

Impact du Covid sur nos patients:

Que deviennent les patients Covid long ?

Pour : Pr Bouchra Lamia

Service de Pneumologie, Unité de Recherche 3830

Groupe Hospitalier du Havre

Faculté de médecine de Rouen, Université de Normandie

Bouchra.lamia@chu-rouen.fr

Bouchra.lamia@ch-havre.fr

- **Liens d'intérêt :**

- AstraZeneca, GSK, Chiesi, Novartis, Bayer, MSD,
- Bastide, SOS oxygène, Elivie, Elia medical
- Philips Ultrasons, Lowenstein

DEFINITION

- **Covid post aigu** : symptômes persistants et/ou complications tardives ou à long terme de l'infection par SARS-CoV-2
 - ✓ **Covid-19 symptomatique subaigu ou continu** jusqu'à 12 semaines à compter de l'épisode aigu initial
 - ✓ **Long Covid** : symptômes présents >12 semaines, non attribués à un autre diagnostic.
 - ✓ Les symptômes peuvent réapparaître, après récupération initiale d'un épisode aigu de COVID19, ou persister après la maladie initiale, fluctuer ou rechuter.
 - ✓ **440 millions de cas** confirmés de COVID-19 et **6 millions de décès** dans le monde

HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- ✓ Persistance du virus dans certains sites, reste discutée
- ✓ « Démasquage » de **comorbidités méconnues** avant l'infection
- ✓ Séquelles organiques modérées méconnues (fibrose, MTEV, myocardites ...)
- ✓ Dysautonomie par déconditionnement cardiocirculatoire
- ✓ **Inflammation de bas grade** prolongée et persistante : neuro-inflammation ++
- ✓ **Auto-immunité** et altération du **microbiote** induites par le SARS-CoV-2
- ✓ **Dysfonction mitochondriale** induisant une dérégulation immunitaire

Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?

TABLE 2 Symptoms during the infection of the whole sample and stratified for COVID-19 diagnosis

| | Whole sample (n=2113) | Hospitalised (n=121) | Nonhospitalised (confirmed COVID-19) (n=345) | Nonhospitalised (symptom-based COVID-19) (n=882) | Nonhospitalised (suspected COVID-19) (n=774) | p-value |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---|---|---|---------|
| Number of symptoms | 14.0 (1.0–17.0) | 14.0 (9.3–17.0) | 14.0 (1.0–30.0) | 14.0 (1.0–18.0) | 13.0 (10.0–17.0) | <0.001 |
| Symptoms | | | | | | |
| Fatigue | 2005 (94.9) | 104 (92.9) | 324 (93.9) | 847 (96.0) | 731 (94.4) | 0.226 |
| Dyspnoea | 1892 (89.5) | 100 (89.3) | 300 (87.0) | 827 (93.8) | 665 (86.9) | <0.001 |
| Headache | 1603 (76.0) | 80 (71.4) | 273 (79.1) | 682 (77.3) | 570 (73.6) | 0.097 |
| Chest tightness | 1588 (75.2) | 68 (60.7) | 248 (71.9) | 709 (80.4) | 563 (72.7) | <0.001 |
| Cough | 1438 (68.1) | 89 (79.5) | 235 (68.1) | 620 (70.3) | 494 (63.8) | 0.002 |
| Muscle pain | 1367 (64.7) | 60 (53.6) | 245 (71.0) | 578 (65.5) | 484 (62.5) | 0.003 |
| Sore throat | 1309 (61.9) | 49 (43.8) | 188 (54.5) | 544 (63.9) | 508 (65.6) | <0.001 |
| Increased body temp. (37.0–37.9°C) | 1293 (61.2) | 44 (39.3) | 189 (54.8) | 571 (64.7) | 489 (63.2) | <0.001 |
| Pain between shoulder blades | 1289 (61.0) | 53 (47.3) | 216 (62.6) | 584 (66.2) | 426 (55.3) | <0.001 |
| Pain/burning feeling in lungs | 1279 (60.5) | 53 (47.3) | 178 (51.6) | 587 (66.6) | 461 (59.6) | <0.001 |
| Heart palpitations | 1159 (54.9) | 44 (39.3) | 191 (55.4) | 521 (59.1) | 403 (52.1) | <0.001 |
| Increased resting heart rate | 1154 (54.6) | 58 (51.8) | 199 (57.7) | 519 (58.8) | 378 (48.8) | <0.001 |
| Dizziness | 1091 (51.6) | 46 (41.1) | 171 (49.6) | 490 (55.6) | 384 (49.6) | 0.006 |
| Nose cold | 928 (43.9) | 38 (33.9) | 169 (49.0) | 363 (41.2) | 358 (46.3) | 0.006 |
| Burning feeling in the trachea | 927 (43.9) | 37 (33.0) | 121 (35.1) | 428 (48.5) | 341 (44.1) | <0.001 |
| Fever (≥38.0°C) | 903 (42.7) | 94 (83.9) | 178 (51.6) | 380 (43.1) | 251 (32.4) | <0.001 |
| Agusia | 893 (42.3) | 73 (65.2) | 218 (63.2) | 350 (39.7) | 252 (32.6) | <0.001 |
| Diarrhoea | 889 (41.1) | 49 (43.8) | 150 (43.5) | 374 (42.4) | 296 (38.2) | 0.225 |
| Anosmia | 839 (39.7) | 67 (59.8) | 223 (64.6) | 308 (34.9) | 241 (31.1) | <0.001 |
| Joint pain | 808 (38.2) | 37 (33.0) | 151 (43.8) | 340 (38.5) | 280 (36.2) | 0.066 |
| Nausea | 772 (36.5) | 51 (45.5) | 124 (35.9) | 341 (38.7) | 256 (33.1) | 0.021 |
| Mucos | 764 (36.2) | 42 (37.5) | 107 (31.0) | 328 (37.2) | 287 (37.1) | 0.193 |
| Sneezing | 667 (31.6) | 27 (24.1) | 123 (35.7) | 274 (31.1) | 243 (31.4) | 0.129 |
| Hot flushes | 548 (25.9) | 18 (16.1) | 90 (26.1) | 224 (25.4) | 216 (27.9) | 0.061 |
| Eye problems | 542 (25.7) | 20 (17.9) | 76 (22.0) | 245 (27.8) | 201 (26.0) | 0.045 |
| Ear pain | 459 (21.7) | 12 (10.7) | 74 (21.4) | 210 (23.8) | 163 (21.1) | 0.015 |
| Sudden loss of body weight | 388 (18.4) | 42 (37.5) | 81 (23.5) | 165 (18.7) | 100 (12.9) | <0.001 |
| Vomiting | 191 (9.0) | 24 (21.4) | 41 (11.9) | 76 (8.6) | 50 (6.5) | <0.001 |
| Red spots on toes/ feet | 118 (5.6) | 9 (8.0) | 15 (4.3) | 50 (5.7) | 44 (5.7) | 0.512 |
| Others | 623 (29.5) | 19 (17.0) | 87 (25.2) | 294 (33.2) | 233 (30.1) | 0.002 |

Data are presented as n (%) or median (interquartile range), unless otherwise stated.

Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?

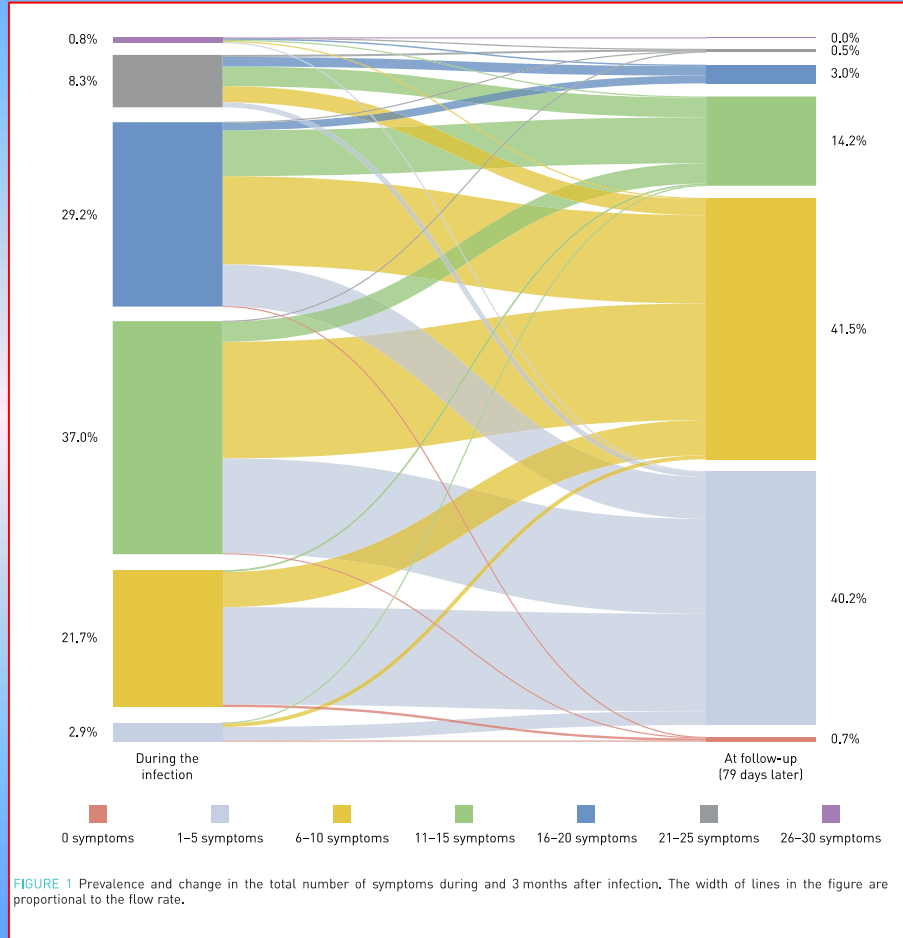


FIGURE 1 Prevalence and change in the total number of symptoms during and 3 months after infection. The width of lines in the figure are proportional to the flow rate.

Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?

Yvonne M.J. Goërtz^{1,2,3,9}, Maarten Van Herck^{1,2,3,4,9}, Jeannet M. Delbressine¹, Anouk W. Vaes¹, Roy Meys^{1,2,3}, Felipe V.C. Machado^{1,2,3}, Sarah Houben-Wilke¹, Chris Burtin⁴, Rein Posthuma^{1,2,3}, Frits M.E. Franssen^{1,2,3}, Nicole van Loon^{1,5}, Bita Hajian^{1,2,3}, Yvonne Spies⁶, Herman Vijlbrief⁶, Alex J. van 't Hul⁷, Daisy J.A. Janssen^{1,8} and Martijn A. Spruit^{1,2,3,4}

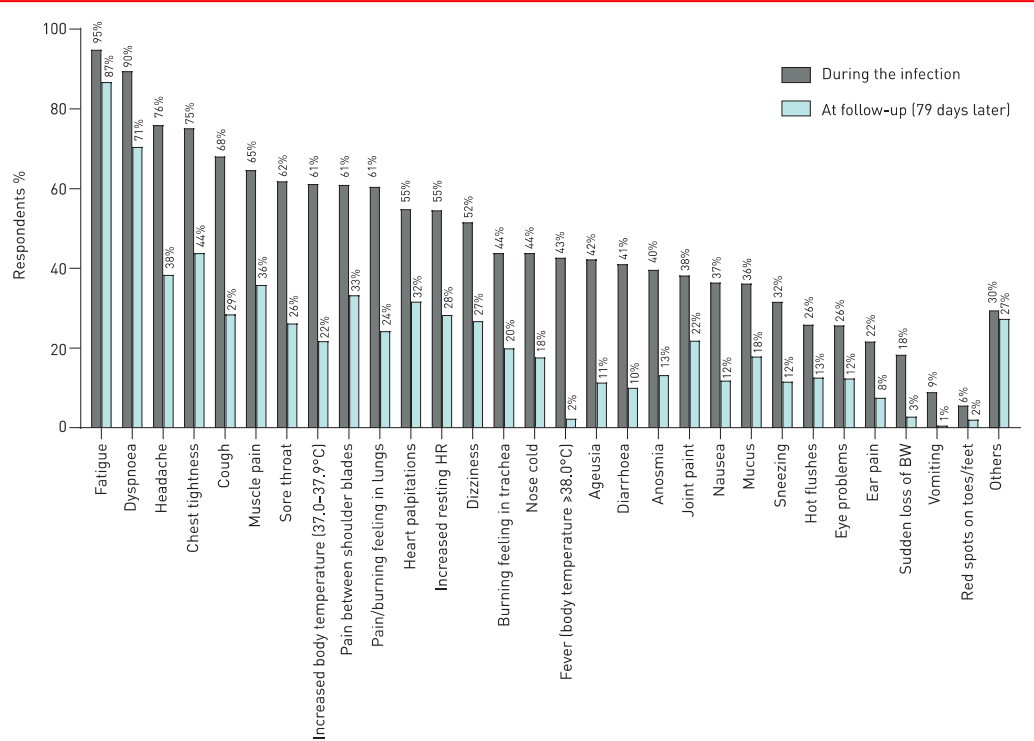


FIGURE 2 Prevalence of symptoms during the infection and at follow-up [79 days later]. BW: body weight; HR: heart rate.

Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection

Jennifer K. Logue, BS; Nicholas M. Franko, BS; Denise J. McCulloch, MD, MPH; Dylan McDonald, BA; Ariana Magedson, BS; Caitlin R. Wolf, BS; Helen Y. Chu, MD, MPH

Table. Demographic and Clinical Characteristics of the Study Cohort

| Characteristic | No. (%) | | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| | Total recovered individuals (n = 177) | Inpatients (n = 16) | Outpatients (n = 150) | Asymptomatic individuals (n = 11) | Healthy controls (n = 21) |
| Age, mean (SD), y | 48.0 (15.2) | 54 (15.1) | 46.3 (14.3) | 63.8 (18.8) | 50.8 (15.8) |
| Sex | | | | | |
| Women | 101 (57.1) | 8 (50.0) | 87 (58.0) | 6 (54.5) | 11 (52.4) |
| Men | 76 (42.9) | 8 (50.0) | 63 (42.0) | 5 (45.5) | 10 (47.6) |
| BMI, mean (SD) | 27.1 (5.8) | 28.7 (9.1) | 26.4 (6.6) | 26.3 (5.4) | 25.2 (7.1) |
| Race/ethnicity | | | | | |
| Non-Hispanic/Latino | | | | | |
| White | 135 (76.3) | 6 (37.5) | 121 (80.7) | 8 (72.7) | 16 (76.2) |
| Black | 3 (1.7) | 1 (6.2) | 2 (1.3) | 0 | 0 |
| Other ^a | 31 (17.5) | 8 (50.0) | 21 (14.0) | 2 (18.2) | 5 (23.8) |
| Hispanic/Latino | 7 (4.0) | 1 (6.2) | 5 (3.3) | 1 (9.1) | 0 |
| Missing | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| Influenza vaccination | 130 (73.4) | 12 (75.0) | 109 (72.7) | 9 (81.8) | 18 (85.7) |
| Comorbidities | | | | | |
| Hypertension | 23 (13.0) | 3 (18.8) | 18 (12.0) | 2 (18.2) | 0 |
| Diabetes | 9 (5.1) | 4 (25.0) | 4 (2.7) | 1 (9.1) | 1 (4.8) |
| Active smoking | 8 (4.5) | 0 | 7 (4.7) | 1 (9.1) | 1 (4.8) |
| Highest level of care accessed during acute illness | | | | | |
| None | 107 (60.5) | 0 | 96 (64.0) | 11 (100) | 21 (100) |
| Primary care | 37 (20.9) | 0 | 37 (24.7) | 0 | 0 |
| Urgent room or emergency department | 17 (9.6) | 0 | 17 (11.3) | 0 | 0 |
| Admitted to hospital or ICU | 16 (9.0) | 16 (100) | 0 | 0 | 0 |

Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection

Jennifer K. Logue, BS; Nicholas M. Franko, BS; Denise J. McCulloch, MD, MPH; Dylan McDonald, BA; Ariana Magedson, BS; Caitlin R. Wolf, BS; Helen Y. Chu, MD, MPH

Table. Demographic and Clinical Characteristics of the Study Cohort (continued)

| Characteristic | No. (%) | | | | |
|---|---------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| | Total recovered individuals (n = 177) | Inpatients (n = 16) | Outpatients (n = 150) | Asymptomatic individuals (n = 11) | Healthy controls (n = 21) |
| Post-COVID-19 follow-up characteristics | | | | | |
| Time after illness onset, median (SD), d ^b | 169 (39.5) | 179 (44.9) | 169 (37.1) | 139 (47.1) | 87 (31.3) |
| Persistent symptoms ^c | | | | | |
| 0 | 119 (67.2) | 10 (62.5) | 98 (65.3) | 11 (100.0) | 20 (95.2) |
| 1-2 | 29 (16.4) | 2 (12.5) | 28 (18.7) | 0 | 0 |
| ≥3 | 24 (13.6) | 3 (18.8) | 21 (14.0) | 0 | 1 (4.8) |
| Missing | 7 (4.0) | 1 (6.3) | 3 (2.0) | 0 | 0 |
| Worsened quality of life ^d | 53 (29.9) | 7 (43.8) | 44 (29.3) | 2 (18.2) | 2 (9.5) |

IMPORTANCE DU LONG COVID

- ✓ Symptômes persistants chez **plus de 20 %** des patients **après 5 semaines** et chez **plus de 10 %** des patients **après 3 mois**
- ✓ **Environ un patient sur 10** testé positif pour la COVID-19 pourrait présenter des symptômes pendant une période de **12 semaines ou plus**
- ✓ **Environ un tiers** n'avaient pas retrouvé leur état de santé habituel lorsqu'on les interrogeait **3 à 6 semaines** après le diagnostic
- ✓ **30 %** des patients atteints de COVID-19 présentaient des symptômes persistants **au bout de neuf mois**, la majorité n'avaient pas été hospitalisés et avaient présenté une forme légère de la maladie

Dans la littérature

- 2100 études identifiées, 57 études avec 250 351 survivants de COVID-19
- >50% des survivants du COVID-19 ont rapporté des symptômes 6 mois après la guérison.
- **Symptômes** : déficit de la mobilité fonctionnelle, anomalies pulmonaires et troubles de santé mentale.
- Pathologie invalidante, risque de dépassement des capacités sanitaires essentiellement dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

SYMPTÔMES LES PLUS COURANTS DU POST-COVID-19

- ✓ Fatigue majeure
- ✓ Dyspnée, toux, douleurs thoraciques, essoufflement, palpitations
- ✓ Troubles de la concentration et de mémoire,
- ✓ Céphalées, paresthésies, troubles du sommeil, irritabilité, anxiété
- ✓ Troubles de l'odorat, du goût, acouphènes, vertiges
- ✓ Douleurs musculaires, tendineuses ou articulaires
- ✓ Douleurs abdominales, nausées, diarrhée, anorexie
- ✓ Prurit, urticaire, pseudo-engelures
- ✓ Fièvre, frissons

DIAGNOSTIC DU LONG COVID

3 critères diagnostiques :

1. **Un test RT-PCR, antigénique ou sérologique positif** au SARS-CoV-2 ou un scanner thoracique typique d'une présentation COVID-19 aiguë même en l'absence d'un test positif
2. La présence de symptômes **au-delà de 4 semaines** suivant le début des symptômes ou la phase aiguë de la maladie
3. **L'absence d'autres raisons** ou diagnostics pouvant expliquer les symptômes

Diagnostic différentiel

D'abord éliminer les diagnostics sans lien avec la Covid-19.

Puis rechercher :

1. **Les complications** de la phase aiguë de la Covid-19
2. **Les pathologies** pouvant survenir à la phase prolongée de la Covid-19 ;
3. **Les décompensations de comorbidités** sous-jacentes (thyroïdite, diabète, BPCO ...)

Complications et conséquences des formes sévères de la Covid-19

- ✓ **Pulmonaires** : Fibrose interstitielle, PID, Syndrome restrictif, MTEV, SHV
- ✓ **Cardiovasculaires** : SCA, insuffisance cardiaque, myocardite, péricardite, arythmie,
- ✓ **Neurologiques** : AVC, encéphalopathie, épilepsie, myélite, neuropathie/myopathie de réanimation, syndrome de Guillain-Barré ...
- ✓ **Troubles mentaux** : Stress post-traumatique, troubles anxieux, dépression
- ✓ **Dermatologiques** : nécrose des extrémités, éruptions cutanées, escarres
- ✓ **ORL** : Trouble de la déglutition, dysphonie, anosmie, dysgueusie
- ✓ **Autres** : Insuffisance rénale chronique ou aiguë, dysfonction hépatique, dénutrition, anorexie, déconditionnement à l'effort, troubles fonctionnels et/ou dysautonomiques

Prise en charge en soins primaires des patients présentant des symptômes prolongés > 4 semaines

Communication
Approche holistique

Évaluation clinique bio-psycho-sociale et fonctionnelle
Prise en compte des comorbidités

Éliminer

- les situations d'urgence : EP, IDM, myocardite, péricardite, arythmie, IC, déficit neuro, pneumonie sévère...

Rechercher

- les complications et conséquences des formes sévères de la Covid-19
- les diagnostics, syndromes et symptômes à rechercher au-delà de 4 semaines de symptômes
- une décompensation aiguë de comorbidités.

Modification de poids, FC et rythme,
TA et pouls assis/debout, SpO2
repos et effort, anxiété/dépression ?
Examen orienté par les symptômes
et aidé par des scores

Examens biologiques

Décision centrée personne
Objectifs et réévaluation partagés

Autogestion

**Prise en charge en soins primaires des patients
présentant des symptômes prolongés > 4 semaines**

**Traitement symptomatique ou
orienté par les diagnostics retenus**

Prise en charge multidisciplinaire

**Interventions simples et
disponibles dans les territoires**

Vie socio-familiale

Recours spécialisé multidisciplinaire

Retour vers l'état antérieur à la Covid-19

symptômes à rechercher au-delà de
4 semaines de symptômes

- une décompensation aiguë de
comorbidités.

**Décision centrée personne
Objectifs et réévaluation partagés**

Autogestion



SÉQUELLES PULMONAIRES DE COVID-19

SÉQUELLES PULMONAIRES DU COVID-19

- Manifestations rapportées chez jusqu'à **35% des survivants** :
 - ✓ *Dyspnée à l'effort, une physiologie pulmonaire restrictive,*
 - ✓ *Réduction de la capacité de diffusion, et séquelles fibreuses au scanner*
- **Importance d'identification précoce** chez les survivants de COVID-19
- Environ 5% des patients COVID-19 gardent des déficits radiologiques, physiologiques et fonctionnels persistants
- Possibilité de survenue chez les patients peu symptomatiques

SÉQUELLES PULMONAIRES DU COVID-19

Quelle démarche de dépistage et de suivi ?

Un deuxième suivi fonctionnel, de qualité de vie et radiographique est aussi proposé **à 6 mois**, à ces patients :

- ✓ Âgés de plus de 50 ans,
- ✓ Ayant des lésions fibreuses au TDM au premier suivi
- ✓ Ayant une dyspnée persistante à l'effort, une tachycardie, une notion d'hospitalisation prolongée (> 2 semaines) et des antécédents de ventilation mécanique non invasive et/ou invasive

*A, K. Boutou et al. Long COVID-19 Pulmonary Sequelae and Management Considerations, J. Pers. Med.. Aout 2021

SÉQUELLES PULMONAIRES DU COVID-19

Quelles options thérapeutiques?

Corticothérapie systémique :

- ✓ Leur utilisation est justifiée dans le sous-groupe de patients ayant des lésions TDM non fibreuses de pneumonie organisée (verre dépoli et opacités de consolidation).
- ✓ Efficacité prouvée dans la cohorte de Myall, K.J.* (traitement de 3 sem)
- ✓ La dose et la durée optimales de glucocorticoïdes pour la prise en charge des séquelles post-COVID-19 restent à déterminer.

*Myall, K.J et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. Ann. Am. Thorac. Soc. 2021

SÉQUELLES PULMONAIRES DU COVID-19

Quelles options thérapeutiques?

Corticothérapie systémique :

- Un ECR actuellement en cours avec deux bras de doses différentes de corticoïdes (40 mg avec une diminution progressive ou une dose stable de 10 mg de prednisolone par jour) pendant 6 semaines est et les résultats sont très attendus (NCT04657484).
- ✓ La dose et la durée optimales de glucocorticoïdes pour la prise en charge des séquelles post-COVID-19 restent à déterminer.

*Myall, K.J et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. Ann. Am. Thorac. Soc. 2021

SÉQUELLES PULMONAIRES DU COVID-19

Quels patients nécessitant une réadaptation?

- ✓ Tous les patients souffrant d'une limitation de l'activité physique, réduction de la qualité de vie souffrant de : essoufflement, fatigue, faiblesse les membres supérieurs et inférieurs et de stress post-traumatique
- ✓ La **priorité** devrait être donnée aux patients :
 - ✓ souffrant de plus de symptômes et de handicaps.
 - ✓ Ayant été admis à l'USI, en particulier ceux qui ont été intubés.
 - ✓ à ceux ayant nécessité des hauts débits d'oxygène
 - ✓ Et à ceux qui étaient plus âgés et avaient une hospitalisation prolongée.

CONCLUSION

- Le **syndrome long COVID-19** est multifactoriel d'étiologie incertaine englobant des séquelles multi-organes au-delà de la phase aigüe de l'infection
- Les mécanismes de transition vers le long COVID, l'histoire naturelle, l'évolution clinique et ses conséquences ne sont pas encore entièrement compris.
- Nécessité de plus preuves et de recherches pour une meilleure compréhension des causes et mécanismes de la maladie.
- Long COVID peut induire des handicaps fonctionnels