

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation des séquelles cliniques, fonctionnelles respiratoires et  
psychologiques des patients hospitalisés en Médecine Intensive et  
Réanimation pour un syndrome de détresse respiratoire aigüe à SARS-  
CoV-2**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2021 à 16h00  
au Pôle Formation  
par **Camille GUIZARD**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Mercedes JOURDAIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY**

**Monsieur le Professeur Regis MATRAN**

**Madame le Docteur Sophie SIX**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Laurent ROBRIQUET**

---

# **Avertissement**

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## ABBREVIATIONS

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COVID-19 : Maladie à Coronavirus 2019

CPT : Capacité pulmonaire totale

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

CV : Capacité vitale

DAD : Dommage alvéolaire diffus

DavO<sub>2</sub> : Différence artério veineuse en oxygène

DC : Débit cardiaque

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

ECG : Electrocardiogramme

ECMO : extracorporeal membrane oxygenation

EFR : Epreuve fonctionnelle respiratoire

EFX : Exploration fonctionnelle à l'exercice

ETT : Echographie transthoracique

FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée en oxygène

FC : Fréquence cardiaque

FR : Fréquence respiratoire

IGS II : Indice de gravité simplifiée II

IMC : indice de masse corporel

MET : Équivalent métabolique

MIR : Médecine intensive réanimation

mMRC : modified Medical Research Council

NETs : Neutrophil extracellular traps (pièges extracellulaires des neutrophiles)

PaO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en oxygène, PaO<sub>2</sub> pic pour pression partielle artérielle en oxygène au pic de l'effort

PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone, PaCO<sub>2</sub> pic pour Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone au pic de l'effort

PAO<sub>2</sub> : Pression alvéolaire en oxygène, PAO<sub>2</sub> pic pour pression alvéolaire en oxygène au pic de l'effort

PCR : Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne)

Pmax : Puissance maximale

PEP : Pression expiratoire positive

RER : Quotient respiratoire au niveau buccal

QR : Quotient respiratoire au niveau mitochondrial

SaO<sub>2</sub> : Saturation en oxygène

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (soit coronavirus 2 du syndrome respiratoire sévère)

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SF-36 : Medical Outcome Study Short Form 36

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SV : Seuil ventilatoire

TM6M : Test de marche de 6 minutes

VD : Espace mort

VE : Ventilation minute, VE max pour ventilation minute maximale

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

VES : Volume d'éjection systolique

VCO<sub>2</sub> : Production de dioxyde de carbone

VO<sub>2</sub> : Consommation en oxygène, VO<sub>2</sub> max pour consommation maximale en oxygène

VO<sub>2</sub> SV : Consommation en oxygène au seuil ventilatoire

VT : Volume courant

I. RESUME .....	1
II. INTRODUCTION.....	3
III. MATERIEL ET METHODE .....	6
1) Déroulement de l'étude.....	6
2) Séjour en MIR.....	6
3) Consultation de suivi à 6 mois. ....	8
a. Evaluation des séquelles respiratoires .....	8
b. Evaluation de l'adaptation à l'effort .....	9
c. Evaluation des séquelles psychologiques.....	12
4) Statistiques.....	12
IV. RÉSULTATS.....	14
1) Analyse de la population.....	14
2) Résultats du test mMRC.....	17
3) Résultats des EFR.....	18
4) Résultats du test de marche .....	18
5) Résultats des EFX.....	19
a) Analyse descriptive des résultats.....	19
b) Analyse univariée de la VO <sub>2</sub> en fonction des caractéristiques démographiques et du séjour en MIR.....	23
c) Analyse univariée de la VO <sub>2</sub> en fonction des atteintes fonctionnelles .....	25
d) Analyse multivariée .....	26
6) Résultat du score SF 36 .....	27
7) Résultat score HAD anxiété et dépression.....	29
V. DISCUSSION .....	30
VI. CONCLUSION.....	36
VII. ANNEXE .....	37
Annexe 1 : Score mMRC .....	37
Annexe 2 : EFR .....	38
Annexe 3 : EFX .....	38
a) Définitions, intérêt des EFX et adaptation cardio-respiratoire .....	38
b) Critères de maximalité des EFX .....	44
c) Echelle de BORG .....	45
d) Anomalie pendant les EFX (67).....	45
Annexe 4 : score SF-36 .....	48
Annexe 5 : score HAD .....	52
VIII. BIBLIOGRAPHIE.....	53

## I. RÉSUMÉ

### Rationnel de L'étude

Les patients les plus graves présentant un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) à SARS-CoV-2 bénéficient le plus souvent d'une intubation trachéale et de l'instauration d'une ventilation mécanique invasive (VM). Les données concernant les séquelles cliniques, fonctionnelles respiratoires et psychologiques à la sortie des services de Médecine Intensive et Réanimation (MIR) sont limitées. Le but de notre étude était d'évaluer les séquelles à six mois de la sortie des patients hospitalisés en médecine intensive et réanimation pour un SDRA à SARS-CoV-2.

### Patients et méthode

Les patients survivants à six mois de la sortie d'hospitalisation en MIR étaient évalués en consultation entre septembre 2020 et janvier 2021. Ils réalisaient des d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) de repos, un test de marche de 6 minutes, des explorations fonctionnelles à l'exercice (EFX) et des questionnaires évaluant la qualité de vie et les troubles anxio-dépressifs.

### Résultats

44 patients étaient inclus. L'âge médian était de 61 [49-66,5] ans et 34 (77,3%) patients étaient des hommes. La durée médiane de ventilation mécanique était de 11,5 [8,5-19,5] jours. Vingt-trois patients (54,8%) avaient bénéficié d'une rééducation. Les EFR étaient normales avec une médiane du volume expiratoire maximal par seconde à 98% [89,4-111,5], de capacité vitale à 97% [88-119], de capacité pulmonaire totale à 89% [83-104] et de diffusion de monoxyde de carbone à 74,9% [68-91]. La distance de marche médiane était de 450 [360-550] mètres chez les hommes et 427 [420-452] mètres chez les femmes. Concernant les EFX, la valeur médiane du rapport de consommation en oxygène ( $VO_2$ )

maximale par rapport à la valeur attendue était de 82,5% [69-91]. La  $VO_2$  était diminuée chez 52,3 % des patients. En analyse multivariée, la nécessité de rééducation était retrouvée comme un facteur de risque de diminution de la  $VO_2$  (odds ratio, 4,67; intervalle de confiance 95%, 1,01-21,65). Aucune anomalie cardiaque, respiratoire ou musculaire n'était associée à la diminution de la  $VO_2$ . Une altération de la qualité de vie dans sa composante physique était retrouvée ainsi que des troubles anxieux et dépressifs chez 34,1% et 19,5% des patients respectivement.

### Conclusion

Chez les survivants d'un SDRA à SARS-CoV-2 ayant bénéficiés d'une VM invasive, les EFR de repos étaient normales à 6 mois de la sortie d'hospitalisation. Une diminution de la  $VO_2$  était retrouvée chez 52,3% des patients. Une anxiété était présente chez 34,1% de patients et une dépression chez 19,5%.

## II. INTRODUCTION

Depuis la pandémie virale à coronavirus 2019 (COVID-19), de nombreux travaux scientifiques ont été publiés, permettant d'améliorer la compréhension de la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique. Il a été montré que le virus responsable, le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) pénètre les cellules exprimant le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 avec un tropisme préférentiel pour l'épithélium du rhinopharynx, du poumon et de l'endothélium vasculaire (1). Chez la plupart des patients une réponse immunitaire innée adaptée permettait une élimination virale et une évolution clinique favorable (2). Chez environ 5% des patients, l'évolution était défavorable sur le plan respiratoire. Sept à quatorze jours après le début des symptômes, une hospitalisation en Médecine intensive et Réanimation (MIR) pouvait être nécessaire (1). Une réponse immunitaire inadaptée participait à cette aggravation (3). Il était retrouvé une immunosuppression responsable d'une réplication virale prolongée et une production inappropriée de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et d'IL-6) (4–6).

Les différentes atteintes d'organes ont été caractérisées sur des autopsies (7,8). Les analyses anatomopathologiques pulmonaires des patients les plus graves permettaient de mettre en évidence des lésions de dommages alvéolaire diffus (DAD). Le DAD présentait les caractéristiques histologiques suivantes : un œdème pulmonaire interstitiel et intra-alvéolaire, une congestion capillaire, des dépôts de membranes hyalines, une desquamation des pneumocytes de type I et une hyperplasie de pneumocytes de type II. La pneumonie à SARS-CoV-2 était responsable, dans sa forme la plus sévère, d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire diffuse (9). Les analyses anatomopathologiques vasculaires retrouvaient des complications micro et macro-thrombotiques (10). Les troubles de la coagulation étaient secondaires à



une atteinte endothéliale virale, à la formation de pièges extracellulaires des neutrophiles (NETs) et à la réponse inflammatoire excessive.

Les données sur l'évolution de la maladie ont permis une adaptation des thérapeutiques axées sur l'instauration d'un traitement anti-inflammatoire par corticoïdes et d'une stratégie d'anticoagulation renforcée (11,12).

Les données concernant les séquelles pulmonaires de SDRA ont surtout été évaluées dans d'autres pathologies (bactériennes, virales ou autres). Dans ces cas, il a été décrit une diminution de la force musculaire, de la distance de marche sur six minutes et la persistance d'une dyspnée (13–17). Une diminution de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et un trouble ventilatoire restrictif ont été retrouvés lors d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) (13–17). Une fibrose interstitielle persistante pouvait être mise en évidence sur des scanners thoraciques (18,19). Par ailleurs, il a été montré une altération de la qualité de vie principalement dans sa composante physique (20).

Pour le suivi au long cours des pneumonies à SARS-CoV-2, les études comprenaient principalement des patients n'ayant pas été hospitalisés en MIR et présentant une forme modérée de la maladie. Le délai d'évaluation après la sortie d'hospitalisation était variable, entre un à plusieurs mois. Les patients ayant une gravité initiale modérée présentaient une dyspnée persistante et une diminution de la distance de marche (21–25). Des lésions en verre dépoli, des réticulations, des dilatations des bronches et de la fibrose étaient visibles au scanner pulmonaire (21–23). Une diminution de la DLCO était l'anomalie la plus retrouvée aux EFR et une diminution de la consommation en oxygène ( $VO_2$ ) était observée chez certains patients lors d'explorations fonctionnelles à l'exercice (EFX) (25–33). Enfin, des altérations de la qualité de vie pouvaient être retrouvées (22, 24, 25).

L'objectif de notre étude était d'évaluer, à 6 mois de la sortie d'hospitalisation, les séquelles cliniques, fonctionnelles respiratoire au repos et à l'effort et les séquelles psychologiques des patients hospitalisés en MIR pour un SDRA à SARS-CoV-2 et ayant nécessité l'instauration d'une ventilation mécanique invasive.

### III. MATERIEL ET METHODE

#### 1) Déroulement de l'étude

Une analyse descriptive des données issues d'une cohorte monocentrique de patients pris en charge en MIR pour un SDRA à SARS-CoV-2 et ayant nécessité un support ventilatoire invasif a été réalisée.

Les patients hospitalisés en MIR au centre hospitalier universitaire de Lille entre février et août 2020 ont été convoqués en consultation de suivi entre septembre 2020 et Janvier 2021. Les examens étaient effectués en hôpital de jour dans le service des EFR. Les consultations externes étaient effectuées six mois après la sortie des patients de l'hospitalisation en MIR et réalisées par les médecins réanimateurs. Cette étude non interventionnelle a été conduite selon les principes de la Déclaration d'Helsinki. Il s'agissait d'une étude interne, réalisée dans le cadre du soin courant par les médecins en charge des patients. Aucune nouvelle information individuelle n'était nécessaire. Une déclaration informatique de traitement des données était réalisée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Les patients âgés de plus de 18 ans pris en charge en MIR pour un SDRA à SARS-CoV-2 et ayant nécessité l'instauration d'une ventilation mécanique invasive étaient éligibles. Les patients ayant accepté de bénéficier d'une consultation de suivi à six mois ont été inclus. Les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, des EFR et des EFX étaient collectées dans un dossier électronique de façon standardisée.

#### 2) Séjour en MIR

Les patients étaient pris en charge pour un SDRA à SARS-CoV-2 avec nécessité d'instauration d'une ventilation mécanique invasive dès l'admission ou au cours de leur hospitalisation en MIR. Ils étaient admis ou transférés pour une hypoxémie définie par une

saturation en oxygène inférieure à 92% ( $\text{SaO}_2 < 92\%$ ) ou une pression partielle en oxygène inférieure à 75 mmHg ( $\text{PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$ ) en air ambiant associée ou non à une dyspnée sévère (limitant la parole) ou une polypnée (fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minutes) ou des signes cliniques de détresse respiratoire aiguë.

Le diagnostic de SDRA était porté selon les critères de Berlin (34) :

- Une hypoxémie aiguë avec un ratio de la pression partielle artérielle en oxygène ( $\text{PaO}_2$ ) et de la fraction inspirée en oxygène ( $\text{FiO}_2$ ) inférieure à 300 mmHg ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ) sous ventilation mécanique avec une pression expiratoire positive (PEP) d'au moins 5 cmH<sub>2</sub>O
- L'apparition de celle-ci dans un délai d'une semaine après le début de l'atteinte pulmonaire ou extra-pulmonaire
- La présence d'infiltrats radiologiques bilatéraux non complètement expliqués par des épanchements pleuraux, un collapsus pulmonaire ou lobaire, ou des nodules
- Une insuffisance respiratoire non entièrement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne pulmonaire.

Le SDRA était qualifié de léger, modéré ou sévère en cas de rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  inférieur à 300, 200 et 100 mmHg respectivement. Le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 était établi après analyse de prélèvements naso-pharyngés et/ou trachéaux par réaction de polymérisation en chaîne (PCR pour Polymerase Chain Reaction) dont la réalisation et l'interprétation étaient laissées à la discrétion du laboratoire de microbiologie.

La sévérité des patients à la prise en charge initiale était évaluée par le score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) et l'indice de gravité simplifiée II (IGS II). Lorsque les patients n'étaient pas sous ventilation mécanique à l'admission, les modalités

de support ventilatoire étaient laissées à la discrétion du clinicien tout comme les critères devant conduire à la réalisation d'une intubation oro-trachéale. Les traitements par corticoïdes et antiviraux étaient standardisés selon un protocole de service établi en fonction des données disponibles de la littérature. L'instauration d'une antibiothérapie à la phase initiale ou en cours d'hospitalisation était laissée à l'appréciation des médecins en charge du patient, tout comme l'initiation de techniques de suppléance d'organes. Les modalités de sevrage ventilatoire au cours de l'hospitalisation et la mise en place d'un programme rééducation au décours de celle-ci étaient évaluées au cas par cas par les médecins en charge des patients.

### 3) Consultation de suivi à 6 mois.

#### a. Evaluation des séquelles respiratoires

La dyspnée était évaluée à l'aide du questionnaire modified Medical Research Council (mMRC) permettant d'apprécier le handicap respiratoire et l'incapacité fonctionnelle associés (35). Ce questionnaire de 5 items est présenté en annexe 1.

En accord avec les données de la littérature, la capacité respiratoire des patients était évaluée par des EFR de repos (36). Les paramètres évalués étaient :

- Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) : volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée
- La capacité vitale (CV) : volume d'air contenu entre une inspiration et une expiration maximale
- La capacité pulmonaire totale (CPT) : volume d'air maximal après une inspiration forcée
- La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) : volume d'air après expiration passive

- La DLCO : mesure de la capacité de transfert des gaz des alvéoles jusqu'aux hématies à travers l'épithélium alvéolaire et l'endothélium des capillaires

Les paramètres suivants étaient définis, par rapport au seuil de valeurs théoriques (en dehors du rapport de Tiffeneau) :

- Un trouble ventilatoire obstructif lorsque le rapport (VEMS/CVF) était inférieur à 70%
- Une distension pulmonaire lorsque la CRF était supérieure à 130%
- Un trouble ventilatoire restrictif lorsque la CPT était inférieure à 80%
- Une anomalie de transfert alvéolo-capillaire lorsque la DLCO était inférieure à 70%

Les données d'interprétation des EFR sont détaillées en annexe 2.

#### b. Evaluation de l'adaptation à l'effort

L'adaptation cardiorespiratoire et neuro-musculaire à l'effort était évaluée par un test de marche de 6 minutes et des épreuves fonctionnelles à l'exercice.

#### Le test de marche de 6 minutes

Le test permettait l'évaluation de la capacité fonctionnelle d'exercice à un niveau sous-maximal (37). Conformément aux modalités de réalisation rapportées dans la littérature, les patients marchaient la plus grande distance possible dans un couloir en effectuant des allers retours pendant 6 minutes. Les résultats étaient comparés aux valeurs attendues dans la population calculée de la façon suivante (38) :

Pour un homme =  $[7,57 \times \text{taille (cm)}] - [1,76 \times \text{poids (kg)}] - [5,02 \times \text{âge (ans)}] - 309$

Pour une femme =  $[2,11 \times \text{taille (cm)}] - [2,29 \times \text{poids (kg)}] - [5,78 \times \text{âge (ans)}] + 667$

La limite inférieure de normalité était définie ainsi :

Pour un homme = distance théorique normale – 153 mètres

Pour une femme = distance théorique normale – 139 mètres

### Explorations fonctionnelles à l'exercice

L'EFX permettait l'évaluation de l'adaptation à un effort maximal. Les EFX étaient réalisées selon les recommandations de l'European Respiratory review sur un vélo ergométrique. Une mesure de la consommation en oxygène maximale ( $VO_2$  max) en condition aérobie pendant un effort à puissance maximale ( $P_{max}$ ) était réalisée (39). Après une phase d'étalonnage, l'effort durait environ 10 minutes. La puissance était adaptée par le clinicien en fonction des patients selon un protocole de rampe de 5 à 15 watts par minute. Le recueil de la  $VO_2$ , de la production de dioxyde de carbone ( $VCO_2$ ) et du volume de gaz expiré par minute (VE) était réalisé par l'intermédiaire d'un masque facial dédié. Une mesure continue de la saturation en oxygène, de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque (FC) et du tracé électrocardiographique (ECG) au cours de l'épreuve était réalisée. L'EFX se terminait par une phase de récupération de 2 à 3 minutes. La dyspnée et l'effort musculaire des membres inférieurs étaient évalués par l'échelle de BORG (détaillée en annexe 3). Un gaz du sang était réalisé au début et au pic de l'effort.

Selon les recommandations issues de la littérature, l'épreuve d'effort était suspendue en cas d'augmentation de la pression artérielle systolique ou diastolique au-delà de 250 mmHg et de 120 mmHg respectivement, en cas de chute de la pression artérielle systolique de plus de 20 mmHg par rapport à la valeur la plus élevée ou en cas de survenue d'anomalie électrocardiographique. Les données d'interprétation des EFX sont présentées en annexe 3.

En accord avec les données de l'European respiratory review, les critères de maximalité étaient recherchés (annexe 3) (39). Les anomalies suivantes étaient recueillies en fonction des données de la littérature (40–42) :

- Une altération de la consommation en oxygène lorsque la  $VO_2$  max était inférieure ou égale à 84% de la valeur théorique maximale selon les normes de Wasserman (43)
- Une hyperventilation : ratio ventilation minute et de la  $VO_2 > 40$  ( $VE/VO_2 > 40$ )
- Une anomalie de la réserve respiratoire :  $100 - VE_{max} / VE_{max} \text{ théorique} < 15\%$
- Une anomalie de fréquence respiratoire (FR) : nombre de cycles respiratoires  $> 45$  cycles par minute
- Une hypoventilation alvéolaire :  $PaCO_2 \text{ pic} > PaCO_2 \text{ repos}$  ( $PaCO_2$  pour pression partielle artérielle en  $CO_2$ )
- Une élévation du gradient alvéolo artériel en oxygène :  $PAO_2 \text{ pic} - PaO_2 \text{ pic} > \text{valeur seuil}$  soit  $\frac{1}{3}$  de l'âge du patient -  $2 + (5,5 \times VO_2 \text{ max (en } LO_2/\text{min}))$  ( $PAO_2$  pour pression alvéolaire en oxygène)
- Une augmentation de l'espace mort :  $VD/VT$  au pic  $\geq VD/VT$  au repos ( $VD$  pour espace mort, volume d'air inhalé ne participant pas aux échanges gazeux et  $VT$  pour volume courant, volume d'air à l'inspiration)
- Une anomalie de la FC :  $FC < 80\%$  de la fréquence maximale théorique
- Une anomalie de la pression artérielle : systolique  $> 250$  mmHg ou diastolique  $> 120$  mmHg
- Une anomalie de pente de variation de la  $VO_2$  en fonction de la puissance :  $\Delta VO_2 / \Delta \text{Watt} = 10,2 \pm 2$  mL/min/wat ( $\Delta VO_2$  pour variation de la  $VO_2$  et  $\Delta \text{Watt}$  pour variation de puissance)
- Une anomalie du pouls en oxygène :  $VO_2 \text{ max} / FC$  au pic  $< 80\%$  de la valeur attendue
- Un seuil ventilatoire (SV) abaissé :  $VO_2 \text{ SV} / VO_2 \text{ max attendue} < 40\%$ ,  $VO_2 \text{ SV}$  pour consommation en oxygène au seuil ventilatoire (zone de rupture de linéarité entre la consommation en oxygène et le débit ventilatoire)



En fonction de ces données, la diminution de  $VO_2$  max était caractérisée selon quatre atteintes fonctionnelles :

- Un déconditionnement à l'effort en cas de seuil ventilatoire abaissé
- Un trouble ventilatoire en cas d'hyperventilation
- Une anomalie des échanges gazeux en cas d'élévation du gradient alvéolo artériel
- Une anomalie cardiaque en cas de diminution du pouls en oxygène

Ces données interprétatives sont présentées en annexe 3.

#### c. Evaluation des séquelles psychologiques

L'évaluation des séquelles psychologiques était basée sur la recherche d'une altération de la qualité de vie et la présence d'un trouble anxio-dépressif.

En accord avec les données de la littérature, l'évaluation de la qualité de vie dans les suites du séjour en MIR reposait sur la réalisation du score SF-36 (44). Son interprétation était réalisée en fonction des valeurs attendues dans la population générale (45–47). Le questionnaire ainsi que les différents champs évalués sont présentés en annexe 4.

L'évaluation de l'anxiété et de la dépression était réalisée à l'aide de l'échelle Anxiety and Depression scale (HAD) conformément aux données de la littérature (48). Un score supérieur à 8 pour l'anxiété ou la dépression était considéré comme anormal. Le questionnaire est présenté en annexe 5.

#### 4) Statistiques

Les variables qualitatives étaient décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives étaient décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions était vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La recherche des facteurs de risque d'un pic de  $VO_2$  inférieur ou égal à 84% de la valeur attendue était réalisée par un modèle de régression logistique. Les facteurs associés au

seuil de 0,10 en analyses univariées étaient introduits dans un modèle de régression logistique multivariée. La recherche des facteurs cliniques pouvant expliquer un pic de  $VO_2$  inférieur ou égal à 84% de la valeur attendue était réalisée par les mêmes modèles que ceux décrits précédemment. L'échelle mMRC et le test de marche étaient comparés entre les patients ayant un pic de  $VO_2$  inférieur ou égal à 84% de la valeur attendue et ceux ayant un pic supérieur à 84% de la valeur attendue ainsi qu'entre les patients ayant une DLCO inférieur à 70% de la valeur attendue et ceux ayant une DLCO supérieur ou égal à 70 de la valeur attendue à l'aide du test de Mann-Whitney. Le niveau de significativité était fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

#### IV. RÉSULTATS

##### 1) Analyse de la population

Entre février et août 2020, deux cent soixante-trois patients étaient hospitalisés pour une pneumonie à SARS-CoV-2. Cent quarante-neuf étaient mis sous ventilation mécanique invasive pour une SDRA et cent cinq sortaient vivant de MIR. Parmi ces patients, cinquante-trois étaient convoqués entre septembre 2020 et janvier 2021. Tous les patients sortant de MIR n'étaient pas convoqué en raison de la capacité d'accueil limitée de l'hôpital de jour. Parmi les patients convoqués quarante-quatre se présentaient en consultation. Les caractéristiques démographiques des patients et les données du séjour en MIR étaient présentées dans le tableau 1. Il s'agissait principalement d'hommes, l'âge médian était de 61 [49-66,5] ans et les principaux antécédents étaient représentés par une obésité modérée, un diabète et une hypertension artérielle. L'ensemble de la population présentait dès l'admission ou au cours de son hospitalisation les critères de SDRA associés à une PCR SARS-CoV-2 positive. Le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  médian à l'admission était de 120 [90-200] mmHg, la durée médiane de ventilation mécanique était de 11,5 [8,5-19,5] jours et le recours à la curarisation et au décubitus ventral concernait respectivement 68,2 et 60,5% des patients. La gravité de l'atteinte pulmonaire nécessitait une assistance par oxygénation extracorporelle type extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) chez 11,5% des patients. Une antibiothérapie était initiée chez tous les patients et 65,9% d'entre eux recevaient un traitement par corticoïdes. L'instauration de l'oxygénothérapie nasale à haut débit et de la ventilation non invasive dans les jours précédents le recours à l'intubation trachéale ou dans les suites du sevrage concernait 36,4% des patients. A la sortie d'hospitalisation, la moitié des patients bénéficiait de rééducation fonctionnelle avant le retour au domicile.

Certaines données n'étaient pas retrouvées à savoir le  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , la rééducation et le décubitus ventral pour respectivement deux, deux et un patients.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et données des patients en MIR.	
	n = 44
Age (années) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeur médiane</li> <li>• Ecart interquartile</li> </ul>	61 49 - 66,5
Sexe masculin - n%	34 (77,3)
IMC <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeur médiane</li> <li>• Ecart interquartile</li> </ul>	30,4 26 – 37,5
Score SOFA <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeur médiane</li> <li>• Ecart interquartile</li> </ul>	6 4 - 8
Score IGS2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeur médiane</li> <li>• Ecart interquartile</li> </ul>	45 32 - 59
Comorbidités <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTA - n%</li> <li>• Diabète - n%</li> <li>• Insuffisance rénale chronique - n%</li> <li>• Maladie hépatique - n%</li> <li>• Cardiopathie ischémique - n%</li> <li>• BPCO - n%</li> <li>• Asthme - n%</li> </ul>	19 (43,2) 11 (25) 1 (2,3) 0 2(4,5) 0 2(4,5)
PCR positive à SARS-CoV 2 - n%	44 (100)
Durée de séjour en MIR (jours) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeur médiane</li> <li>• Ecart interquartile</li> </ul>	16,5 12,5 – 25,5
Ventilation mécanique - n%	44 (100)
Nombre de jours de ventilation mécanique <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeur médiane</li> </ul>	11,5

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecart interquartile</li> </ul>	8,5 – 19,5
Oxygénothérapie nasale à haut débit - n%	16 (36,4)
Ventilation non invasive - n%	16 (36,4)
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> à l'admission <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeur médiane</li> <li>• Ecart interquartile</li> </ul>	120 90 - 200
Décubitus ventral - n% Nombre de séance de décubitus ventral <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeur médiane</li> <li>• Ecart interquartile</li> </ul>	26 (60,5) 2 1 - 3
Curarisation - n%	30 (68,2)
Monoxyde d'azote - n%	8 (18,2)
ECMO - n%	5 (11,4)
Trachéotomie - n%	4 (9,1)
Corticothérapie - n%	29 (65,9)
Antibiothérapie - n%	44 (100)
Antiviraux - n% <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydroxychloroquine - n%</li> <li>• Lopinavir - n%</li> <li>• Remdesevir - n%</li> </ul>	22 (50) 5 (11,4) 13 (29,5) 4 (9,1)
Utilisation d'amines vasopressives <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noradrénaline – n%</li> <li>• Dobutamine – n%</li> </ul>	33 (75) 3 (6,8)
Epuration extra-rénale – n%	3 (6,8)
Rééducation – n%	23 (54,8)

Intervalle de temps entre la sortie de MIR et la consultation (mois) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeur médiane</li> <li>• Ecart interquartile</li> </ul>	6 6 - 7
--	------------

## 2) Résultats du test mMRC

Les résultats du test mMRC étaient présentés dans le diagramme 1. 52% des patients présentaient une dyspnée dont 31% pour une marche rapide, 14% pour une marche sur terrain plat, 5% après cent mètres et 2% pour s'habiller ou sortir de leur domicile. Les données concernant deux patients étaient manquantes.

L'élévation du score mMRC était significativement associée à une altération de la  $VO_2$  ( $p = 0,009$ ). Aucune association avec les résultats des EFR n'était mise en évidence ( $p = 0,78$ )

8

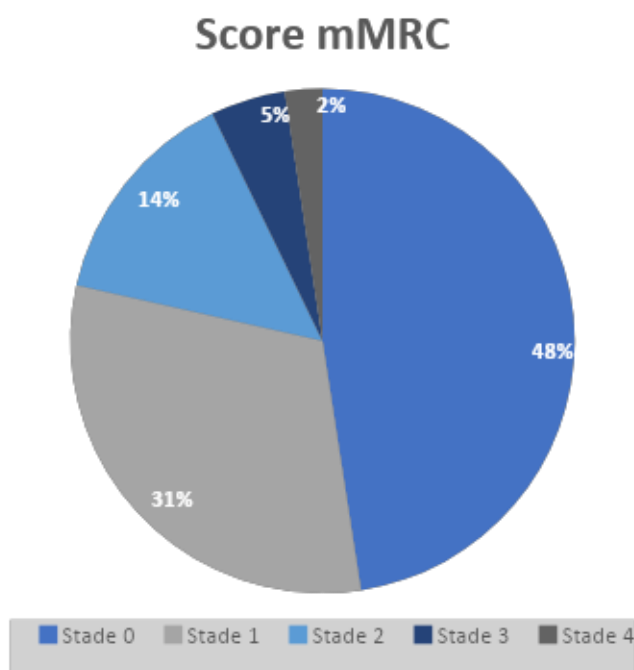


Diagramme 1 : Résultats test mMRC

### 3) Résultats des EFR

Les EFR étaient réalisés avec succès chez l'ensemble des patients sauf chez un pour lequel les valeurs de DLCO, CVF, CRF et CPT étaient manquantes. L'analyse selon les seuils de normalité retrouvait une DLCO abaissée chez quatorze patients (32,5%), un trouble obstructif chez six patients (13,6%), un trouble restrictif chez sept patients (16,2%) et une distension pulmonaire chez 3 patients (7%). Les résultats étaient présentés dans le tableau 2.

La recherche d'une association entre les résultats des EFR et une diminution de la VO<sub>2</sub> était réalisée en analyse univariée. Seule l'altération de la DLCO était suffisamment fréquente pour être analysée et aucune association n'était retrouvée ( $p = 0,58$ ).

CPT	89 [83 – 104]
VEMS	98 [89,4 – 111,5]
CVF	97 [88 – 119]
VEMS/CVF	81 [76 – 84]
DLCO	74,9 [68 – 91]
CRF	84,5 [73 – 97]

### 4) Résultats du test de marche

Le test de marche de six minutes était réalisé chez trente-sept patients (84,1%) dont vingt-neuf hommes (78,3%) et huit femmes (21,7%). Une difficulté à la marche rapide était

la principale raison rencontrée empêchant la réalisation de ce test chez les sept patients restants (25,9%). Chez les hommes, la distance médiane parcourue était de 450 [360-550] mètres. Treize d'entre eux (35,1%) avaient une distance de marche abaissée par rapport à leur limite inférieure de normalité. La valeur médiane de la limite inférieure de normalité était de 429 [373-474] mètres. Chez les femmes, la distance médiane parcourue était de 427 [420-452] mètres, et aucune n'avait une distance de marche inférieure à la normale. Les résultats étaient présentés dans le diagramme 2.

Les résultats du test de marche étaient analysés en fonction des résultats des EFR (DLCO) et des EFX ( $VO_2$ ). Une association significative était retrouvée entre l'altération de la  $VO_2$  et une diminution de la distance parcourue au test de marche ( $p=0,02$ ). Aucune association entre diminution de la DLCO et anomalie au test de marche n'était retrouvée ( $p = 0,34$ ).

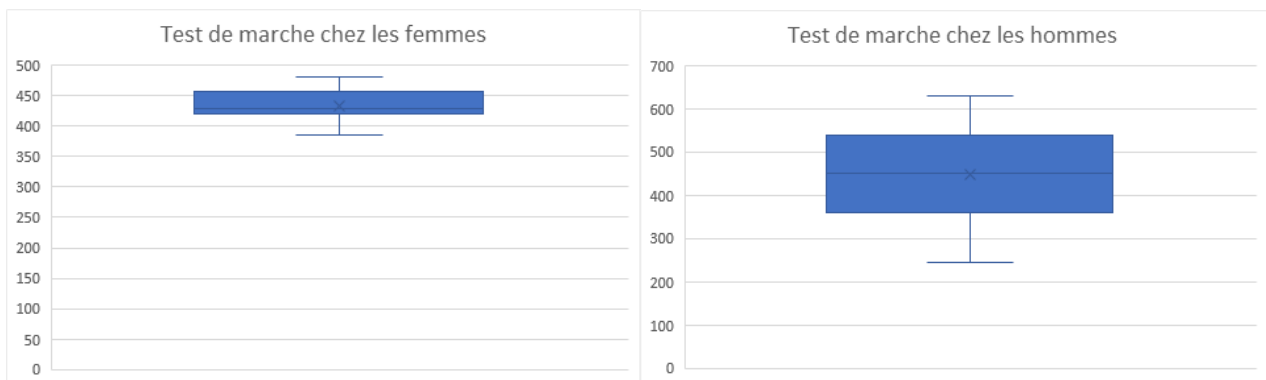


Diagramme 2 : Test de marche de 6 minutes (en mètres) selon le sexe, diagramme de boîte en Tukey

## 5) Résultats des EFX

### a) Analyse descriptive des résultats

Les EFX étaient conduites sans interruption pour l'ensemble des patients. Les critères de maximalité étaient retrouvés chez trente-neuf patients (88,6%). Le score de



BORG médian d'évaluation de la dyspnée et de la fatigabilité musculaire était égal à 4 [2-6] et 5 [4-6,5] respectivement. La valeur médiane de pente était normale à 9,5 mL/min/watt. La puissance maximale était de 103,5 watts pour une médiane de  $VO_2$  max /  $VO_2$  max théorique à 82,5%. Une altération de la  $VO_2$  était retrouvée chez 23 patients soit 52,3% de la population. L'équivalent métabolique (MET) à l'effort était de 5,1 [4,4 - 6,1]. L'analyse des seuils de normalité montrait une fréquence plus élevée de certains phénomènes : une hyperventilation était présente chez dix-neufs patients (42,3%), une hypoventilation alvéolaire chez seize patients (36,4%), une élévation de gradient alvéolo-artérielle et une diminution du pouls en oxygène chez quatorze d'entre eux (31,8%). Les analyses descriptives des EFX au pic de l'effort et en fonction des seuils de normalité sont présentées dans les tableaux 3 et 4 respectivement.

Tableau 3 : Résultats des EFX au pic de l'effort, valeurs médianes [Q1 – Q3]	
Echelle de BORG	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Musculaire</li> <li>• Respiratoire</li> </ul>	<p style="text-align: center;">5 [4 - 6,5]</p> <p style="text-align: center;">4 [2 - 6]</p>
$VO_2$ (mL/min)	1647 [1390 - 2090]
$VO_2$ max/ $VO_2$ max attendue (%)	82,5 [69 - 91]
$VO_2$ SV/ $VO_2$ max attendue (%)	58,6 [49,8 - 67]
Équivalent métabolique (MET)	5,1 [4,4 - 6,1]
Puissance (watts)	103,5 [82 - 151]
Puissance/puissance attendue (%)	70 [59 - 81]

<p>Paramètres ventilatoires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquence respiratoire (cycle par minute)</li> <li>• VE/VO<sub>2</sub></li> <li>• VE (L/min)</li> <li>• Réserve ventilatoire (%)</li> <li>• VD/VT (%)</li> <li>• Quotient respiratoire (RER)</li> </ul>	<p>36 [29,5 - 39,3]</p> <p>39,1 [34,9 - 45,5]</p> <p>68,7 [59,5 - 87,3]</p> <p>34 [23,5 - 46,5]</p> <p>33 [26 - 39]</p> <p>1,1 [1,1 - 1,2]</p>
<p>Echanges gazeux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Saturation au pic (%)</li> <li>• pH</li> <li>• PaO<sub>2</sub> (mmHg)</li> <li>• PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</li> <li>• Gradient alvéolo artériel en O<sub>2</sub> (mmHg)</li> <li>• PaCO<sub>2</sub> pic – PaCO<sub>2</sub> repos (mmHg)</li> </ul>	<p>97 [95 - 98]</p> <p>7,34 [7,3 - 7,36]</p> <p>89 [80,6 - 98]</p> <p>36,3 [33,8 - 38,5]</p> <p>22,4 [15 - 32,5]</p> <p>-0,8 [-2,8 - 0,9]</p>
<p>Adaptation cardiaque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FC (battements par minute)</li> <li>• FC/FC maximale théorique (%)</li> <li>• Pente (mL/min/watt)</li> <li>• Pouls en O<sub>2</sub></li> <li>• Pouls en O<sub>2</sub>/pouls en O<sub>2</sub> attendu (%)</li> </ul>	<p>151 [132,5 - 160]</p> <p>92,2 [85 - 98,8]</p> <p>9,5 [8,4 - 11,1]</p> <p>12,4 [9,4 - 14,7]</p> <p>92 [75,5 - 100,5]</p>
<p>Lactate (mmol/L)</p>	<p>7,9 [5,9 - 9,5]</p>

Tableau 4 : Résultats des EFX en fonction des seuils de normalité, valeurs en n (%)	
	n = 44
VO <sub>2</sub> max < 84% de VO <sub>2</sub> max théorique	23 (52,3)
Paramètres ventilatoires <ul style="list-style-type: none"> <li>● Réserve ventilatoire &lt; 15 %</li> <li>● VE/VO<sub>2</sub> &gt; 40</li> <li>● Fréquence respiratoire &gt; 45 cycles par minute</li> <li>● VD/VT pic &gt; VD/VT repos</li> <li>● PaCO<sub>2</sub> pic - paCO<sub>2</sub> repos &gt; 0 mmHg</li> </ul>	6 (13,6%) 19 (43,2%) 3 (6,8 %) 4 (9,5%) 16 (36,4%)
Paramètre évaluant les échanges gazeux <ul style="list-style-type: none"> <li>● Gradient alvéolo artériel pic &gt; valeur seuil</li> </ul>	14 (31,8%)
Valeurs évaluant l'adaptation cardiaque <ul style="list-style-type: none"> <li>● FC pic/FC max théorique &lt; 85%</li> <li>● Pouls en O<sub>2</sub> max/Pouls en O<sub>2</sub> max théorique &lt; 80%</li> <li>● PAS &gt; 240 mmHg</li> <li>● PAD &gt; 120 mmHg</li> </ul>	11 (25%) 14 (31,8%) 0 2 (4,8%)
Valeur évaluant le déconditionnement <ul style="list-style-type: none"> <li>● VO<sub>2</sub> SV/VO<sub>2</sub>max théorique &lt; 40%</li> </ul>	3 (6,8%)

b) Analyse univariée de la VO<sub>2</sub> en fonction des caractéristiques démographiques et du séjour en MIR

Une recherche des facteurs de risque de diminution de la VO<sub>2</sub> était réalisée en fonction des données démographiques et du séjour en MIR. Seuls les paramètres dont la fréquence était compatible avec une analyse en régression logistique étaient présentés.

Le recours à la rééducation en sortie d'hospitalisation était un facteur de risque d'une diminution de la VO<sub>2</sub> (odd ratio 6,14 [1,6 - 23,5], p=0,008). Il existait une tendance à la diminution de la VO<sub>2</sub> en cas de durée de séjour supérieure à quinze jours et de traitement par corticoïdes sans association statistiquement significative (p = 0,07 et p = 0,08, respectivement). Il n'existait pas d'association statistiquement significative entre une altération de la VO<sub>2</sub> et l'IMC ou les scores de gravité à l'admission (IGS II et SOFA). La recherche des facteurs de risque d'une VO<sub>2</sub> altérée en fonction des données démographiques et du séjour en MIR était présentée dans le tableau 5.

Concernant les patients ayant répondu aux critères de maximalité, une diminution de la VO<sub>2</sub> était retrouvée pour dix-neuf d'entre eux (48,7%). L'analyse univariée retrouvait une association significative entre le recours à une rééducation à la sortie de MIR et l'altération de la VO<sub>2</sub> (odd ratio à 95% 7,5 [1,71 - 32,8], p=0,007) et une tendance non statistiquement significative à une association avec le sexe masculin, (odd ratio à 95% 0,13 [0,01 - 1,2], p=0,07).

Tableau 5 : Analyse univariée d'une VO<sub>2</sub> max / VO<sub>2</sub> max théorique ≤ 84% en fonction des caractéristiques des patients et des données MIR. Résultats en n (%)

sexe masculin (n=34)	sexe féminin (n=10)	odd ratio	p
20 (58,8)	3(30)	3,3 [0,73 - 15,16]	0,11

HTA (n= 19)	Absence d'HTA (n= 25)	odd ratio	p
12 (63,16)	11 (44)	2,18 [0,64 - 7,4]	0,21

Diabète (n=11)	Absence de diabète (n=33)	odd ratio	p
7 (63,6)	16 (48,5)	1,86 [0,45 - 7,58]	0,38

Corticoïdes (n= 29)	Absence de corticoïdes (n=15)	odd ratio	p
18 (62)	5 (33)	3,27 [0,88 - 12,1]	0,08

Séjour > 15 jours (n=25)	Séjour ≤ 15 jours (n=19)	odd ratio	p
16 (64)	7 (36,8)	3,04 [0,88-10,5]	0,07

Ventilation > 15 jours (n=16)	Ventilation ≤ 15 jours (n=28)	odd ratio	p
13 (46,4)	10 (62,5)	1,92 [0,54 - 6,75]	0,3

Rééducation (n= 23)	Absence de rééducation (n=19)	odd ratio	p
17 (73,9)	6 (31,5)	6,14 [1,6 - 23,5]	0,008

Âge ≤ 50 ans (n=12)	Âge ]50 ;65] (n=18)	Âge > 65 ans (n=14)	odd ratio ≤ 50 vs ]50 ;65] > 65 vs ]50 ;65]	p
7 (58,3)	7 (38,9)	9(64,3)	2,2 [0,45 - 9,74] 2,8 [0,6 - 12]	0,33

c) Analyse univariée de la VO<sub>2</sub> en fonction des atteintes fonctionnelles

Les quatre atteintes fonctionnelles étaient définies par :

- Un déconditionnement à l'effort en cas de seuil ventilatoire abaissé
- Un trouble ventilatoire en cas d'hyperventilation associée
- Une anomalie des échanges gazeux en cas d'élévation du gradient alvéolo artériel
- Une anomalie cardiaque en cas de diminution du pouls en O<sub>2</sub>

Les patients ayant une réserve ventilatoire ou un seuil ventilatoire abaissé ainsi qu'une diminution de la VO<sub>2</sub> étaient respectivement deux et trois. Ces événements étaient trop rares pour qu'une régression logistique puisse être réalisée. Une élévation du gradient alvéolo artérielle n'était pas associée à la diminution de VO<sub>2</sub>. Une diminution du pouls en oxygène était associée à une diminution de VO<sub>2</sub> sans être le reflet d'une dysfonction cardiaque. Le calcul du pouls en O<sub>2</sub> dépend de la VO<sub>2</sub> en numérateur ( $\text{pouls O}_2 = \frac{\text{VO}_2 \text{ max}}{\text{FC}}$ ) et toute diminution de la VO<sub>2</sub> entraîne une diminution du pouls en O<sub>2</sub>. C'est une diminution proportionnellement plus importante du pouls en O<sub>2</sub> que de la VO<sub>2</sub> qui est évocatrice d'une anomalie cardiaque. Dans l'étude pour les patients avec un pouls en oxygène et une VO<sub>2</sub> abaissés, le ratio moyen  $\frac{\text{VO}_2 \text{ max}/\text{VO}_2 \text{ max théorique}}{\text{Pouls O}_2 \text{ max}/\text{Pouls O}_2 \text{ max théorique}}$  était égal à 0,96. L'association retrouvée était le résultat de la méthode de calcul du pouls en O<sub>2</sub>. La recherche d'une association entre ces atteintes fonctionnelles et une diminution de la VO<sub>2</sub> était représentée dans le tableau 6.

En retirant les patients n'ayant pas atteints les critères de maximalité on retrouvait lors d'une diminution de la VO<sub>2</sub> :

- Six patients avec un gradient alvéolo artérielle augmenté
- Douze patients avec un pouls en O<sub>2</sub> abaissé
- Trois patients avec un seuil ventilatoire abaissé
- Deux patients avec une réserve ventilatoire diminuée

Aucune association n'était retrouvée avec le gradient alvéolo artériel. L'association attendue entre la diminution du pouls en O<sub>2</sub> et la diminution de la VO<sub>2</sub> était retrouvée (odd ratio à 95% 32,57 [3,55 - 298,83], p = 0,002).

Tableau 6 : Analyse univariée des facteurs de risque de diminution de la VO <sub>2</sub> en fonction des résultats des EFX. Résultats en n (%)			
Élévation du gradient alvéolo-artériel (n= 14)	Absence d'élévation du gradient (n=30)	odd ratio	p
8 (57,1)	15 (50)	1,33 [0,37 - 4,78]	0,66

Diminution du pouls en O <sub>2</sub> (n=14)	Absence d'anomalie du pouls en O <sub>2</sub> (n=30)	odd ratio	p
13 (92,9)	10 (33,3)	26 [2,97 - 227,9]	0,003

#### d) Analyse multivariée

Une analyse multivariée était conduite sur les facteurs suivants : instauration d'un traitement par corticoïdes, la durée de séjour en MIR et la nécessité de poursuite d'une rééducation à la sortie d'hospitalisation (p<0,1, p=0,07, p=0,07 et p=0,008 respectivement). Une association significative était retrouvée entre la présence de rééducation et une diminution de la VO<sub>2</sub> (odd ratio à 95% 4,67 [1,01-21,65] p =0,049] (tableau 7). Cette

association était retrouvée chez les patients ayant répondu aux critères de maximalité (odd ratio à 95% 6,45 [1,43 - 29,2], p=0,01).

Tableau 7 : Analyse multivariée des facteurs de risque d'altération de la VO <sub>2</sub> en fonction des caractéristiques démographiques et des données du séjour en MIR		
	odd ratio	p
Rééducation	4,67 [1,01 - 21,65]	0,049
Durée de séjour > 15 jours	1,7 [0,36 - 7,98]	0,37
Corticoïdes	2,26 [0,5 - 10,09]	0,28

#### 6) Résultat du score SF 36

Les résultats étaient présentés dans le tableau 8 et une comparaison avec la population générale était disponible dans le diagramme 3. Le champ évaluant les limitations liées à l'état physique était fortement abaissé ainsi que ceux évaluant les activités physiques et la santé. Les autres domaines étaient augmentés par rapport à la population générale surtout dans l'évaluation des limitations dues à l'état psychique et la vie de relation avec autrui. Les données n'étaient pas disponibles pour trois patients.



Tableau 8 : Score SF-36 avec valeur en %, valeurs médianes [Q1 – Q3]	
Activité physique	85 [70 – 90]
Limitation dû à l'état physique	50 [25 – 100]
Limitation dû à l'état psychique	100 [33 – 100]
Vitalité	70 [45 – 80]
Vie et relation avec autrui	100 [75 – 100]
Santé psychique	80 [60 – 92]
Douleur physique	90 [65 – 100]
Evaluation de la santé	70 [45 – 100]

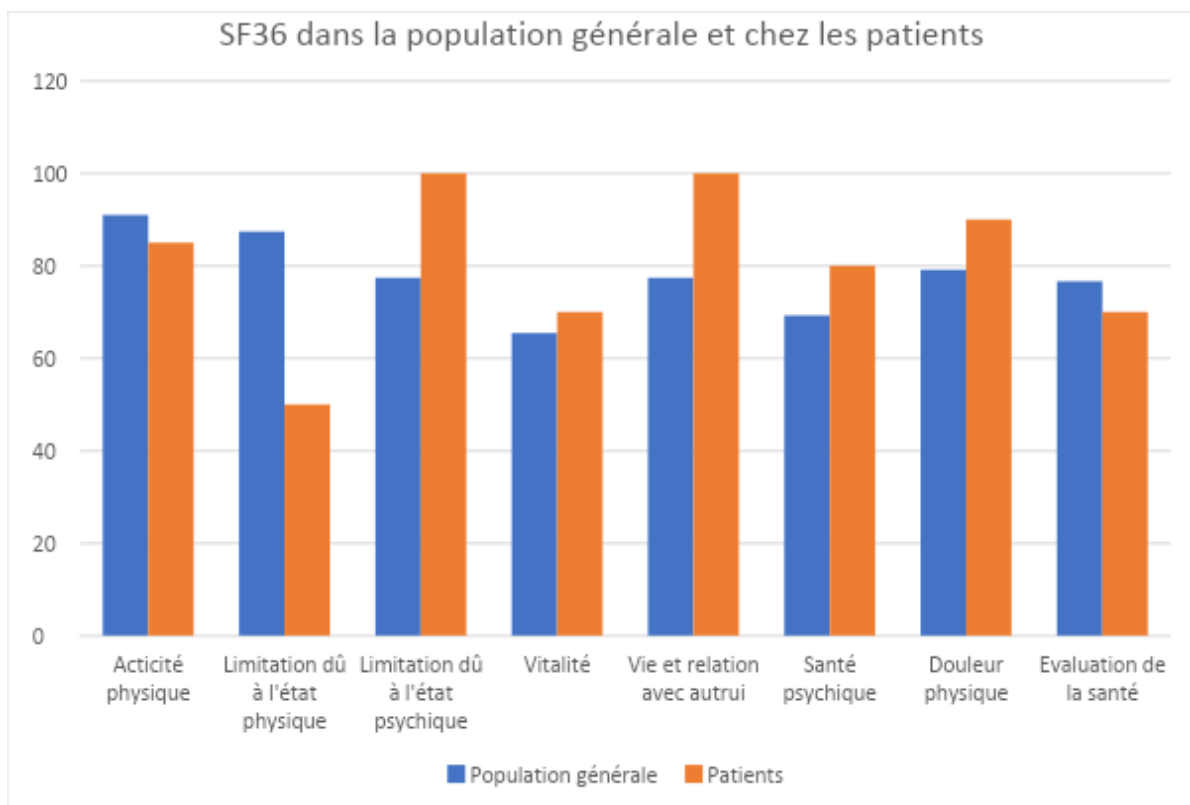


Diagramme 3 : Comparaison du score SF-36 chez les patients de l'étude et la population générale

### 7) Résultat score HAD anxiété et dépression

Un score supérieur ou égal à 8 évaluant l'anxiété était présent chez quatorze patients (34,1%). L'évaluation de la dépression retrouvait un score anormal chez huit patients (19,5%). Les résultats étaient disponibles dans le tableau 9. Trois patients n'avaient pas répondu au questionnaire.

Tableau 9 : Score HAD, valeurs médianes [Q1 – Q3]	
Score HAD anxiété	6 [3 – 9]
Score HAD dépression	3 [1 – 6]

## V. DISCUSSION

Notre étude portait sur une population de 44 patients hospitalisés en MIR pour un SDRA à SARS-CoV-2 et ayant bénéficié à 6 mois de la sortie d'hospitalisation d'un bilan fonctionnel respiratoire et psychologique. Il s'agit à notre connaissance de la plus grande série de patients reprenant ces caractéristiques.

Elle a permis de mettre en évidence l'existence de séquelles fonctionnelles respiratoires à 6 mois chez les patients pris en charge pour un SDRA à SARS-CoV-2. La valeur médiane (%) de  $VO_2\text{max}/VO_2\text{max}$  attendue était de 82,5 % [69 - 91], et une diminution de la  $VO_2$  était retrouvée chez la moitié des patients (52,3%). La rééducation fonctionnelle au décours de l'hospitalisation des patients était associée à une diminution significative de la  $VO_2$ . L'effort sous maximal, évalué par le test de six minutes était altéré chez 35,1% des hommes et normal chez les femmes. Il était associé à une diminution significative de la  $VO_2$ . L'analyse des séquelles respiratoires montrait la persistance d'une dyspnée chez 52% des patients dont 31% de forme légère potentiellement liée à une diminution de la  $VO_2$ . L'analyse des EFR montrait des valeurs médianes normales mais une diminution de la DLCO chez 32,5%, un trouble ventilatoire restrictif chez 16,2%, un trouble ventilatoire obstructif chez 13,2% et une distension thoracique chez 7% des patients. Aucune association entre les anomalies des EFR et l'intensité de la dyspnée, le test de marche ou les EFX n'a été retrouvée. La qualité de vie était altérée dans les domaines dépendant des capacités physiques. Sur le plan psychologique un trouble anxieux était présent chez 34,1% des patients, et une dépression chez 19,5% d'entre eux.

Nos résultats étaient en accord avec ceux de la littérature. Les caractéristiques des patients étaient similaires à ceux de l'étude COVID-ICU (49). Les antécédents les plus fréquents (obésité, HTA, diabète) étaient ceux décrits dans les formes graves de pneumonie à SARS-CoV-2 (50). Les patients présentaient à l'admission une défaillance principalement respiratoire sans autre défaillance d'organe ce qui explique un score SOFA peu élevé.

L'atteinte respiratoire à l'admission était classée comme modérée par le rapport  $PaO_2/FiO_2$  médian à 120 mais sous-estimait certains patients qui s'aggravaient dans les jours suivant leur admission. Cinq patients (11,4%) présentaient une défaillance respiratoire critique nécessitant la mise sous assistance de type ECMO reflétant la gravité de la pathologie. Les durées de ventilation mécanique et de séjour étaient similaires à l'étude COVID-ICU et aux cohortes de patients évaluant les séquelles de SDRA non-COVID (14). L'ensemble des patients ne bénéficiaient pas de l'administration de corticoïdes puisque certains étaient hospitalisés antérieurement à la publication des données scientifiques en faveur de ce traitement.

La diminution de la  $VO_2$  était déjà retrouvée dans des populations hétérogènes de patients ayant présentés la COVID-19 mais qui comportaient une faible proportion de patients graves hospitalisés en MIR (30–33,51–53). Dans la cohorte de patients de l'étude, la valeur médiane (%) de  $VO_{2max}/VO_{2max}$  attendue était presque normale (82,5 % [69 - 91]) avec cependant une diminution de la  $VO_2$  chez la moitié des patients. Ces résultats témoignaient d'une diminution de  $VO_2$  fréquente mais peu importante. Le calcul de l'équivalent métabolique permettait de mieux représenter les activités réalisables par les patients. Avec une valeur médiane à 5,1 MET [4,4 - 6,1], des activités physiques modérées étaient possibles : marcher à un rythme normal, faire du vélo de plaisance, réaliser des tâches ménagères vigoureuses (38). La réalisation d'activités prolongées nécessitait une  $VO_2$  à 50-60% de la valeur maximale ce qui correspondait dans notre étude à un 2,5 - 3 MET : ranger son domicile, promener son chien, réaliser une danse lente de salon. Les EFX en explorant les capacités à l'effort des patients permettaient une très bonne représentation des activités quotidiennes possibles par les patients. Ainsi, malgré une diminution fréquente de la  $VO_2$ , de nombreuses activités physiques étaient possibles permettant théoriquement aux patients d'être autonomes et de pratiquer des activités de loisirs.

L'analyse de la distance de marche retrouvait des résultats dont l'interprétation et la conclusion était similaire à celle de la  $VO_2$ . Une diminution de la distance de marche était retrouvée chez 35,1% des patients (uniquement des hommes) avec une distance médiane supérieure à la limite inférieure de normalité. Ces résultats étaient en faveur d'une diminution de la distance de marche peu fréquente et relativement peu importante quand elle était présente. L'absence d'altération profonde pendant le test de marche était cohérente avec les résultats obtenus lors des EFX. La  $VO_2$  et la distance de marche évaluant l'adaptation à l'effort, leur association était attendue mais renforçait la cohérence interne de notre étude.

Concernant les facteurs de risque de diminution de la  $VO_2$  la rééducation était le seul facteur de risque retrouvé en analyse multivariée. L'hypothèse était que seuls les patients les plus sévères bénéficiaient de rééducation fonctionnelle à la sortie d'hospitalisation. La rééducation fonctionnelle au décours de l'hospitalisation était le témoin de la gravité et elle était associée de façon significative à une diminution de la  $VO_2$ . L'étude de Debeaumont et al rapportait un résultat similaire (53). Dans cette cohorte de vingt-trois patients dont sept hospitalisés en MIR, la kinésithérapie au cours de l'hospitalisation était associée à une  $VO_2$  abaissée à six mois. Pour les auteurs, cette association reflétait aussi le niveau de gravité des patients. Concernant la durée de séjour et le traitement par corticoïdes, aucune association significative n'était retrouvée en analyse multivariée. L'administration de corticoïdes chez les patients pouvait favoriser l'amyotrophie et altérer les capacités à l'effort. Le faible effectif de la population de l'étude ne permettait pas de mettre en évidence cet éventuel effet. Des résultats similaires ont été montrés dans le suivi de patients ayant présenté un SDRA non COVID (17). Un séjour prolongé en MIR, un traitement par corticoïdes, l'apparition de complication pendant l'hospitalisation étaient associés à une distance de marche réduite à trois mois dans cette étude. Dans le cas du SDRA à SARS-CoV-2, le rôle des corticoïdes sera probablement difficile à établir puisque réduisant la

mortalité ce traitement est aujourd'hui recommandé dans la prise en charge thérapeutique des patients.

L'analyse des résultats des EFX ne permettait pas de mettre en évidence une atteinte fonctionnelle responsable d'une diminution de la  $VO_2$ . La diminution de la  $VO_2$  quand elle était présente était peu importante. L'interprétation statistique des EFX sur un grand nombre de patients était difficile et pouvait limiter l'identification d'anomalies. Pour aboutir à un diagnostic, il est parfois nécessaire d'interpréter l'ensemble des données des EFX entre elles avec leurs cinétiques d'évolution. Une telle analyse n'était pas réalisable dans notre étude. Les valeurs étaient recueillies à un instant donné et seules quatre atteintes fonctionnelles étaient recherchées pour permettre une analyse statistique cohérente. La littérature concernant les EFX au cours du COVID-19 était variable concernant les définitions utilisées pour caractériser les atteintes et les causes de diminutions de la  $VO_2$ . Pour certains, le déconditionnement musculaire était en cause et il était défini soit par faiblesse musculaire des membres inférieurs, soit par une diminution du seuil ventilatoire ou en l'absence d'altération cardiaque-respiratoire (31, 32, 51, 52). Pour Debeaumont et al, une hyperventilation faisait évoquer une limitation respiratoire (53). Gao et al renaient la possibilité d'une atteinte cardiaque devant l'absence d'anomalies respiratoires identifiables (30).

L'analyse des EFR au repos retrouvait des valeurs médianes normales et la diminution de la DLCO était l'anomalie la plus fréquente. Ces résultats sont en accord avec l'analyse des EFX qui ne retrouvait aucune limitation respiratoire lors de l'effort. La diminution de la DLCO témoignait probablement d'une altération de la barrière alvéolo-capillaire, conformément aux constatations anatomopathologiques et radiologiques. En effet, les lésions de DAD et thromboemboliques atteignaient toutes les structures de la surface d'échange. Cette diminution de la DLCO était déjà retrouvée sur la méta-analyse de Thomas et al qui évaluait cependant peu de patients ayant été hospitalisés en MIR (29).

Malgré des patients moins sévères, cette méta-analyse retrouvait un nombre plus important de patients avec une DLCO abaissée (60% des patients versus 32,5% dans notre étude). L'intervalle de temps plus long avant la réévaluation fonctionnelle respiratoire dans notre étude que dans celle de Thomas (six mois contre un à trois mois) pouvait expliquer cette différence de résultats. En effet, cet intervalle plus long pouvait avoir permis une meilleure réparation pulmonaire au décours de l'infection virale.

Concernant les signes cliniques, la dyspnée était fréquente mais d'une sévérité souvent légère. L'absence d'association significative entre la dyspnée et les résultats des EFR illustre l'apport diagnostique insuffisant des EFR seules pour la compréhension de ce signe fonctionnel respiratoire. La dyspnée est potentiellement d'origine multifactorielle. Delclaux et al rapportaient que 50% des dyspnées étaient inexplicables par des EFR au repos et elles étaient mieux explorées par des tests d'efforts (54). Notre étude montrait une association significative entre la diminution de la  $VO_2$  et la dyspnée. Les patients présentant une dyspnée étaient ceux ayant une moins bonne adaptation à l'effort. Bien qu'aucune limitation à l'effort n'expliquait l'altération de la  $VO_2$ , certains paramètres des EFX pouvaient suggérer des hypothèses sur les causes de la dyspnée. Le ratio  $VE/VO_2$  était augmenté dans 43,2 % des cas et témoignait d'une hyperventilation. Le SARS-CoV-2 peut être responsable d'une altération périphérique et centrale de la mécanique ventilatoire avec une inadéquation entre la commande motrice et la demande respiratoire (55). L'hyperventilation pouvait être le témoin d'une altération persistante de la commande ventilatoire à l'origine de la dyspnée. Pour aider à la compréhension de ces anomalies, il serait utile de réaliser un scanner thoracique chez les patients dyspnéiques ou avec une  $VO_2$  abaissée à la recherche des anomalies parenchymateuses pulmonaires persistantes.

Le dernier point étudié dans notre étude était celui des séquelles psychologiques. Nous avons retrouvé que la qualité de vie était diminuée dans les domaines dépendant des capacités physiques. Ce résultat était déjà observé dans des études évaluant les séquelles

de SDRA non COVID (17). Cette observation était cohérente avec la diminution de la VO<sub>2</sub> et le calcul des équivalents métaboliques qui témoignaient d'une limitation des activités physiques. Les autres champs évalués étaient normaux ou augmentés par rapport à la population générale témoignant d'une satisfaction globale des patients à six mois de la sortie d'hospitalisation. Une évaluation individuelle retrouvait cependant des troubles anxieux chez 34,1% des patients et des symptômes de dépression chez 19,5%. Ces résultats étaient à interpréter avec le confinement encore en vigueur, des patients rapportant souvent un mal être lié à l'isolement social. Malgré la participation du confinement était difficile à évaluer. Ces troubles observés ouvrent des axes de réflexion concernant les soins à proposer. Un suivi psychologique systématique à la sortie d'hospitalisation pourrait permettre d'identifier les patients à risque de développer un syndrome anxio-dépressif et de débiter une prise en charge thérapeutique.

Notre étude présentait certaines limites. Son caractère monocentrique et de faible effectif rendait potentiellement certaines associations impossibles à mettre en évidence. La poursuite des investigations avec une cohorte plus importante pourrait permettre d'identifier des résultats significatifs. L'absence de données sur l'état cardio-respiratoire antérieur des patients était un biais potentiellement important. Les EFR ou les EFX étaient des examens peu réalisés chez des patients sans antécédents respiratoires comme c'était souvent le cas pour les patients hospitalisés pour un SDRA à SARS-CoV-2. Concernant les EFX, l'interprétation statique des résultats d'une cohorte était difficile et pouvait empêcher de démasquer certaines anomalies dynamiques. L'analyse des résultats des EFX par un médecin expert qui rendrait ses conclusions selon des critères pré établis pourrait améliorer la compréhension des résultats.



## VI. CONCLUSION

Notre étude montrait des résultats intéressants concernant les séquelles à six mois des patients pris en charge pour un SDRA à SARS-CoV-2. L'exploration des capacités physiques par les EFX retrouvait une diminution modérée de la  $VO_2$  chez la moitié des patients sans cause cardiaque, respiratoire ou musculaire identifiable. Le recours à la rééducation fonctionnelle à la sortie de MIR était associé à une diminution significative de la  $VO_2$ . Concernant les séquelles respiratoires, les EFR de repos étaient normales et la DLCO était l'anomalie la plus fréquente. Une dyspnée d'intensité le plus souvent modérée était retrouvée chez la moitié des patients et sa présence était significativement associée à une diminution de la  $VO_2$ . Enfin, la réalisation d'un suivi des patients sur plusieurs années permettrait de suivre l'évolution à long terme des séquelles physiques, respiratoire et psychologique de cette maladie et potentiellement d'améliorer la prise en charge thérapeutique et la qualité de vie des patients.

## VII. ANNEXES

### ANNEXE 1 : Score mMRC

Grade	Description
0	Absence de gêne liée au souffle, sauf pour des exercices physiques intenses
1	Gêné par l'essoufflement à la marche rapide ou en gravissant une légère colline
2	Sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme.
3	Arrête pour respirer après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat.
4	Trop essoufflé pour quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant

## ANNEXE 2 : EFR

Pathologies associées aux anomalies des EFR en fonction des données de la littérature (36,56)			
Trouble ventilatoire obstructif	Trouble ventilatoire restrictif	Distension pulmonaire	Anomalie de la DLCO
BPCO Asthme	Diminution de force musculaire  Augmentation de pression de rétraction élastique par fibrose  Diminution de la compliance pariétale	Pathologie emphysémateuse	Maladies infiltratives pulmonaires par atteinte de la membrane alvéolo-capillaire  Emphysème par destruction du lit vasculaire  Maladie vasculaire pulmonaire (embolie pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire)

## ANNEXE 3 : EFX

### Définitions et intérêts des EFX

La  $VO_2$  max représente la quantité maximale d'oxygène utilisée par la chaîne respiratoire (cycle de Krebs et mitochondrie) pour produire de l'ATP. Elle est utilisée comme facteur pronostic en évaluation pré chirurgicale ou dans les pathologies respiratoires chroniques (40,57–61). Toute altération cardiaque, respiratoire, musculaire ou mitochondriale est responsable d'une diminution de la  $VO_2$ .

La  $VO_2$  permet de calculer les MET d'un patient et les activités physiques qu'il peut réaliser. Le MET représente l'unité d'intensité physique la plus utilisée dans la littérature et un MET est égal à une consommation d'oxygène de 3,5 mL/Kg/min (Figure 1) (62).

L'augmentation de la  $VO_2$  est constante pendant une EFX et comprend la mobilisation des membres inférieurs, le travail contre le cycloergomètre et le métabolisme de base (figure 2). Sa valeur maximale est déterminée par le patrimoine génétique et l'entraînement physique (63). Elle diminue de 10% chaque décennie après 30 ans par une diminution de la fréquence cardiaque maximale et du potentiel aérobie des muscles. Elle est plus élevée chez les hommes de 10 à 20% par une concentration en hémoglobine et une masse musculaire plus importante (64).

METs	Les activités de la vie quotidienne
1,8	Être assis, agiter les pieds
1,8	Être assis en classe, général, y compris prendre des notes et discuter en classe
1,8	Être debout, s'agiter
1,8	Être debout, parler en face à face, au téléphone, à l'ordinateur ou envoyer des messages textuels, effort léger
1,8	Être debout, lire, dessiner, écrire, peindre
1,8	Activités sexuelles, général
2,0	Se préparer, se laver les mains, se raser, se brosser les dents, se maquiller assis ou debout, se doucher debout
2,0	Manger debout
2,5	Hygiène de vie : s'habiller, se déshabiller, debout ou assis, se coiffer debout
2,8	Activités sexuelles, mode actif
2,8	Multiplés tâches ménagères en même temps, effort léger
3,5	Multiplés tâches ménagères en même temps, effort modéré
4,3	Multiplés tâches ménagères en même temps, effort vigoureux
1,8	Repasser
2,0	Laver une voiture
2,0	Faire la lessive avec un lave-linge et sèche-linge, laver à la main le linge, étendre et plier le linge, faire une valise, impliquant d'être debout, effort léger
2,3	Faire les courses alimentaires ou non alimentaires avec ou sans chariot debout ou en marchant
2,5	Nettoyage, général (ranger, changer les draps, sortir les poubelles), effort léger
3,2	Nettoyage, laver les fenêtres, général

Figure 1 : Équivalents en MET des activités de la vie quotidienne

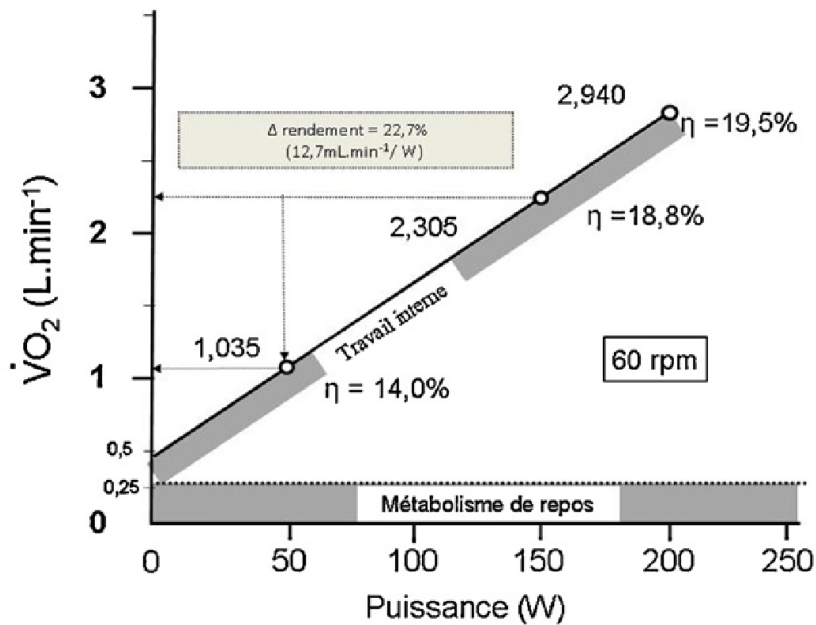


Figure 2 : Variation de la VO<sub>2</sub> pour une puissance fournie, selon Lacour (63)

### Adaptation cardiovasculaire pendant l'EFX

On assiste à une augmentation de la VO<sub>2</sub> par augmentation du débit cardiaque (DC) et de la différence artérioveineuse en oxygène (DavO<sub>2</sub>). L'équation de Fick décrit l'association de ces trois paramètres (65) :

$$VO_2 = DC \times DavO_2$$

$$VO_2 = FC \times \text{volume d'éjection systolique (VES)} \times DavO_2$$

Le DC et la DavO<sub>2</sub> sont des mécanismes compensatoires, un trouble de l'extraction tissulaire entraîne une augmentation du DC et inversement. Le DC se majore par augmentation de la FC et du VES. L'augmentation de FC est linéaire avec la puissance développée (figure 3). L'âge apparaît comme le principal déterminant et La FC maximale est calculée de la manière suivante :

$$FMT = 210 - (\text{âge} \times 0,65)$$

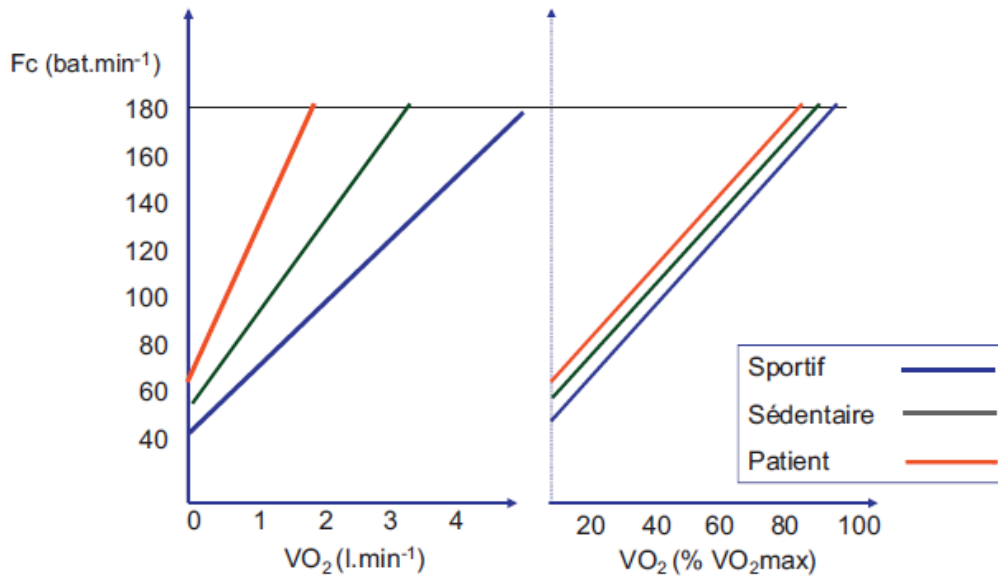


Figure 3 : Evaluation de la fréquence cardiaque en fonction de la VO<sub>2</sub> et du pourcentage de VO<sub>2</sub> max, selon Perrault et Richard (65)

Le VES augmente initialement par élévation du volume télédiastolique selon la loi de Frank-Starling puis par majoration de la contractilité myocardique. Chez un sujet sédentaire le VES et la DavO<sub>2</sub> augmentent jusqu'à 60% de la puissance maximale (Pmax) avant d'atteindre un plateau (figure 4). Chez l'insuffisant cardiaque le temps de contact prolongé augmente la DavO<sub>2</sub>.

Les paramètres précédents permettent de calculer le pouls en O<sub>2</sub>, Il représente la consommation en oxygène pour chaque battement cardiaque :

$$VO_2 = (FC \times VES) \times DavO_2$$

$$VO_2 / FC = VES \times DavO_2$$

$$VO_2 / FC = \text{Pouls } O_2$$

Son interprétation se base sur deux hypothèses :

- Dans la première, la DavO<sub>2</sub> est normale et stable et le pouls en O<sub>2</sub> reflète le VES.
- Dans la seconde, le VES est normal et stable et le pouls en O<sub>2</sub> reflète la DavO<sub>2</sub>.

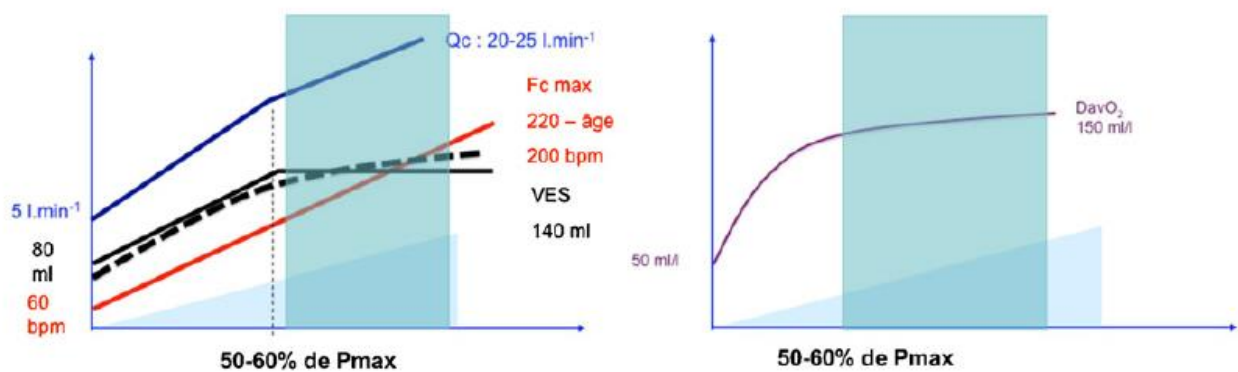


Figure 4 : Représentation du DC, de la FC, du VES et de la DavO<sub>2</sub> pendant l'effort, selon Perrault et richard (65)

### Adaptation ventilatoire

L'adaptation ventilatoire se fait en deux temps (figure 5) (66). Au début de l'effort, on assiste à :

- Une augmentation de la ventilation minute (VE) proportionnelle à l'effort pour majorer l'apport en O<sub>2</sub> et l'élimination du CO<sub>2</sub>.
  - Les ratios ventilation minute sur consommation en oxygène (VE/VO<sub>2</sub>) et ventilation minute sur production de CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>) sont stables ou en légère diminution. Ils sont appelés équivalents respiratoires et représentent la quantité d'air nécessaire à la consommation d'un litre d'O<sub>2</sub> et à la production d'un litre de CO<sub>2</sub> par minute.
- Une majoration du volume courant (VT) sans élévation de la fréquence respiratoire.
- Une élévation du volume alvéolaire utilisé
- Une diminution de l'espace mort (VD)
  - La diminution des ratios VE/VO<sub>2</sub> ou VE/VCO<sub>2</sub>, si elle existe, est le reflet d'une diminution de l'espace mort.
- Une augmentation de la pression alvéolaire en oxygène (PAO<sub>2</sub>)

- La pression artérielle en oxygène ( $PaO_2$ ) restant stable, le gradient  $PAO_2 - PaO_2$  s'élève.
- Un quotient respiratoire (QR) est inférieur à 1
- Le QR représente le rapport de la consommation en  $O_2$  sur la production de  $CO_2$  ( $VO_2/VCO_2$ ).
  - le QR représente le ratio mitochondrial, quand le quotient respiratoire est mesuré par le gaz expiré il est noté RER.

Dans la seconde partie de l'effort, la ventilation est modifiée par la production de lactate. L'acidose métabolique qui en découle entraîne une augmentation du VE par élévation principale de la fréquence respiratoire, le VT ayant une valeur seuil à 60% de la capacité vitale. L'augmentation de VE a pour but d'éliminer le  $CO_2$  issu du tamponnement de l'acidose par l'ion bicarbonate. L'augmentation de VE est proportionnellement plus importante que celle de la  $VO_2$  et l'élévation isolée du rapport  $VE/VO_2$  sans modification du rapport  $VE/VCO_2$  est appelé seuil ventilatoire. L'augmentation de VE augmente la  $PAO_2$  et de  $PaO_2$  et diminue la  $PACO_2$  et la  $PaCO_2$ . Le RER devient supérieur à 1.



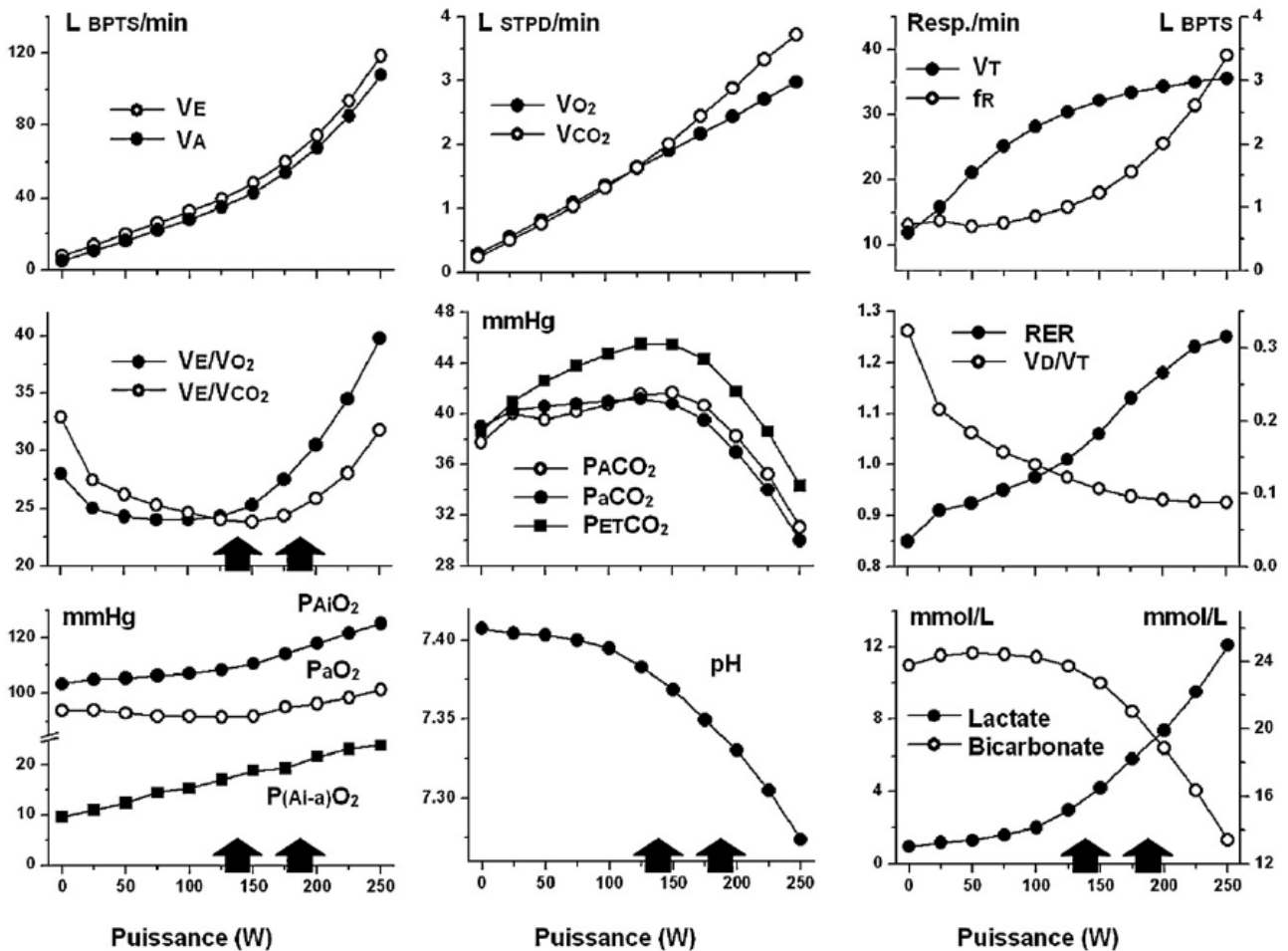


Figure 5 : Modifications ventilatoires au cours des EFX, selon Peronnet et Aguilaniu (66)

### Critères de maximalité des EFX

La présence d'un des critères suivants permet d'affirmer le caractère maximal des EFX (39) :

- Apparition d'un plateau de  $VO_2$  malgré majoration du taux de travail de 5 à 10 %
- Fréquence cardiaque supérieure à 100% de la valeur maximale prédit
- Volume minuté supérieur ou égal à 85% de la valeur théorique
- Quotient respiratoire (RER) supérieur 1,05
- Lactate supérieur ou égal 8 mmol/L

L'EFX est ensuite interprétable si la VO<sub>2</sub> est cohérente avec la puissance développée. Le ratio variation de VO<sub>2</sub> sur variation de puissance appelé pente permet de répondre à cette question :

$$\Delta \text{VO}_2 \text{ (ml/min)}/\Delta \text{P (Watt)} = \text{approximativement } 10,3 \pm 2 \text{ ml/min/W}$$

### Echelle de BORG

L'échelle de Borg modifiée estime l'intensité de l'effort sur une échelle de 0 à 10.

Perception	Rien du tout	Très très facile	Très facile	Facile	Moyen	Un peu difficile	Difficile		Très difficile			Presque maximal
Cote	0	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensité		Faible			Modérée			Élevée				

### Anomalies au cours des EFX (67)

a. Anomalies de l'adaptation ventilatoire :

- Hyperventilation : ratio ventilation minute et de la VO<sub>2</sub> > 40 (VE/VO<sub>2</sub>>40)
  - Elle est visible dans la plupart des pathologies respiratoires, cardiaques, vasculaires, et métaboliques.
- Anomalie de la réserve respiratoire : 100 - VE max / VE max théorique < 15%
  - Elle fait évoquer une limitation respiratoire à l'effort.
- Anomalie de FR : nombre de cycles respiratoires > 45 cycles par minute
  - Cette élévation peut être due à une diminution de la compliance pulmonaire (œdème interstitiel cardiogénique, fibrose...) ou à une hyperinflation dynamique.

## b. Anomalies des échanges gazeux

- Gradient en CO<sub>2</sub> et hypoventilation alvéolaire :
  - Une PaCO<sub>2</sub> au pic  $\geq$  PaCO<sub>2</sub> repos est le témoin d'une hypoventilation globale ou d'une hypoventilation alvéolaire relative par augmentation de l'espace mort.
  
- PaO<sub>2</sub>, saturation et gradient alvéolo artériel :
  - Une désaturation (variation de saturation de plus de 5%) et une hypoxémie (PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg) témoignent d'un trouble de diffusion mais le gradient alvéolo artériel en O<sub>2</sub> est la valeur la plus sensible pour détecter ce trouble.
  - Une PAO<sub>2</sub>-PaO<sub>2</sub> > à une valeur seuil selon l'âge témoigne d'une altération de la diffusion alvéolo capillaire, d'une hétérogénéité des rapports ventilation perfusion ou d'un shunt droit gauche.
    - Une augmentation rapide du gradient est en faveur d'un trouble vasculaire ou d'un shunt. Un gradient > 70 mmHg fera chercher un shunt ou une hypertension artérielle pulmonaire sévère.
    - Une anomalie de rapport ventilation perfusion ou un épaissement de la membrane alvéolo capillaire entraîneront une augmentation plus progressive. Un gradient > 50 mmHg fera rechercher une pathologie interstitielle.
  
- Augmentation de l'espace mort :
  - Un rapport VD/VT au pic  $\geq$  VD/VT fera évoquer une tachypnée superficielle ou un défaut de réserve vasculaire (pathologies post emboliques et hypertensions artérielles pulmonaires).

### c. Anomalies cardiocirculatoires

- Anomalie de FC :
  - Une FC < 80% de la FMT défini une insuffisance chronotrope (hors traitement par bêta bloquant) par dysfonction du nœud sinusal, insuffisance cardiaque ou valvulopathie.
- Anomalie du pouls en oxygène :  $VO_2 \text{ max}/FC$  au pic < 80% de la valeur attendue
  - Elle peut être liée à une altération du débit cardiaque qu'elle qu'en soit la cause ou a une anomalie de l'extraction en  $O_2$  (déconditionnement, artérite, altération du métabolisme musculaire).
- Une Anomalie de la pente (< 8 mL/min/watt) peut être le témoin de plusieurs situations :
  - Une anomalie de mesure.
  - Une anomalie du transport en oxygène ou de l'extraction en  $O_2$ .
  - Une dilution des gaz dans une trop grande CRF chez les patients obstructifs.
  - Une pathologie mitochondriale.

Une valeur > 12 mL/min/watt est souvent le témoin d'un travail musculaire additionnel non pris en compte par le cyclo ergomètre comme des mouvements des membres supérieurs.

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente \_\_\_ Très bonne \_\_\_ Bonne \_\_\_ Satisfaisante \_\_\_ Mauvaise \_\_\_

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an \_\_\_ Un peu meilleure qu'il y a un an \_\_\_  
 A peu près comme il y a un an \_\_\_ Un peu moins bonne qu'il y a un an \_\_\_  
 Pire qu'il y a un an \_\_\_

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.

↓ ↓ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

**4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)**

	oui	non
limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort		

**5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).**

	oui	non
limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous n'espérez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

**6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?**

↓ ↓ ↓ ↓  
 Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?

↓ ↓ ↓ ↓  
 Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

**8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?**

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Pas du tout                      un peu                      modérément                      assez fortement                      énormément

**9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :**

a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
 Tout le temps                      très souvent                      parfois                      peu souvent                      jamais

b. étiez-vous très nerveux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?**

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?**

a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

---

d. mon état de santé est excellent.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

	Physical functioning	Role—physical	bodily pain	General health	Vitality	Social functioning	Role—emotional	Mental health
All	91.3 (17.2)	87.4 (27.0)	79.2 (22.8)	76.7 (17.8)	65.5 (17.3)	83.9 (20.4)	77.4 (34.2)	69.3 (18.2)
18–24 years	92.5 (14.6)	87.8 (26.9)	78.1 (22.1)	76.2 (17.0)	62.3 (15.7)	83.3 (19.5)	73.0 (36.5)	66.3 (17.2)
25–34 years	92.4 (16.0)	88.4 (25.8)	79.5 (22.6)	77.2 (16.8)	65.9 (16.7)	84.3 (19.4)	77.6 (33.9)	69.8 (17.7)
35–44 years	87.6 (21.5)	84.8 (30.0)	78.6 (24.0)	75.5 (20.8)	66.1 (19.2)	83.2 (23.3)	80.5 (32.2)	69.8 (20.0)
Men	91.7 (17.7)	89.4 (25.0)	80.7 (21.4)	75.6 (18.3)	66.9 (16.8)	84.7 (20.2)	79.3 (33.2)	71.4 (17.4)
18–24 years	93.8 (14.0)	90.7 (22.4)	82.9 (19.4)	77.6 (16.0)	62.5 (17.2)	85.9 (18.3)	77.6 (34.0)	69.7 (14.6)
25–34 years	92.6 (16.2)	90.6 (23.6)	80.7 (21.3)	75.5 (17.6)	66.9 (16.4)	85.1 (19.4)	79.2 (33.3)	71.6 (17.1)
35–44 years	88.6 (21.9)	86.1 (28.7)	79.2 (22.7)	74.9 (20.4)	68.6 (17.2)	83.2 (23.2)	80.7 (32.2)	71.4 (19.2)
Women	91.0 (16.8)	85.7 (28.7)	77.8 (24.0)	77.7 (17.4)	64.2 (17.6)	83.1 (20.5)	75.7 (35.0)	67.4 (18.8)
18–24 years	91.8 (14.9)	86.3 (28.9)	75.5 (23.0)	75.5 (17.5)	62.2 (15.0)	81.9 (20.1)	70.6 (37.7)	64.4 (18.3)
25–34 years	92.1 (15.8)	86.3 (27.6)	78.4 (23.8)	78.9 (16.0)	65.0 (17.0)	83.6 (19.4)	76.2 (34.4)	68.0 (18.2)
35–44 years	86.4 (21.1)	83.3 (31.5)	78.0 (25.5)	76.1 (21.3)	63.2 (21.1)	83.2 (23.6)	80.3 (32.4)	67.8 (20.8)

Résultats attendus du score SF 36 dans la population générale en fonction de l'âge (46)

#### Champs évalués par le SF-36 :

- Activité physique : mesure la limitation des activités physiques (marcher, monter des escaliers, soulever des objets) et des efforts physiques
- Limitations dues à l'état physique : mesure l'impact de l'état physique sur les activités quotidiennes
- Limitations dues à l'état psychique : mesure l'impact psychiques dans les activités quotidiennes
- Douleur : mesure les douleurs physiques et la gêne occasionnée
- Vitalité : mesure l'énergie et la fatigue
- Vie et relation avec les autres : mesure les limitations sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique
- Santé psychique : mesure l'anxiété, la dépression, le bien-être
- Evaluation de la santé perçue : évalue la santé d'une année à l'autre.



## ANNEXE 5 : Score HAD

### **Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale***

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

#### **1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)**

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

#### **2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois**

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

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

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

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

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

#### **5. Je me fais du souci**

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

#### **6. Je suis de bonne humeur**

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

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

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

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

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

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

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

#### **10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence**

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

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

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

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

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

#### **13. J'éprouve des sensations soudaines de panique**

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

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

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

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-74.
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020 May;39(5):405-7.
3. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102567.
4. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, Perera RAPM, Scott M, Hagan T, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science.* 2020 Sep 4;369(6508):1210-20.
5. Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet A-G, Dubuisson A, Derosa L, et al. Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell.* 2020 Sep 17;182(6):1401-1418.e18.
6. Zhou R, To KK-W, Wong Y-C, Liu L, Zhou B, Li X, et al. Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity.* 2020 Oct 13 ; 53(4) : 864-877.e5
7. Hofman P, Copin M-C, Tauziède-Espariat A, Adle-Biassette H, Fortarezza F, Passeron T, et al. Les lésions histologiques associées à l'infection par le SARS-CoV-2. *Ann Pathol.* 2021 Feb 21;41(1):9-22.
8. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol.* 2020 Nov;105:74-83.
9. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1334-49.
10. Merdji H, Sattler L, Cunat S, Meziani F, Helms J. Hémostase et COVID-19. *Médecine Intensive Réanimation.* 2021 Jun 16;30(Hors-série 1):35-42.

11. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
12. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care*. 2020 Jun 19;24(1):364.
13. Wilcox ME, Herridge MS. Lung function and quality of life in survivors of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2011 Dec;40(12 Pt 2):e595-603.
14. Pfoh ER, Wozniak AW, Colantuoni E, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, et al. Physical declines occurring after hospital discharge in ARDS survivors: a 5-year longitudinal study. *Intensive Care Med*. 2016 Oct 1;42(10):1557-66.
15. Angel MJ, Brill V, Shannon P, Herridge MS. Neuromuscular function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2007 Nov;34(4):427-32.
16. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med*. 2014 Apr;42(4):849-59.
17. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Feb 20;348(8):683-93.
18. Lindén VB, Lidegran MK, Frisén G, Dahlgren P, Frenckner BP, Larsen F. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Apr;53(4):489-95.

19. 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*. 2011 Apr 7;364(14):1293-304.
20. Bein T, Weber-Carstens S, Apfelbacher C. Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: different from general critical illness? *Curr Opin Crit Care*. 2018 Feb;24(1):35-40.
21. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021 Apr 29;57(4):2003481.
22. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Nov 21;ciaa1750.
23. 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*. 2021 Jan 16;397(10270):220-32.
24. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021 Apr 29;57(4):2003448.
25. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020 Nov-Dec;174:106197.
26. 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*. 2020 Aug 6;56(2):2001754.

27. 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.* 2020 Dec;21(1):1-10.
28. 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.* 2020 Jun 18;55(6):2001217.
29. Thomas M, Price OJ, Hull JH. Pulmonary function and COVID-19. *Curr Opin Physiol.* 2021 Jun 1;21:29-35.
30. Gao Y, Chen R, Geng Q, Mo X, Zhan C, Jian W, et al. Cardiopulmonary exercise testing might be helpful for interpretation of impaired pulmonary function in recovered COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2021 Jan 28;57(1):2004265.
31. Clavario P, Marzo VD, Lotti R, Barbara C, Porcile A, Russo C, et al. Assessment of functional capacity with cardiopulmonary exercise testing in non-severe COVID-19 patients at three months follow-up. *medRxiv.* 2020 Nov 16;20231985.
32. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021 Jan 7;31:100683.
33. Blokland IJ, Ilbrink S, Houdijk H, Dijkstra J-W, van Bennekom CAM, Fickert R, et al. Exercise capacity after mechanical ventilation because of COVID-19: Cardiopulmonary exercise tests in clinical rehabilitation. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020 Oct 29;164:D5253.
34. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
35. Standardized Questionnaires on Respiratory Symptoms. *Br Med J.* 1960 Dec 3;2(5213):1665.

36. Collège des enseignants de pneumologie (page consulté le 06/09/2021). Les EFR et les déséquilibres acido-basiques « tombables ». <http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/07/EFR-pourECN2017.pdf>
37. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7.
38. Haute Autorité de Santé (page consulté le 06/09/2021). Promotion, consultation et prescription médicale d'activité physique et sportive pour la santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2876862/fr/promotion-consultation-et-prescription-medicale-d-activite-physique-et-sportive-pour-la-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2876862/fr/promotion-consultation-et-prescription-medicale-d-activite-physique-et-sportive-pour-la-sante)
39. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2019 Dec 18;28(154):180101.
40. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Functional and Prognostic Evaluation of Patients with Pulmonary Diseases. *Respiration.* 2009;77(1):3-17.
41. Société Française de cardiologie (page consulté le 06/09/2021). Recommandation pour les épreuves d'efforts. <https://www.sfcardio.fr/publication/recommandations-pour-les-epreuves-deffort>
42. Glaab T, Schmidt O, Fritsch J. Spiroergometrie kompakt – Physiologie, Durchführung und Auswertung. *Pneumologie.* 2020 Feb;74(02):88-102.
43. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted Values for Clinical Exercise Testing. *Am Rev Respir Dis.* 1984 Feb;129(2P2):S49-55.
44. Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. Quality of life after intensive care: A systematic review of the literature: *Crit Care Med.* 2010 Dec;38(12):2386-400.

45. Ware JE, work(s): CDSR. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
46. Perneger TV, Leplège A, Etter J-F, Rougemont A. Validation of a French-language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. *J Clin Epidemiol*. 1995 Aug;48(8):1051-60.
47. Chrispin PS, Scotton H, Rogers J, Lloyd D, Ridley SA. Short Form 36 in the intensive care unit: assessment of acceptability, reliability and validity of the questionnaire. *Anaesthesia*. 1997 Jan;52(1):15-23.
48. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
49. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021 Jan;47(1):60-73.
50. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-81.
51. Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, Brønstad E, Rasch-Halvorsen Ø, Einvik G, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *Eur Respir J*. 2021 Aug 26;58(2)2100996.
52. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, Barbara C, Porcile A, Russo C, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol*. 2021 Jul 24;S0167-5273(21)01178-5.
53. Debeaumont D, Boujibar F, Ferrand-Devouge E, Artaud-Macari E, Tamion F, Gravier F-E, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing to Assess Persistent Symptoms at 6 Months in People With COVID-19 Who Survived Hospitalization – A Pilot Study. *Phys Ther* 2021 Jun 1;101(6):pzab099.

54. Delclaux C, Laveneziana P, Garcia G, Ninot G, Roche N, Morelot-Panzini C, et al. Pulmonary function testing of dyspnea complaint by the pulmonologist. *Rev Mal Respir.* 2019 Apr;36(4):484-94.
55. Gautier Breville , Alice Accorroni, Gilles Allali , Dan Adler. Physiopathologie de l'hypoxémie silencieuse dans le Covid-19. *Rev Med Suisse.* 2021 Apr 28;17(736):831-834.
56. Bokov P, Delclaux C. Interpretation and use of routine pulmonary function tests: Spirometry, static lung volumes, lung diffusion, arterial blood gas, methacholine challenge test and 6-minute walk test. *Rev Med Interne.* 2016 Feb;37(2):100-10.
57. Solal AC, Chabernaud JM, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Jul;16(1):80-5.
58. Matthews JL, Bush BA, Ewald FW. Exercise Responses during Incremental and High Intensity and Low Intensity Steady State Exercise in Patients with Obstructive Lung Disease and Normal Control Subjects. *Chest.* 1989 Jul;96(1):11-7.
59. Grassi B, Porcelli S, Marzorati M, Lanfranconi F, Vago P, Marconi C, et al. Metabolic Myopathies: Functional Evaluation by Analysis of Oxygen Uptake Kinetics. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Dec;41(12):2120-7.
60. Capelli C, Antonutto G, Kenfack MA, Cautero M, Lador F, Moia C, et al. Factors determining the time course of decay during bedrest: implications for limitation. *Eur J Appl Physiol.* 2006 Sep;98(2):152-60.
61. Bolliger CT. Evaluation of operability before lung resection: *Curr Opin Pulm Med.* 2003 Jul;9(4):321-6.
62. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Aug;43(8):1575-81.



63. Lacour J-R. Activité musculaire et dépense d'énergie. Rev Mal Respir. 2011 Dec;28(10):1278-92.
64. Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. Ann Am Thorac Soc. 2017 May;14 Supp 1:S3-11.
65. Perrault H, Richard R. Adaptation du transport cardiocirculatoire à l'exercice. Rev Mal Respir. 2012 Apr;29(4):501-20.
66. Péronnet F, Aguilaniu B. Ventilation pulmonaire et alvéolaire, échanges gazeux et gaz du sang à l'exercice en rampe. Rev Mal Respir. 2012 Oct;29(8):1017-34.
67. Aguilaniu B, Wallaert B. De l'interprétation de l'exploration fonctionnelle d'exercice (EFX) à la décision médicale. Rev Mal Respir. 2013 Jun;30(6):498-515.

**AUTEUR : GUIZARD Camille**

**Date de soutenance : Jeudi 30 septembre 2021**

**Titre de la thèse : Evaluation des séquelles cliniques, fonctionnelles respiratoires et psychologiques des patients hospitalisés en Médecine Intensive et Réanimation pour un syndrome de détresse respiratoire aigüe à SARS-CoV-2**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Médecine Intensive et Réanimation**

**DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation**

**Mots-clés : SARS-CoV-2, SDRA, Séquelles,**

**Résumé :**

**Rationnel de L'étude** Les patients les plus graves présentant un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) à SARS-CoV-2 bénéficient le plus souvent de l'instauration d'une ventilation mécanique invasive (VM). Les données concernant les séquelles cliniques, fonctionnelles respiratoires et psychologiques à la sortie des services de Médecine Intensive et Réanimation (MIR) sont limitées. Le but de notre étude était d'évaluer les séquelles à six mois de la sortie des patients hospitalisés en MIR pour un SDRA à SARS-CoV-2.

**Patients et méthode** Les patients survivants à six mois de la sortie d'hospitalisation en MIR étaient évalués en consultation entre septembre 2020 et janvier 2021. Ils réalisaient des d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) de repos, un test de marche de 6 minutes, des explorations fonctionnelles à l'exercice (EFX) et des questionnaires évaluant la qualité de vie et les troubles anxio-dépressifs.

**Résultats** 44 patients étaient inclus. L'âge médian était de 61 [49-66,5] ans et 34 (77,3%) patients étaient des hommes. La durée médiane de ventilation mécanique était de 11,5 [8,5-19,5] jours. Vingt-trois patients (54,8%) avaient bénéficié d'une rééducation. Les EFR étaient normales. La distance de marche médiane était de 450 [360-550] mètres chez les hommes et 427 [420-452] mètres chez les femmes. Concernant les EFX, la valeur médiane du rapport de consommation en oxygène ( $VO_2$ ) maximale par rapport à la valeur attendue était de 82,5% [69-91]. La  $VO_2$  était diminuée chez 52,3 % des patients. En analyse multivariée, la nécessité de rééducation était retrouvée comme un facteur de risque de diminution de la  $VO_2$  (odds ratio, 4,67; intervalle de confiance 95%, 1,01-21,65). Aucune anomalie cardiaque, respiratoire ou musculaire n'était associée à la diminution de la  $VO_2$ . Une altération de la qualité de vie dans sa composante physique était retrouvée ainsi que des troubles anxieux et dépressifs chez 34,1% et 19,5% des patients respectivement.

**Conclusion** Chez les survivants d'un SDRA à SARS-CoV-2 ayant bénéficiés d'une VM invasive, les EFR de repos étaient normales à 6 mois de la sortie d'hospitalisation. Une diminution de la  $VO_2$  était retrouvée chez 52,3% des patients. Une anxiété était présente chez 34,1% de patients et une dépression chez 19,5%.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr JOURDAIN**

**Assesseurs : Pr FAVORY, Pr MATRAN, Dr SIX**

**Directeur de thèse : Dr ROBRIQUET**