essentielle ou compliquée, infarctus du myocarde, troubles de la conduction, troubles du rythme, arrêt cardiaque et fibrillation ventriculaire, hypotension, thrombophlébite et thrombo-embolie, myocardite et myocardiopathie, coronaropathie, maladie artérielle pulmonaire, séquelles d'infarctus et d'accident cérébro-vasculaire, d'autres maladies vasculaires non spécifiques [64].

Selon une méta-analyse récente de 15 études ayant inclus chacune, au moins 100 patients suivis entre 14 et 110 jours après l'infection virale initiale, 80 % (IC95 % 65-92) des patients infectés par les SARS-CoV2 présentaient un ou plusieurs symptômes persistants. Parmi les 47 910 patient inclus les cinq symptômes les plus fréquents étaient la fatigue (58 %), les céphalées (44 %), des troubles de l'attention (27 %), une alopécie (25 %), et une dyspnée (24 %). La distribution des manifestations cardio-vasculaire était la suivante : fréquence cardiaque de repos augmentée 11 %, palpitation 11 %, épisodes de flush 5 %, myocardite 1 %, arythmie 0,4 % [65].

Au total, l'infection à SARS-CoV-2 peut se compliquer en phase aiguë, d'atteintes myocardique ou aggraver des pathologies cardiaques préexistantes, pouvant menacer ainsi le pronostic vital et/ou engendrer de lourdes séquelles. Plusieurs études ont mis en évidence des atteintes d'organes à distance de la phase aiguë, en particuliers chez les patients hospitalisés, sans que ces anomalies puissent être rattachées à une symptomatologie précise. En revanche, les données sur la symptomatologie cardio-vasculaire au décours d'un Covid-19 sont hétérogènes mais montrent une fréquence élevée de ces symptômes chez les personnes qui déclarent avoir un « Covid-long ».

6.4 Manifestations ophtalmologiques

La conjonctivite est une des manifestations initiales rapportées au cours du Covid-19 [66].

Dans la série de Wu [67], 12/398 patients présentaient des symptômes oculaires, incluant conjonctivite, chémosis, épiphora. Des cas de lésions rétinienne avec microhémorragies et des tâches floconneuses chez 4 patients, suggérant des manifestations neurologiques ont été rapportées [68].

Selvaraj [69] rapporte le cas d'une perte de vision périphérique monoculaire associée à une anosmie et une dysgueusie chez un patient atteint de Covid-19.

Bettach [70] rapporte la survenue d'uvéite antérieure associée au syndrome inflammatoire systémique au cours du Covid-19.

Il ne semble pas y avoir de complications ophtalmologiques rapportées à distance d'un Covid-19.

6.5 Manifestations ORL

La revue de la littérature sur l'évolution des manifestations ORL au décours d'un Covid-19 concerne les troubles olfactifs et gustatifs et identifie des études observationnelles, des publications didactiques, des méta-analyses et un essai thérapeutique. La plupart repose sur l'analyse d'auto-questionnaires complétés par des patients atteints de Covid-19 confirmé, asymptomatique ou symptomatique bénin ou de gravité modérée.

L'analyse critique de cette revue doit prendre en compte plusieurs réserves sur les résultats publiés.

Les résultats des auto-questionnaires peuvent varier selon plusieurs paramètres :

- le contenu et l'objectif du questionnaire ; des versions courtes utilisées dans certaines études étaient élaborées et validées pour l'identification des conséquences psychologiques des dysfonctions olfactives plus que pour l'évaluation de ces dysfonctions ;
- la gravité de la maladie initiale, l'anxiété sociale générée par la pandémie, pouvant impacter la mémorisation et la quantification des troubles olfactifs [71] ;
- un possible biais de sélection, avec une motivation plus forte des patients ayant des plaintes olfactives à répondre aux questionnaires que les patients n'en ayant pas ; le fait que la prévalence des parosmies est probablement sous-estimée car de nombreuses études ne collectent que l'anosmie [72] ;
- d'autre part seules quelques publications rapportent des résultats de tests olfactifs objectifs et quantitatifs [73].

Les conséquences psycho-sociales et sur la qualité de vie des dysfonctions olfactives et gustatives, diverses, variables et parfois handicapantes ne seront pas abordées dans ce chapitre.

Selon une méta-analyse de 42 publications [73], la durée moyenne des troubles olfactifs était de 9,03 jours $\pm$ 1,32 (9 études ; 2826 patients), et celle des troubles gustatifs de 12,64 $\pm$ 2,51 jours (4 études ; 293 patients).

Le tableau 5 présente une synthèse des troubles olfactifs au décours d'un Covid-19.

Tableau 5 : Synthèse des études relatives aux troubles ORL au décours d'un Covid-19

Auteurs	Type d'étude	Nombre de patients	résultats
Hopkins C et al [74]	Autoquestionnaire (Londres)	382 patients (86% anosmie complète)	à S1 amélioration = 80 % à S4 persistance d'une anosmie complète 17,3 %
Armange L et al. [75]	Autoquestionnaire (Rennes)	214 patients (55 % troubles olfactifs ou gustatifs)	à S3 : 2/3 ont récupéré à S6 17 % anosmiques et 10 % agueusiques
Walsh-Messinger J et al. [76]	Autoquestionnaire (USA)	148 étudiants (147 femmes)	Comparaison groupe post-Covid vs « asymptomatique » - plus de divers symptômes à la phase aiguë (82 % versus 52 %), dont 19 % de troubles gustatifs de 14 % olfactifs
Huang C et al. [14]	Suivi à M6	1 733 patients ayant été hospitalisés	M6 = 11% troubles de l'odorat et 7% de troubles du goût (pas d'influence de la sévérité initiale de l'infection Covid)
Moein ST et al. [77]	Autoquestionnaire vs tests olfactifs	100 patients hospitalisés pour Covid-19	tests olfactifs = dysfonction olfactive dans 96 % des cas, (anosmie chez 18 %) alors que seuls 35 % rapportaient une anosmie ou une agueusie dans un auto-questionnaire. Evolution dans les 4 semaines = amélioration des résultats des tests objectifs = aucun cas d'anosmie persistante
Ugurlu BN et al. [78]	tests olfactifs	42 patients pour Covid-19 confirmé	Initialement : 16,7 % des troubles olfactifs sévères, 31 % troubles modérés, et 52,4 % des troubles minimes. A 3 mois, résolution complète chez 86 % des patients. (chez les 14% restant : amélioration des scores)
Chiesa-Estomba CM et al. [79]	Autoquestionnaire au sein d'une étude de cohorte	701 questionnaires remplis en moyenne à 60 jours	9,4 % dysgueusie ou agueusie à J60 durée moyenne des symptômes gustatifs chez les patients déclarant une résolution complète (90,4 % des cas) = 11 ± 5 jours
Lechien JR et al. [80]	Autoquestionnaire Etude multicentrique	417 patients	persistance de troubles olfactifs après la disparition des autres symptômes dans 63 % des cas délai de régression des troubles olfactifs de moins de 15 jours chez 44 % des 59 patients guéris cliniquement
Lechien JR et al. [81]	Autoquestionnaire Etude multicentrique	2013 patients à J8 de la fin du Covid	notion d'anosmie (durée moyenne 8,4 jours) et d'agueusie dans 87 % et 56 % respectivement régression en 5 à 14 jours chez 61 % d'entre eux tests olfactifs objectifs réalisés (n=86) confirmaient une anosmie (48%) ou une hyposmie (14 %)
Lechien JR et al. [82]	Autoquestionnaire Etude multicentrique	1363 patients	troubles de l'odorat persistants à 2mois dans 24% tests olfactifs (n=233), plus d'anomalies dans les formes bénignes (54,7 % vs 36,6 %) résolution des symptômes incomplète chez 15 % des patients à 2 mois, et 5 % à 6 mois
Chung TW-H et al. [83]	Autoquestionnaire + test olfactif quantitatif ± scanner, endoscopie	36 patients (18 ayant eu un Covid-19 non oxygénorequérant+18 contrôles sans Covid-19)	Résolution des symptômes chez 6 des 12 patients ayant des troubles olfactifs tests olfactifs anormaux chez les 12 patients avec des scores très bas chez les 6 patients avec troubles ORL persistants
von Bartheld CS et al [73]	Méta-analyse	Odorat : 9 études ; 2826 pts Goût : 4 études ; 293 pts	durée moyenne troubles olfactifs = $9,03 \text{ jours} \pm 1,32 \text{ jours}$ durée moyenne troubles gustatifs de $12,64 \pm 2,51 \text{ jours}$

Au total, les études avec le meilleur niveau de preuve (infection SARS-COV-2 documentée, évaluation avec calendrier systématisé et groupe contrôle ou tests objectifs quantitatifs) rapportent une fréquence de troubles olfactifs persistants de l'ordre de 59 % à 15 jours, 30 à 51 % à 1 mois, 15 % à 2 mois, 14 % à 3 mois, 5 % à 6 mois.

En termes de prise en charge, la corticothérapie systémique est contre-indiquée et les corticoïdes locaux sont déconseillés dans la plupart des recommandations de prise en charge d'une anosmie [84] ; cependant, dans un essai randomisé de petite taille [85], la corticothérapie par voie orale a démontré son efficacité chez les patients atteints d'anosmie durable post-infectieuse.

Des programmes de rééducation olfactive sont recommandés et d'ores et déjà validés et opérationnels pour la prise en charge des symptômes olfactifs post- viraux liés à d'autres virus que le SARS-CoV-2. Ces programmes de réapprentissage des odeurs comportent un entraînement structuré par deux séances quotidiennes de stimulation olfactive brèves, durant plusieurs semaines. Ce traitement n'a aucun effet secondaire et améliore significativement les chances de récupération des patients atteints d'anosmie post-infectieuse, comme démontré dans une méta-analyse [86]. Dans ce cadre la Société française d'ORL propose des exercices de rééducation avec une liste de saveurs (senteurs, parfums, odeurs) courantes que la personne peut respirer 2 fois par jour, pendant au moins 12 semaines [87]. Une fiche relative aux troubles du goût et de l'odorat au cours des symptômes persistants du Covid-19 est disponible sur le site de la HAS [88] et la Revue du praticien a également publié un article intitulé : « rééducation olfactive dans l'anosmie post-infectieuse » [89] .

Plusieurs études prospectives sur les caractéristiques des troubles olfactifs au cours et au décours du Covid-19, leurs mécanismes, les anomalies IRM et anatomo-pathologiques associées, leur prise en charge, individuelle ou en groupe, dont celle de leurs conséquences psycho-sociales sont en cours, ainsi qu'un essai thérapeutique contrôlé randomisé évaluant l'efficacité d'un traitement local par budésonide [90].

6.6 Autres manifestations décrites

D'autres symptômes ou atteintes d'organes ont été décrits à distance d'un Covid-19 [23] :

- les altérations de la fonction rénale persistent chez 5 % des patients et chez 20-31 % d'entre eux s'ils sont sortis de soins en USI. Au total 27 à 64% nécessitent d'être dialysés 28 jours après la sortie de l'hôpital. La baisse du débit de la filtration glomérulaire (DFG <90 ml / min / 1,73 m²) est notée chez 35 % des patients après 6 mois et 13 % ont une dégradation de leur fonction rénale initialement normale ;
- des problèmes dermatologiques peuvent survenir après un Covid-19 dans 64 % des cas ; 3 % des symptômes persistent après 6 mois. La perte des cheveux existe chez 20 % des patients ;
- sur le plan endocrinologique, les conséquences sur le diabète ne sont pas prouvées ;
- les séquelles digestives ne sont pas rapportées.

6.7 Données sur les caractéristiques fonctionnelles respiratoires à court terme,

La majorité des études disponibles actuellement sont focalisées sur les données concernant les patients hospitalisés et évaluent les séquelles à court terme (sortie d'hospitalisation, à 1 mois (M1) et à 3 mois (M3)). Le nombre de patients inclus dans ces études est également

limité. Ces études se focalisent sur la fonction respiratoire et/ou sur les séquelles radiologiques. La plupart de ces études retrouvent des lésions correspondant à des séquelles pulmonaires de l'infection initiale.

L'étude française de Fria-Masson se focalise sur les données fonctionnelles à un mois (présence de syndrome restrictif ou non, anomalies de la DLCO (*diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide*) et tente de les corrélérer aux données scannographiques initiales et à l'oxygénorequérance initiale). Parmi les 50 patients ayant des données scannographiques et spirométriques, plus de la moitié avait une anomalie de la fonction respiratoire avec syndrome restrictif et/ou diminution de la diffusion. Aucune corrélation n'était retrouvée avec l'atteinte initiale. Les deux principales limites étaient l'absence de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) inclus (non évaluable à M1) et l'absence de données fonctionnelles initiales, néanmoins, la majorité n'avait pas d'histoire respiratoire antérieure à l'épisode [91]. Ces données sont retrouvées dans l'étude de Mo, sur des données à la sortie d'hospitalisation [92] et de Huang et al. [93] à 1 mois de l'infection, avec une diminution de la DLCO dans 47,2 % des cas et 52,6% des cas respectivement et un syndrome restrictif dans 25 % des cas et 12,3% des cas respectivement. Dans ces deux études, la DLCO était significativement plus souvent diminuée chez les patients ayant présenté une forme grave d'infection Covid-19 *versus* les patients ayant eu une forme modérée.

Certaines études se sont intéressées à l'évolution radiologique à très court terme (3 semaines à 1 mois après la sortie) [94,95]. Dans l'étude de Liu et al. [94], parmi les 149 patients inclus, 31,6 % avaient un scanner normal à 1 semaine ; 50,3 % à 2 semaines et 53 % à 3 semaines. Dans l'étude de Yu et al.[95], à J9 de la sortie, 43,7 % des 32 patients inclus avaient des lésions typiques de fibrose sur le dernier scanner. Aucune différence en termes de comorbidités de type diabète, pathologie cardiaque, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) n'a été retrouvée entre les 2 groupes. Il n'a pas été retrouvée de différence en termes de corticothérapie pendant le séjour (78,6 % dans le groupe fibrose, 55,6 % dans le groupe non fibrose, $p=0,266$). Le nombre de segments touchés lors du diagnostic était plus important dans le groupe fibrose que dans le groupe sans fibrose.

Peu d'études sont disponibles 3 mois après l'infection. Zhao et al [96] ont évalué le devenir spirométrique et scannographique de 55 patients qui n'avaient pas nécessité de ventilation mécanique invasive. Ces patients présentaient des anomalies radiologiques dans 70,9 % des cas : réticulations (27 %), verre dépoli (7,3 %) et « crazy paving » (5,4 %). Un quart des patients présentaient des anomalies spirométriques avec notamment une diminution de la DLCO (16,4 %), une diminution de la capacité vitale forcée (10,9 %) et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) dans 8,3 % des cas. Van Gassel et al. [97] a focalisé sur les patients ayant nécessité une ventilation mécanique invasive. A 3 mois, 48 des 94 patients inclus initialement étaient évaluable, et 95,8 % d'entre eux avaient toujours un scanner pathologique, avec majoritairement du verre dépoli. Parmi eux, 67 % avaient des lésions pouvant évoquer le développement d'une fibrose, avec notamment des bandes fibreuses et/ou des bronchectasies. Sur le plan spirométrique, 47 % avaient un syndrome restrictif et 75 % une altération de la DLCO.

Cette altération de la DLCO à 3 mois est retrouvée dans plusieurs autres études [98,99]. La physiopathologie de cette altération de la DLCO est encore méconnue et pourrait être secondaire à une vasculopathie, à une fibrose secondaire, voire à l'association des 2.

Enfin, il est probable qu'il y ait une part de déconditionnement secondaire à l'infection mais aussi aux mesures de confinement dans la survenue de symptômes respiratoires et généraux, comme le suggèrent les effets positifs de la réhabilitation. Liu et al ont évalué l'impact de la réhabilitation respiratoire précoce au décours d'un Covid-19 sur la fonction respiratoire physique et psychologique, notamment chez le sujet âgé [100]. Soixante-douze

patients ont été inclus : 36 patients ont bénéficié d'une réhabilitation respiratoire et 36 d'une prise en charge classique. Après 6 semaines de réhabilitation respiratoire, la différence était significative pour le VEMS, la capacité vitale fonctionnelle, le coefficient de Tiffeneau, la DLCO et le test de marche de 6 min entre le groupe réhabilitation respiratoire et le groupe sans réhabilitation respiratoire. La qualité de vie évaluée par le score SF36 était significativement améliorée dans le groupe réhabilitation respiratoire. Il n'a pas été retrouvé d'impact sur le score de dépression mais un impact significatif sur le score anxiété. Un consensus anglo-saxon a été réalisé sur la réhabilitation après un Covid-19, avec des recommandations pour la réhabilitation respiratoire, cardiaque, psychologique, neurologique et musculaire [101].

La majorité de ces données concernent les patients hospitalisés pour Covid-19 à la phase aigüe. Néanmoins, de nombreux patients n'ayant pas été hospitalisés présentent pourtant des symptômes persistants, à type essentiellement de dyspnée d'effort. En dehors des séquelles pulmonaires décrites ci-dessous, certains auteurs commencent à décrire des syndromes d'hyperventilation après un Covid-19. Par exemple, Frija-Masson et al ont décrit une série de 8 patients, sans antécédents respiratoires, ayant eu un Covid-19 avec prise en charge en ambulatoire, sans anomalie à la spirométrie ou au scanner réalisé à 3 mois, présentant une dyspnée d'effort, à qui ils ont proposé une épreuve d'effort cardio-respiratoire [102]. Tous ont augmenté leur volume courant et leur fréquence respiratoire dès le début de l'exercice. Etaient fréquemment mis en évidence une hypocapnie associée pouvant être responsable de symptômes à type de fatigue douleur, une sensation de malaise voire une syncope. La principale hypothèse pour expliquer cette hyperventilation correspond à des anomalies du contrôle ventilatoire.

Deux guides ont été publiés par la Société de Pneumologie en Langue Française (SPLF), le premier [103] de Covid-19, le second [104] s'intéresse à la prise en charge thérapeutique des patients ayant des séquelles respiratoires de Covid-19. La SPLF a également mis en place une méta-cohorte respiratoire sur le suivi respiratoire des patients ayant eu un Covid-19.

6.8 Données chez les malades ayant été hospitalisés en réanimation

Il n'existe que 2 études ayant étudié les conséquences respiratoires à moyen terme des malades hospitalisés en réanimation pour forme grave de Covid-19 [97,105].

La première étude a inclus 15 malades, dont 9 ventilés, retrouve que, 3 mois après l'admission en réanimation, les patients ont toujours des anomalies radiologiques, qu'environ 1 sur 4 ont des troubles de la diffusion alvéolo-capillaire, mais sans retentissement clinique majeur [105].

La deuxième étude a inclus 51 patients ventilés, et retrouve que, 3 mois après la sortie de l'hôpital, les survivants ont des anomalies fonctionnelles (dyspnée), spirométriques et radiologiques [97].

Aucune conclusion ne peut être tirée au-delà de 3 mois, il convient d'attendre les résultats des études en cours.

Il est probablement possible d'extrapoler à partir des études ayant évalué les séquelles d'un SDRA conventionnel, d'un SDRA lié à la grippe, du SARS ou du MERS-COV..., il existe ainsi une méta-analyse ayant regroupé 28 études ayant recherché les séquelles à long terme chez les malades ayant survécu à une forme grave de MERS-CoV ou de SARS. Globalement, il existe chez les survivants une diminution de la DLCO (prévalence 27 %, IC 95 % 15-45 %), une réduction de la capacité à l'effort lors du test de marche de 6 minutes, une prévalence élevée de dépression (33 %, IC95 % 20-50 %), d'anxiété (30 %, IC 95 % 10-

61) et de syndrome de stress post-traumatique (39 %, IC 95 % 31-47 %). Cela n'a rien de particulier et ressemble aux séquelles que l'on peut rencontrer chez les survivants d'un SDRA « traditionnel » [106] ou d'une grippe grave [107], ou même les survivants d'un séjour en réanimation [108].

Il est probable que les séquelles à long-terme des formes graves de Covid-19 hospitalisés en réanimation ressembleront à celles des autres causes de SDRA, mais cela reste à déterminer.

7. Les facteurs de risques de symptômes persistants

- **Chez les patients hospitalisés :**

Dans la série des 100 patients hospitalisés pour Covid-19 de Halpin et al. [13] la récupération de la mobilité et de l'autonomie (score EQ-5D-5L) à distance de l'hospitalisation n'est pas corrélée à l'âge, l'ethnie, l'IMC ou le sexe parmi ceux ayant séjourné en réanimation. En revanche parmi ceux hospitalisés en unité de médecine, le sexe est un facteur de non récupération, les femmes étant en proportion plus nombreuses que les hommes à ne pas récupérer (61 % vs 29 %).

Huang et al.[14] ont clairement montré que, chez les patients hospitalisés, la persistance de troubles anxio-dépressif OR 1,77 (1,05-2,97) et la persistance de la fatigue et de douleurs musculaires OR 2,69 (1,46-4,96) étaient corrélées à la sévérité de la maladie à la phase initiale (échelle de sévérité 5-6 versus 3). Ces données sont comparables à celles observées chez les survivants des épidémies d'autres coronavirus (SARS et MERS) [109].

- **Patients non hospitalisés :**

En population générale, Cirulli et al. [20] ont montré que les personnes ayant les formes les plus sévères sont les plus à risque de développer des symptômes persistants. La dyspnée et un nombre important de symptômes en phase initiale étaient solidement associés à la persistance de symptômes à 30 jours. En revanche l'existence de comorbidités ou le sexe n'ont pas pu être corrélés à la présence de symptômes persistants, probablement en raison d'un manque de puissance. Une association nominale entre troubles anxieux, manifestations rhumatologiques ou auto-immunes et symptômes persistants a par ailleurs été montrée. Cette dernière association persistait après 90 jours.

Goërtz YMJ et al. [16] ont confirmé par leur modèle de régression logistique incluant l'âge et l'état de santé auto-déclaré avant l'infection, que le nombre de symptômes au moment de la phase initiale était significativement prédictifs du nombre de symptômes au moment du suivi à 79 jours $\pm$ 17 jours ($\beta=0,58$, $p<0,001$).

En population, chez les habitants des Îles Féroé, une analyse stratifiée sur l'âge a montré une différence significative sur l'occurrence et le nombre de symptômes persistants : une proportion plus élevée de symptômes a été rapportée dans la tranche d'âge des 18-66 ans comparée à celle dans les tranches d'âge des plus jeunes et des plus âgés. En revanche aucune différence concernant la présence et la sévérité des symptômes n'a pu être mise en évidence selon l'existence d'une hospitalisation, le sexe, le tabagisme, l'auto-prescription de médicaments, le fait d'avoir une maladie chronique.

Dans l'étude transversale en population norvégienne de Stavem K. et al [19], le nombre de symptômes pendant la phase aiguë de Covid-19 et le nombre de comorbidités était solidement associés au nombre de symptômes lors du suivi (délai médian 117 jours, extrêmes : 41–193 jours). En revanche, aucune des autres variables indépendantes (âge, sexe, niveau d'étude, tabagisme, IMC) n'a pu être associée au nombre de symptômes lors du suivi.

Au total, bien qu'il puisse exister des symptômes persistants chez des personnes ayant présenté des formes de Covid-19 pauci symptomatiques, les variables qui semblent déterminer la présence et le nombre de symptômes persistants à distance de l'épisode aigu sont la sévérité du tableau initial et le nombre de symptômes initiaux

Synthèse et réponse aux questions de la saisine :**Objectiver l'existence de manifestations cliniques persistantes à moyen ou long terme chez les patients ayant présenté une infection par le SARS-CoV-2.**

- L'expérience des experts auditionnés et les données préliminaires émanant des trois cohortes permettent de décrire l'existence de manifestations au-delà de la phase aiguë d'un Covid-19.
- Ceci est confirmé par l'analyse de la littérature, qui demeure toutefois insuffisante par manque de recul et surtout par l'absence de données robustes émanant de cohortes comparatives.
- Pour l'OMS, une personne infectée sur 10 présente encore des symptômes au-delà de 12 semaines après le diagnostic. Le délai d'apparition de ces symptômes, leur durée et leur délai de stabilisation ou de non récupération restent à définir.
- Néanmoins, il paraît raisonnable de qualifier de persistants les symptômes encore présents au-delà de 12 semaines après la sortie de la phase aiguë d'un Covid-19.

Décrire et évaluer la prévalence de manifestations cliniques persistantes en fonction de la présentation clinique initiale.

- Les principaux symptômes décrits au décours de la phase aiguë d'un Covid-19 sont multiples, peuvent fluctuer dans le temps, concerner différents organes ou fonctions d'organes, et sont fréquemment associés.
- Les symptômes les plus fréquents peuvent avoir une expression d'ordre respiratoire, cardiaque, vasculaire, ORL, musculo-squelettique, neurologique, neuropsychique.
- Certains symptômes peuvent être rattachés à des atteintes d'organes éventuellement objectivables par des examens complémentaires, documentées comme les accidents thromboemboliques, la fibrose pulmonaire...
- D'autres symptômes fonctionnels, n'ont pas de substratum anatomique établi, du moins dans les limites des connaissances actuelles et des explorations réalisées.
- Les mécanismes de survenue de ces symptômes sont complexes et multiples. En dehors des atteintes caractérisées à la phase aiguë (thrombose ...), les mécanismes physiopathologiques, tels que les conséquences de la phase hyper inflammatoire aiguë, de l'hypoxémie, sont au stade d'hypothèse et d'exploration.
- Plusieurs études indiquent que les conséquences sur la santé mentale et la qualité de vie sont préoccupantes.

Identifier d'autres facteurs prédictifs d'apparition de manifestations cliniques persistantes.

- Le lien de causalité direct avec l'infection à SARS-CoV-2 n'est pas toujours établi ; les conséquences des périodes de confinement, de l'isolement, de la rupture des liens sociaux, du stress post traumatique peuvent contribuer à la symptomatologie.
- Différents facteurs pourraient intervenir, tels que la forme clinique initiale du Covid-19 (nombre d'organes atteints et de symptômes, sévérité de la forme clinique, complications initiales...), les traitements de l'infection à la phase aiguë, le séjour en réanimation, des facteurs immunitaires, l'existence de comorbidité(s), le contexte socio-culturel, l'existence d'un état de stress ou d'un mal-être, les conséquences de l'isolement.

- Certaines pathologies chroniques pré-existantes peuvent être révélées par le Covid-19.
- Les facteurs pouvant être avancés dans la survenue de symptômes persistants à distance d'un Covid-19 sont présentés dans la figure 7.

Définir des recommandations relatives à la prise en charge des manifestations cliniques persistantes (pharmacologique ou non pharmacologique) visant à les prévenir ou en contrôler l'évolution.

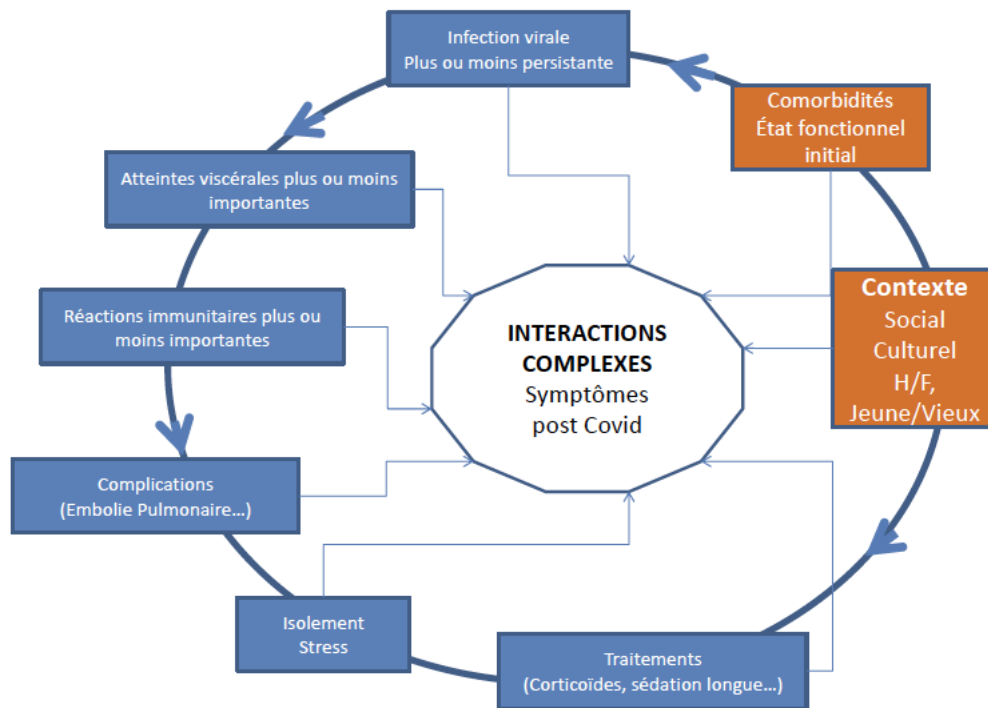
- **Pharmacologique :**

- Il est rappelé que le pronostic a été amélioré par les progrès réalisés dans trois domaines thérapeutiques à la phase aiguë : la corticothérapie [110,111], l'oxygénothérapie précoce et à haut débit et l'anticoagulation [112].
- Toutefois l'impact de ces traitements sur la survenue et l'évolution de symptômes persistants n'est pas connu.

- **Non pharmacologique**

- Mise en place de programmes de réadaptation cardio-respiratoire, de rééducation à visée de renforcement musculaire, de rééducation olfactive, de correction des troubles nutritionnels.
- Prise en charge psychologique
- Privilégier une prise en charge globale plutôt que par organe.

Figure 7 : représentation schématique de la causalité multiple des symptômes au décours d'un Covid-19



8. Le HCSP recommande

- L'organisation et la prise en charge des patients suivante :

Concernant l'organisation de la prise en charge

- L'identification de structures pluridisciplinaires permettant la prise en charge et intégrant la recherche chez les personnes présentant des symptômes persistants.
- Un accès facilité à ces structures, proposé aux patients ayant été hospitalisés en service de médecine intensive et de réanimation ou pour les autres patients, à la demande d'un médecin généraliste.

Concernant la prise en charge des patients

- Les consultations multidisciplinaires devront intégrer selon les besoins une évaluation appropriée à la recherche de dysautonomie, de désadaptation à l'effort, de complications respiratoires, cardiaques, de sarcopénie, de troubles neuropsychiques et de l'état nutritionnel, en particulier pour les populations les plus âgées et/ou en post réanimation.
- Mise en place de programmes de réadaptation cardio-respiratoire, de rééducation à visée de renforcement musculaire, de rééducation olfactive, de correction des troubles nutritionnels, de thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ...

- Prise en charge psychologique de tout patient atteint de Covid-19 qui le nécessiterait, et éventuellement de son entourage.
- **Le renforcement de la coordination des programmes de recherche**
 - La poursuite coordonnée des cohortes prospectives nationales, en lien éventuel avec les cohortes européennes, ayant inclus de manière systématique et prospective les patients suivis au décours d'un Covid-19.
 - La collecte et le partage par l'ANRS - MIE des données dans une base nationale centralisée, afin d'identifier des agrégats et les déterminants de symptômes selon les personnes et le type de pathologie et de proposer des recommandations de prise en charge. Ces dernières devront être évaluées, voire validées par des essais comparatifs.
- **Le financement permettant l'application de ces recommandations.**

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Le bureau du Collège a été consulté par vote électronique le 16 mai 2021 : 8 membres qualifiés sur 9 membres qualifiés votant, aucun conflit d'intérêt signalé, 7 votes pour, 1 abstention, 0 vote contre.

Références :

1. Haute Autorité de santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/20rr430_covid_19_symptomes_prolonges_post_cd.pdf
2. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du 23 juillet 2020 relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
3. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID - Policy Brief 39 - World [Internet]. ReliefWeb. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://reliefweb.int/report/world/wake-pandemic-preparing-long-covid-policy-brief-39>
4. Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E, et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. J Infect. févr 2021;82(2):e1-4.
5. Greenhalgh T, Koh GCH, Car J. Covid-19: a remote assessment in primary care. BMJ. 25 mars 2020;m1182.
6. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. J Med Virol. 9 oct 2020;
7. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. BMJ. 22 janv 2021;n136.
8. Gorna R, MacDermott N, Rayner C, O'Hara M, Evans S, Agyen L, et al. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. The Lancet. déc 2020;S0140673620327057.
9. Ministère des solidarités et de la santé. DGS-URGENT : Recommandations d'organisation du suivi des patients présentant des symptômes prolongés suite a une covid-19 de l'adulte [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_37_suivi_post_covid.pdf
10. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 11 août 2020;324(6):603.
11. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. Thorax. 10 nov 2020;thoraxjnl-2020-215818.
12. Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, Blaum C, Chodosh J, Duan E, et al. Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19 [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 août [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.08.11.20172742>
13. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. févr 2021;93(2):1013-22.

14. 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.
15. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. déc 2020;81(6):e4-6.
16. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. oct 2020;6(4):00542-2020.
17. Dennis A, Wamil M, Kapur S, Alberts J, Badley AD, Decker GA, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID [Internet]. *Health Policy*; 2020 oct [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.14.20212555>
18. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, á Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*. 30 nov 2020;ciaa1792.
19. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax*. 3 déc 2020;thoraxjnl-2020-216377.
20. Cirulli ET, Schiabor Barrett KM, Riffle S, Bolze A, Neveux I, Dabe S, et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 oct [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.07.20208702>
21. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 31 mars 2021;372:n693.
22. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, Vera-Urbe R, Torralba Y, Alsina-Restoy X, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. déc 2021;18:14799731211002240.
23. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. avr 2021;27(4):601-15.
24. DE Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Patrini M, Lazzarini SG, Ceravolo MG, et al. Rehabilitation and COVID-19: a rapid living systematic review by Cochrane Rehabilitation Field updated as of December 31st, 2020 and synthesis of the scientific literature of 2020. *Eur J Phys Rehabil Med*. 18 févr 2021;
25. Galván-Tejada CE, Herrera-García CF, Godina-González S, Villagrana-Bañuelos KE, Amaro JDDL, Herrera-García K, et al. Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population. *Int J Environ Res Public Health*. 14 déc 2020;17(24).
26. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with

- neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci.* 15 janv 2021;420:117271.
27. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa205.
 28. Breugnon E, Thollot H, Fraissenon A, Saunier F, Labetoulle R, Pillet S, et al. COVID-19 outpatient management: Shorter time to recovery in Healthcare workers according to an electronic daily symptoms assessment. *Med Mal Infect.* 7 oct 2020;
 29. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* juill 2020;77:8-12.
 30. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* sept 2020;19(9):767-83.
 31. Ogier M, Andéol G, Sagui E, Dal Bo G. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. *Brain Behav Immun Health.* mai 2020;5:100081.
 32. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol.* 23 juin 2020;11:640.
 33. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit [Internet].* 1 nov 2020 [cité 23 févr 2021];26. Disponible sur: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/928996>
 34. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect.* 13 nov 2020;
 35. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 1 oct 2020;143(10):3104-20.
 36. Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology.* 18 août 2020;95(7):e910-20.
 37. Zürcher SJ, Kerksieck P, Adamus C, Burr CM, Lehmann AI, Huber FK, et al. Prevalence of Mental Health Problems During Virus Epidemics in the General Public, Health Care Workers and Survivors: A Rapid Review of the Evidence. *Front Public Health.* 2020;8:560389.
 38. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* juill 2020;87:34-9.
 39. Shi L, Lu Z-A, Que J-Y, Huang X-L, Liu L, Ran M-S, et al. Prevalence of and Risk Factors Associated With Mental Health Symptoms Among the General Population in China During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 01 2020;3(7):e2014053.

40. Qi R, Chen W, Liu S, Thompson PM, Zhang LJ, Xia F, et al. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors. medRxiv. 11 mai 2020;
41. Mukaetova-Ladinska EB, Kronenberg G. Psychological and neuropsychiatric implications of COVID-19. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 22 nov 2020;
42. Brown E, Gray R, Lo Monaco S, O'Donoghue B, Nelson B, Thompson A, et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. Schizophr Res. août 2020;222:79-87.
43. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatry. févr 2021;8(2):130-40.
44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. févr 2020;395(10223):497-506.
45. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 7 févr 2020 [cité 8 mars 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
46. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol [Internet]. 27 mars 2020 [cité 30 mars 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763846>
47. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. JAMA Cardiol [Internet]. 27 mars 2020 [cité 13 avr 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763844>
48. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovascular Research. 30 avr 2020;cvaa106.
49. Becker RC. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. J Thromb Thrombolysis. juill 2020;50(1):33-42.
50. Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. J Thromb Thrombolysis. oct 2020;50(3):512-24.
51. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. European Heart Journal. 16 mars 2020;ehaa190.
52. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myopericarditis in COVID-19. European Heart Journal. 30 mars 2020;ehaa253.
53. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol [Internet]. 27 mars 2020 [cité 13 avr 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763843>

54. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *The Lancet*. mai 2020;395(10235):1516.
55. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 21 mars 2020;CIRCULATIONAHA.120.046941.
56. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 25 mars 2020 [cité 13 avr 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>
57. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, Givertz MM, Lindenfeld J, Jessup M. Considerations for Heart Failure Care During the COVID-19 Pandemic. *JACC Heart Fail*. 3 juin 2020;
58. Nicholls SJ, Nelson M, Astley C, Briffa T, Brown A, Clark R, et al. Optimising Secondary Prevention and Cardiac Rehabilitation for Atherosclerotic Cardiovascular Disease During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). *Heart Lung Circ*. juill 2020;29(7):e99-104.
59. European Society of cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [Internet]. Disponible sur: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
60. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 27 mars 2020 [cité 13 avr 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>
61. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 déc [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.12.24.20248802>
62. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 1 nov 2020;5(11):1265.
63. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 31 mars 2021;n693.
64. Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM, Kukiela EA, Click ES, Malec D, et al. Late conditions diagnosed 1–4 months following an initial COVID-19 encounter: a matched cohort study using inpatient and outpatient administrative data – United States, March 1–June 30, 2020. *Clinical Infectious Diseases*. 28 avr 2021;ciab338.
65. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 janv [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.27.21250617>

66. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
67. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 1 mai 2020;138(5):575-8.
68. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 23 mai 2020;395(10237):1610.
69. Selvaraj V, Sacchetti D, Finn A, Dapaah-Afriyie K. Acute Vision Loss in a Patient with COVID-19. *R I Med J* (2013). 10 juin 2020;103(6):37-8.
70. Bettach E, Zadok D, Weill Y, Brosh K, Hanhart J. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *J Med Virol*. janv 2021;93(1):139-40.
71. Passali GC, Bentivoglio AR. Comment to the article « Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study ». *Eur Arch Otorhinolaryngol*. août 2020;277(8):2391-2.
72. Hopkins C, Burges Watson DL, Kelly C, Leary V, Smith BC. Managing long covid: don't overlook olfactory dysfunction. *BMJ*. 25 sept 2020;370:m3736.
73. von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci*. 7 oct 2020;11(19):2944-61.
74. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 4 mai 2020;49(1):26.
75. Armange L, Benezit F, Picard L, Lentz P, Guillot S, Carre F, et al. Prévalence et mécanismes des symptômes persistants invalidants à six semaines d'une infection à SARS-Cov2. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 sept 2020;50(6, Supplément):S19-20.
76. Walsh-Messinger J, Manis H, Vrabec A, Sizemore J, Bishof K, Debidia M, et al. The Kids Are Not Alright: A Preliminary Report of Post-COVID Syndrome in University Students. *medRxiv*. 29 nov 2020;
77. Moein ST, Hashemian SM, Tabarsi P, Doty RL. Prevalence and reversibility of smell dysfunction measured psychophysically in a cohort of COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. oct 2020;10(10):1127-35.
78. Ugurlu BN, Akdogan O, Yilmaz YA, Yapar D, Aktar Ugurlu G, Yerlikaya HS, et al. Quantitative evaluation and progress of olfactory dysfunction in COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1 janv 2021;
79. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Barillari MR, Saussez S. Patterns of Gustatory Recovery in Patients Affected by the COVID-19 Outbreak. *Virol Sin*. déc 2020;35(6):833-7.
80. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the

- coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 6 avr 2020; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-020-05965-1>
81. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. Ann Intern Med. 20 oct 2020;173(8):672-5.
 82. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. J Intern Med. 5 janv 2021;
 83. Chung TW-H, Sridhar S, Zhang AJ, Chan K-H, Li H-L, Wong FK-C, et al. Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review. Open Forum Infectious Diseases. 1 juin 2020;7(6):ofaa199.
 84. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. JAMA. 23 juin 2020;323(24):2512.
 85. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Cutrupi S, Salzano G, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long- lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. Rhin. 1 déc 2020;0(0):0-0.
 86. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. Rhinology. 1 mars 2017;55(1):17-26.
 87. Le Syndicat National des Médecins spécialisés en ORL et chirurgie Cervico-Faciale (SNORL). ALERTE ANOSMIE - Covid-19 - 20 mars 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.snorl.org/category-acces-libre/category-actualites/alerte-anosmie-covid-19-20-mars-2020/>
 88. Haute Autorité de santé. Les troubles du goût et de l'odorat au cours des symptômes prolongés de la Covid-19 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/fiche_-_les_troubles_du_gout_et_de_lodorat.pdf
 89. Rééducation olfactive dans l'anosmie post-infectieuse [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/reeducation-olfactive-dans-lanosmie-post-infectieuse>
 90. Daval M, Corré A, Palpacuer C, Housset J, Poillon G, Eliezer M, et al. Efficacy of local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in COVID-19 patients without signs of severity: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 20 juill 2020;21(1):666.
 91. Frija-Masson J, Debray M-P, Gilbert M, Lescure F-X, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. Eur Respir J. août 2020;56(2).
 92. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. Eur Respir J. juin 2020;55(6).

93. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 29 juin 2020;21(1):163.
94. Liu D, Zhang W, Pan F, Li L, Yang L, Zheng D, et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res.* 24 mai 2020;21(1):125.
95. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* juin 2020;21(6):746-55.
96. Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* août 2020;25:100463.
97. van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO, et al. High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2021;203(3):371-4.
98. Blanco J-R, Cobos-Ceballos M-J, Navarro F, Sanjoaquin I, Arnaiz de Las Revillas F, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2 mars 2021;
99. Frija-Masson J, Bancal C, Plantier L, Benzaquen H, Mangin L, Penaud D, et al. Alteration of Diffusion Capacity After SARS-CoV-2 Infection: A Pathophysiological Approach. *Front Physiol.* 2021;12:624062.
100. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* mai 2020;39:101166.
101. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* août 2020;54(16):949-59.
102. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho M-P, et al. Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors? *Front Physiol.* 2020;11:614590.
103. Andrejak C, Blanc F-X, Costes F, Crestani B, Debieuvre D, Perez T, et al. [Guide for follow-up of patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Management proposals developed by the French-language Respiratory Medicine Society. Version of 10 May 2020]. *Rev Mal Respir.* juin 2020;37(6):505-10.
104. Andrejak C, Cottin V, Crestani B, Debieuvre D, Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, et al. [Guide for management of patients with possible respiratory sequelae after a SARS-CoV-2 pneumonia. Support proposals developed by the French-speaking Respiratory Medicine Society. Version of 10 November 2020]. *Rev Mal Respir.* janv 2021;38(1):114-21.
105. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J.* 10 déc 2020;

-
106. 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.
107. Luyt C-E, Combes A, Becquemin M-H, Beigelman-Aubry C, Hatem S, Brun A-L, et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. *Chest.* sept 2012;142(3):583-92.
108. Maley JH, Brewster I, Mayoral I, Siruckova R, Adams S, McGraw KA, et al. Resilience in Survivors of Critical Illness in the Context of the Survivors' Experience and Recovery. *Ann Am Thorac Soc.* août 2016;13(8):1351-60.
109. Ahmed H, Patel K, Greenwood D, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES IN SURVIVORS OF CORONAVIRUS OUTBREAKS AFTER HOSPITALISATION OR ICU ADMISSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF FOLLOW-UP STUDIES [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 avr [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.16.20067975>
110. Haut Conseil de la Santé Publique. avis du 19 octobre 2020 : Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=935>
111. Haut Conseil de la Santé Publique. avis du 5 novembre 2020 Relatif à la prescription de dexaméthasone à domicile complémentaire à l'avis du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=955>
112. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis du 25 novembre 2020 relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : PLANEL, Maurice-Pierre (DGS) **Envoyé :** lundi 22 juin 2020 15:18 **À :** CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL **Objet :** Saisine Séquelles imputables au Covid-19 :

Monsieur le Président, cher Frank,

La Covid-19, infection à prédominance respiratoire due au virus SARS-CoV-2, a émergé fin 2019 et a touché une proportion importante de la population mondiale.

Des patients ayant présenté une infection à SARS-CoV-2 rapportent une symptomatologie persistante ou d'apparition secondaire, parfois invalidante (persistance de symptômes pulmonaires, ORL, psychologiques ...) qui pourraient être attribuables à la Covid-19.

Afin de proposer aux professionnels de santé une évaluation et une conduite à tenir face à ces symptômes au regard des données scientifiques disponibles à ce jour, je sollicite votre expertise afin :

- d'objectiver l'existence de séquelles post infectieuses ou de manifestations cliniques persistantes à moyen ou long terme chez les patients ayant présenté une infection par le SARS-CoV-2 ;
- de les décrire et d'évaluer leur prévalence en fonction de la présentation clinique initiale ;
- d'identifier d'autres facteurs prédictifs de leur apparition ;
- de décrire leur cinétique d'apparition suite une infection par le SARS-CoV-2 et leur durée ;
- de définir des recommandations relatives à la prise en charge (pharmacologique ou non pharmacologique) visant à les prévenir ou en contrôler l'évolution.

Je souhaiterais recevoir vos préconisations pour le 15 juillet 2020.

Amitiés,

Jérôme

Professeur Jérôme SALOMON,
CMO, MD MPH PhD
Directeur général de la Santé / Directeur de crise
Direction Générale de la Santé, DGS, FRANCE

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Claire ANDREJAK, CHU Amiens, SPLF

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, Cs maladies chroniques

Marc BONNEFOY, HCSP, Cs maladies chroniques

France CAZENAVE-ROBLOT, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, pilote du groupe de travail

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Emmanuel DEBOST, HCSP, Cs MIME

François EISINGER, HCSP, Cs maladies chroniques

Jean-François GEHANNO, HCSP, Cs MIME

Jean-François TIMSIT, APHP, Bichat

Catherine LEPORT, CHU Bichat

Charles-Edouard LUYT, GHU Pitié salpêtrière

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Anne-Marie SCHOTT, HCSP, Cs maladies chroniques

Michel SETBON, HCSP, CSRE

Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe)

SG HCSP

Sylvie FLOREANI

Personnes auditionnées

Sociétés savantes et autres spécialités

Fédération Française de Psychiatrie
Jean-Jacques BONAMOUR du TARTRE, Marc GROHENS et Catherine LACOUR-GONAY

Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP)
Etienne JAVOUHEY

Société Française de Cardiologie (SFC)
Ariel COHEN et Damien LOGEART

Société Française de Gériatrie et de Gérontologie (SFGG)
Gaetan GAVAZZI, Olivier GUERIN et Claire ROUBAUD

Société Française de Médecine du Travail (SFMT)
Jean-François GEHANNO

Société Française de Neurologie (SFN)
Thomas de BROUCKER et François SELLAL

Société Française de Rhumatologie (SFR)
Hubert MAROTTE et Christophe RICHEZ

Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)
Brigitte RANQUE

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
Dominique SALMON

Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)
Claire ANDREJAK

Philippe CERUSE
Chef de service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, CHU Lyon

Coordination de cohortes et suivi de patients

Yvanie CAILLÉ, Renaloo

Jade GHOSN, APHP, Bichat

Olivier ROBINEAU, CHU Tourcoing

Annexe 3 : auditions de spécialistes représentant les Sociétés savantes

Description des symptômes et des complications observées à distance d'une infection par le SARS-CoV-2

Des auditions réalisées, il ressort que les symptômes observés secondairement chez des personnes ayant été atteintes de Covid-19 virologiquement documenté (RT-PCR positive à la phase aiguë ou diagnostic rétrospectif par sérologie) sont variés et peuvent affecter plusieurs organes ou fonctions. Il peut s'agir, par exemple d'une asthénie persistante et non spécifique, comme celle décrite au décours d'infections virales telle que la mononucléose infectieuse, des signes secondaires à des complications survenues à la phase aiguë de la maladie.

En dehors de complications liées à une atteinte d'organe favorisée par l'infection à SARS-CoV-2 (accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, fibrose pulmonaire, myocardite aiguë, insuffisance rénale...) et des phénomènes de dénutrition ou de désadaptation observées au décours d'un séjour en réanimation, les observations rapportées lors des auditions sont les suivantes :

- **En pédiatrie**, les cas de Covid-19 aigus demeurent exceptionnels avec des formes respiratoires rares par rapport à ce qui est observé chez l'adulte. Dans cette population, y compris chez les enfants ayant présenté une forme grave (PIMS) avec défaillance cardiaque, la récupération *ad integrum* est la règle et l'évolution est très favorable ; à 40 jours tous les enfants récupèrent. Quelques cas de fatigabilité et d'essoufflement persistants ont été remarqués chez les adolescents deux à trois mois après la contamination. Les pédiatres auditionnés considèrent que les observations rapportées semblent indiquer que le Covid-19 ne crée pas de séquelles à long terme chez l'enfant.
- **En gériatrie** : L'infection SARS-CoV-2 se manifeste dans cette population par l'apparition et/ou l'aggravation de troubles cognitifs, d'une perte d'autonomie, de troubles digestifs à type de diarrhée, d'anorexie et d'une asthénie intense. Les signes confusionnels atteignent des prévalences de l'ordre de 40 % chez les sujets âgés, plus élevées que celles observées au cours d'autres pathologies infectieuses. Le stress, l'anxiété liés au Covid-19 et des facteurs génétiques peuvent être en cause. Les patients infectés présentent souvent un état de dénutrition important. Dans cette population, à l'instar de ce que l'on observe pour d'autres infections bactériennes ou virales, la décompensation de pathologies chroniques préexistantes est fréquente. Les gériatres signalent que la stabilisation fonctionnelle doit être évaluée à 3 mois et qu'au-delà la récupération fonctionnelle est rare. L'infection à SARS-CoV-2 constitue un facteur de risque majeur de perte d'indépendance, mais il est toutefois difficile de préciser ce qui relève directement de l'infection à SARS-CoV-2 ou des conséquences de l'isolement, de la perte du lien social et du stress leur étant liés.
- **En ORL**, l'évolution d'une anosmie dépend de son mécanisme, et celui en cause au cours l'infection SARS-CoV-2 n'est pas univoque : atteinte neurologique directe du virus avec destruction des cellules dendritiques ou destruction complète des neurones olfactifs jusqu'au bulbe olfactif. Il y aurait ainsi deux mécanismes possibles, soit une atteinte des cellules périneurales, soit une atteinte des nerfs olfactifs et une atrophie des bulbes olfactifs, ce qui conduirait dans ce cas à une anosmie définitive. Selon l'un des experts, les anosmies dues à une atteinte objectivée du bulbe olfactif sont très rares et la plupart des atteintes est liée à une atteinte de l'épithélium olfactif. Une récupération de l'anosmie et/ou de l'agueusie est habituelle dans le mois suivant l'infection à SARS-CoV-2 dans 50 à 80 % des cas, la durée moyenne des troubles olfactifs étant de 12 jours. Néanmoins, les spécialistes manquent de recul pour porter

diagnostic d'anosmie ou d'agueusie définitive chez certains patients n'ayant pas récupéré le goût ou l'odorat. Un délai de 12 à 18 mois serait nécessaire pour pouvoir parler de séquelles.

- **En pneumologie et en cardiologie**, l'évolution des atteintes cliniques pulmonaire et/ou cardiaque bien décrites à la phase aiguë d'un Covid-19 confirmé semble favorable, dans la majorité des cas ; toutefois le recul actuel est insuffisant pour affirmer l'absence de séquelles. En pneumologie, des consultations après Covid-19 dédiées aux patients ayant été hospitalisés ont été mises en place permettant de réaliser un bilan de l'atteinte respiratoire à distance de l'épisode infectieux. Les premiers résultats montrent une nette amélioration à 6 mois. Il est signalé que certaines anomalies pourraient pré-exister à l'épisode de Covid-19 et n'avoir été diagnostiquées qu'au décours de l'infection. En cardiologie, la question posée est la proportion de patients exposés à un risque d'évolution vers une myocardite chronique et donc d'insuffisance cardiaque ou vers des cardiopathies non ischémiques ; en effet, la cause la plus fréquente de l'ensemble des myocardites et des péricardites est infectieuse. Les cardiologues signalent l'existence de myocardites parfois infracliniques, diagnostiquées par une élévation de la troponine et des anomalies à l'IRM cardiaque, survenant dans un délai d'un à trois mois après un Covid qui paraît guéri, majoritairement chez des sujets jeunes. Ces atteintes surviennent indépendamment de la sévérité des symptômes initiaux et peuvent être observées après des formes asymptomatiques de covid-19. Les cardiologues ont aussi observé des altérations infra cliniques des fonctions de remplissage du cœur, des arythmies ventriculaires, des extrasystoles, des tachycardies ventriculaires, et, avec une prévalence de 15%, une fibrillation auriculaire.
- **En psychiatrie**, des symptômes et des décompensations de pathologies psychiatriques sont signalés, considérés comme davantage liées au confinement et à la perte du lien social qu'à l'infection par le SARS-CoV-2 elle-même ; il s'ajoute les conséquences psychologiques liées à la perte d'un proche et à la culpabilité de la transmission du virus. Les pathologies dépressives décrites sont celles habituellement observées secondairement aux psycho-traumatismes. Dans les Ehpad, la situation est préoccupante du fait de la restriction des interactions sociales. Chez les patients ayant séjourné en réanimation, l'asthénie et l'anxiété importantes rapportées peuvent être la conséquence aussi bien de l'infection que du séjour en réanimation lui-même ou de la souffrance psychologique liée aux troubles respiratoires, altérant une fonction symbolique. La durée maximale des symptômes aigus est évaluée à deux mois. La chronicité répond quant à elle à une règle de 100 jours.
- **En neurologie**, il est précisé par les personnes auditionnées que les symptômes susceptibles de se manifester au décours d'un Covid-19 et en lien avec l'infection dont certaines sont ou non objectivables ; or, en dehors de séquelles d'encéphalites, d'encéphalopathie (dysimmunitaire) ou d'accident vasculaire cérébral, la majorité des symptômes signalés sont fonctionnels et subjectifs tels que les céphalées (qui ne constituent pas un signe neurologique), les sensations vertigineuses, les douleurs, les troubles de la concentration, les troubles du sommeil, les paresthésies. Trente-cinq pour cent des patients présenteraient des symptômes invalidants. Dans une série de patients suivis dans une cohorte, les bilans neurologiques seraient normaux (ainsi par exemple les troubles mnésiques signalés correspondraient à des troubles de l'attention, les tests explorant la mémoire étant normaux). En outre, les neurologues précisent qu'un délai de 6 mois à 2 ans par rapport à la pathologie initiale est nécessaire pour pouvoir parler de séquelles.
- **En rhumatologie**, peu de symptômes sont rapportés et ces spécialistes observent essentiellement des signes pouvant faire évoquer un syndrome de stress post traumatique même s'ils anticipent des consultations pour des manifestations

douloureuses. Ils signalent également le risque d'aggravation des lombalgies ou de signes d'arthrose liée à la prise de poids en lien avec le confinement Il est évoqué des maladies auto-immunes après un Covid-19, mais un retard de diagnostic d'une pathologie pré-existante est plus probable ; une augmentation de la fréquence des maladies de Horton a également surpris les rhumatologues mais le lien de causalité avec le Covid-19 reste à étudier par des études nationales.

- **En médecine interne et polyvalente**, les symptômes le plus souvent exprimés par les patients après une forme non grave de Covid-19 sont des symptômes généraux : asthénie, essoufflement, palpitations, céphalée, troubles de la concentration, syndrome d'hyperventilation, douleurs ... pour lesquels les examens complémentaires sont le plus souvent non contributifs. S'il est parfois nécessaire de pratiquer un bilan pour éliminer une pathologie organique, l'hypothèse de symptômes persistant de type somatoforme doit être envisagée.

Annexe 4 : auditions des coordonnateurs de cohortes

- Une cohorte (audition de la coordonnatrice le 9 décembre 2020) s'est intéressée à des patients souffrant de symptômes prolongés ou résurgents au décours d'un Covid-19. Parmi 165 patients reçus en consultation après un Covid-19 entre mai et novembre 2020, 100 avaient eu un diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 documentée et 65 des symptômes compatibles avec le Covid-19, mais sans documentation virologique.
 - L'analyse des données a concerné 70 des 100 patients avec antécédent de Covid-19 documenté, âgés en médiane de 45 ans, dont 78,6 % de sexe féminin ; un terrain allergique était retrouvé dans 49,3 % des cas. Six patients avaient été hospitalisés pour Covid-19, deux avaient nécessité une oxygénothérapie. Les signes persistants décrits étaient les suivants : symptômes neurologiques (trouble sensitifs, céphalées, troubles neurocognitifs, anosmie ou dysgueusie) pour lesquels les examens complémentaires (imagerie cérébrale par tomodensitométrie et/ou IRM, électromyogramme) étaient le plus souvent normaux (77,1 % des cas) ; symptômes cardio-thoraciques (oppression ou douleur thoracique, palpitations, tachycardie, toux, malaise, désaturation) rapportés dans 71,4 % des cas ; symptômes ORL dans 30 % des cas. Etaient également notés : une asthénie (72,9 % des cas), des troubles digestifs (24,3 %), des myalgies ou arthralgies (25,7 %) et des troubles cutanéomuqueux et vasculaires (15,7 %). La sérologie SARS-COV-2 était positive chez 91 % de ces patients et la détection du virus par RT-PCR est restée positive jusqu'à 7 mois après l'épisode infectieux chez 11 patients sur les 43 évalués. Le bilan inflammatoire était peu perturbé.
 - Parmi les 65 patients pour lesquels l'infection à SARS-CoV-2 était probable mais non documentée, le sex-ratio et l'âge médian étaient superposables à ceux du groupe infection documentée ; des antécédents anxiodépressifs étaient notés chez 14,5 % d'entre eux. La répartition des symptômes rapportés était un peu différente de celle observée dans le groupe infection confirmée : signes neurologiques : 82,2 %, cardio-thoraciques : 80,6 %, digestifs : 48,4 %, myalgies-arthralgies : 33,9 %, cutanés et vasculaires : 24,2 %, anosmie-dysgueusie : 21,0 %.
 - Les hypothèses avancées par l'investigateur principal de la cohorte pour expliquer les symptômes persistant au décours d'une infection à SARS-CoV-2 sont les suivantes :
 - la persistance ou une réinfection virale
 - une réponse immune inadaptée sur un terrain génétique particulier
 - un syndrome de fatigue chronique (ou/et syndrome d'hyperventilation)
 - des désordres psychosomatiques ou somatoformes, justifiant l'implication de psychiatres à chaque étape de l'analyse des données pour ne pas négliger le stress post traumatique et ses conséquences.
- La « *French Covid-19 cohort* » (audition du coordonnateur le 27 janvier 2021) concerne uniquement des patients, dont des femmes enceintes et des enfants, ayant été hospitalisés avec un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 confirmée par PCR, sans co-infection documentée ou suspectée. Elle repose sur leur suivi observationnel standardisé et systématique en consultation post-hospitalisation, un mois après la sortie, puis trois mois et six mois après l'admission pour l'épisode aigu de Covid-19.

Ce suivi initialement prévu jusqu'à 6 mois, a été prolongé jusqu'à 12 et 18 mois.

Au total, 4 300 participants ont été inclus dans la cohorte ; les inclusions ont été suspendues le 23 novembre 2020.

Au 9 décembre 2020, les données de suivi à 6 mois de 1137 participants issus de 63 services cliniques étaient incluses dans la base de données). Parmi ces patients, 29 sont décédés après leur sortie d'hospitalisation et 35 ont retiré leur consentement de participation à l'étude.

Au cours des visites de suivi, les informations sur les 10 symptômes suivants étaient systématiquement recueillies : fatigue, dyspnée, arthralgies, myalgies, céphalées, rhinorrhée, toux, mal de gorge, anosmie et agueusie, par un auto-questionnaire comportant une gradation des symptômes, allant de 1 à 3.

Les résultats des examens complémentaires réalisés dans le cadre du soin ont également été recueillis : scanner thoracique et EFR (exploration fonctionnelle respiratoire) à 3 mois, complétés en cas d'anomalie par des explorations radiologiques et physiologiques à 6 mois.

Des tests neuropsychologiques et neurocognitifs ont été ajoutés au bilan M18.

L'âge médian des 1 137 participants, dont 37 % de femmes, est de 61 ans ; 29 % ne présentaient aucune comorbidité ; 38 % étaient hypertendus ; près de 20 % avaient une maladie cardiaque chronique autre qu'une hypertension artérielle ; 22 % présentaient une obésité ; 10 % souffraient d'une maladie pulmonaire chronique ; 20 % étaient diabétiques. Au moment de l'admission, 42 % présentaient au moins deux comorbidités et 62 % souffraient d'au moins trois symptômes parmi les dix listés.

30 % des patients avait effectué un séjour en réanimation pendant la phase initiale. Certains d'entre eux ont reçu de l'hydroxychloroquine et 18 % ont reçu des corticoïdes. La durée médiane d'hospitalisation s'élève à 9 jours ; le délai médian entre l'épisode aigu et la visite à M6 est de 194 jours.

À 3 mois, 70 % des participants déclaraient encore au moins un symptôme persistant ; 27 % au moins trois symptômes persistants.

À 6 mois, 60 % des participants présentaient au moins un symptôme persistant ; 24 % au moins trois symptômes persistants. Parmi les participants exerçant une activité professionnelle avant l'épisode aigu, 30 % ne l'avaient toujours pas reprise à 6 mois. Les symptômes persistants les plus fréquents étaient, par ordre de fréquence : fatigue, dyspnée, arthralgies et myalgies. Il semble que ces symptômes évoluent assez peu entre le troisième et le sixième mois.

Au total :

60 % des personnes hospitalisées pour Covid-19 se plaignaient toujours d'au moins un symptôme à 6 mois et 24 % de ces personnes se plaignait toujours d'au moins trois symptômes à 6 mois.

La présence déclarée d'au moins 3 symptômes à 6 mois était significativement associée au sexe féminin (OR=2.01, 95 %CI: 1.51-2.68) et au fait d'avoir rapporté plus de 3 symptômes à l'admission (OR=1.99, 95 %CI: 1.44-2.78).

La présence déclarée d'au moins 3 symptômes à 6 mois n'était associée ni à l'âge, ni à un séjour en réanimation (admission directe ou transfert) ni à l'existence de plus de 2 comorbidités

La persistance rapportée de plus de 3 symptômes au 6^{ème} mois était associée au sexe féminin et à la sévérité initiale de la maladie initiale (nombre de symptômes à J0 et séjour en réanimation).

- **Une cohorte (audition du coordonnateur le 15 février 2021) concerne la population générale, incluant des patients atteints de Covid-19 hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire, ainsi que des personnes indemnes de Covid-19 (résultats non publiés).**

Dans le cadre du projet SAPRIS-SERO au sein des cohortes nationales en population générale (Constances - Etude familiale E3N-E4N - Elfe / Epipage 2 - NutriNet Santé), les coordinateurs du projet ont travaillé sur la cohorte Constances, composée de 60 000 personnes. Les objectifs étaient de comparer les symptômes présents en population générale selon l'existence ou pas d'une infection SARS-CoV-2 (sérologique ou clinique) et de décrire les symptômes persistants chez les personnes avec antécédent de Covid19.

- Initialement les participants des trois cohortes ont complété deux auto-questionnaires portant sur les symptômes aigus de Covid-19 (classés selon les critères ECDC (fièvre, toux, anosmie, dyspnée)) et le ressenti de la pandémie, le premier entre le 6 avril et le 4 mai, et le deuxième entre le 30 avril et le 15 juin 2020. Puis une campagne de sérologie SARS-CoV-2 sur papier buvard leur a été proposée.
- Un troisième auto-questionnaire a porté, du 29 juin au 31 octobre 2020, sur les symptômes survenus depuis le début de l'année et les symptômes existants au moment du questionnaire, selon que le diagnostic de Covid-19 avait été confirmé ou non par un médecin.

La réponse de 27 715 personnes aux trois questionnaires représente un suivi longitudinal de près de cinq mois. 26 309 personnes étaient séronégatives pour le SARS-CoV-2, et 1 406 personnes étaient séropositives (par test sérologique effectué par auto prélèvement sanguin recueilli sur papier buvard), dont un peu plus d'un tiers avaient eu des signes cliniques de Covid-19. Parmi les personnes séronégatives, environ un quart avait décrit des signes observés au cours du Covid-19. Dans chacun de ces deux groupes ont été identifiées les personnes qui rapportaient au moins un critère définissant un Covid-19 selon l'ECDC. Durant l'année, 62 % des personnes séropositives rapportant au moins des critères ECDC signalaient avoir eu de la fièvre, *versus* 53 % des personnes séronégatives ne rapportant pas au moins un critère diagnostique ECDC.

Au moins un des symptômes durant l'année écoulée était signalé au moment du 3^{ème} questionnaire par 69 % des participants séronégatifs et n'ayant pas rapporté de symptômes ECDC pendant la première vague de l'épidémie. Ces symptômes fréquemment rapportés sont donc aspécifiques. Les participants qui ont rapporté des symptômes au premier questionnaire, quelle que soit le résultat de leur sérologie, relatent plus souvent des symptômes au troisième questionnaire que ceux qui n'en signalaient pas au moment des deux premières périodes de questionnaires.

Le risque de rapporter des symptômes au moment de l'étude du 3^{ème} questionnaire a été comparé dans plusieurs sous-groupes de participants :

- avec confirmation sérologique de Covid-19 ;
- avec symptômes ECDC, sans confirmation sérologique de Covid-19 ;
- avec confirmation sérologique de Covid-19, sans apparition de symptômes ECDC ;
- sans confirmation sérologique de Covid-19 ni symptômes ECDC au moment de la première vague.

Après ajustement sur l'âge, le sexe et les comorbidités, le risque de plaintes pour persistance de symptômes à trois mois apparaît deux fois plus élevé chez les personnes dont la Covid-19 a été authentifiée, et 1,68 fois plus élevé chez les personnes présentant des symptômes ECDC, sans documentation du diagnostic de Covid-19 que chez les personnes sans symptômes et avec sérologie négative.

En conclusion, les données montrent que quand des symptômes sont apparus à un moment donné dans l'année, il est plus probable qu'ils apparaissent à nouveau plus tard, indépendamment de la confirmation diagnostique de Covid-19. Parmi les participants avec sérologie SARS-CoV-2 négative et ayant des symptômes ECDC, certains ont rapporté des symptômes prolongés lors du 3^{ème} questionnaire. Les résultats de sérologie n'étaient pas communiqués aux participants.

Un quatrième questionnaire a été envoyé aux participants en décembre 2020- janvier 2021. : « Avez-vous des symptômes qui persistent depuis plus de huit semaines ? » Les données montrent que 26 % de la population présentait à ce moment-là au moins un symptôme persistant depuis au moins huit semaines, et que cette proportion était de 32 % chez les personnes séropositives pour le SARS-CoV-2 ; mais la confrontation avec la présence de symptômes aux précédents questionnaires n'a pas été faite. Les patterns de symptômes étaient très différents et plus fréquents chez les personnes séropositives (résultat NON ajusté sur l'âge, le sexe ou les comorbidités) :

- Une toux de plus de deux mois était trois fois plus souvent notée ;
- Les difficultés respiratoires étaient six fois plus fréquentes ;
- Les douleurs thoraciques étaient quatre fois plus fréquentes ;
- Les palpitations ont été rapportées trois fois plus souvent ;
- L'anosmie était quinze fois plus fréquemment rapportée.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de participants avec ou sans antécédent de covid-19 (selon le résultat de la sérologie SARS-CoV-2) pour la fréquence des myalgies et des arthralgies et pour celle des troubles du sommeil (10 % dans les deux groupes).

Une diarrhée était plus fréquemment rapportée par les participants sans antécédent de Covid-19.

Parmi les patients infectés par SARS-Cov-2 au cours de la première vague, 20 % déclaraient souffrir de symptômes persistants (la plupart mono-symptomatiques) aux mois de décembre et de janvier, soit 8 mois après.

Les résultats préliminaires de ces analyses non encore publiés présentent des limites : certaines personnes ont pu être atteintes de Covid-19 sans qu'il y ait de trace sérologique. Par ailleurs, les symptômes post-viraux peuvent être liés à d'autres virus. Enfin, des personnes indemnes d'infection ont peut-être eu des manifestations somatiques liées au stress. Le traumatisme a été mondial, et l'aspect psychologique doit être pris en compte.

Lors de la plupart des auditions les médecins et les chercheurs auditionnés ont insisté sur la nécessité de mieux caractériser les agrégats de symptômes, de distinguer les tableaux pouvant être objectivables et rattachés à des physio-pathogénies connues, et d'autres circonstances moins bien définies. La parole des personnes souffrantes doit être recueillie pour permettre d'identifier des sous-groupes homogènes pouvant être la cible d'interventions

Avis produit par le HCSP

Le 16 mai 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr