



UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ de MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Est-ce que les troubles cognitifs préexistants sont un facteur de  
surmortalité chez les patients âgés atteints de COVID-19 ?**

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2022 à 16h00

au Pôle Recherche

**par Chloé CARTON**

---

**JURY**

**Président : Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Eric BOULANGER**

**Monsieur le Professeur Jean Baptiste BEUSCART**

**Madame le Docteur Dominique HUVENT**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Yaohua CHEN**

## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

ADI : Alzheimer's disease international

AVC : Accident vasculaire cérébral

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CHU : Centre hospitalier universitaire

DIM : Département d'information médicale

DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

DS : Déviation standard

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

HR : Hazard ratio

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

INED : Institut national d'études démographiques

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

LiCoRNe : Lille COVID research network

MMSE : Mini-mental state examination

N : Nombre

NR : Analyse statistique non réalisable devant effectif trop faible

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR [IC 95%] = Odds ratio avec intervalle de confiance à 95%

PCR : Polymerase chain reaction

RR : Risque relatif

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SSR : Soins de suite et de réadaptation

TNC : Troubles cognitifs

Unit : Augmentation de classe pour paramètres quantitatifs

# Table des matières

<b>I. Introduction</b> .....	5
A. Le début d'une nouvelle pandémie .....	5
B. Mortalité du COVID 19 .....	6
C. Population âgée et troubles neurocognitifs .....	7
D. Infection au COVID19 au CHU de Lille .....	8
E. Objectifs .....	8
<b>II. Méthodes</b> .....	9
A. Cohorte LICORNE .....	9
B. Participants et données recueillies .....	10
C. Décès .....	12
D. Ethique .....	12
E. Analyses statistiques .....	12
<b>III. Résultats</b> .....	14
A. Description de la population .....	14
B. Facteurs de risque de mortalité .....	18
C. Facteurs associés à des complications .....	21
<b>IV. Discussion</b> .....	22
A. Troubles cognitifs et mortalité au COVID .....	23
B. Autres facteurs de risque de mortalité .....	28
1) L'avancée en âge : .....	28
2) Le sexe masculin : .....	30
3) Les antécédents médicaux : .....	30
4) La polymédication : .....	32
5) L'indice de performance : .....	33
C. Infection à COVID 19 chez les patients atteints de troubles cognitifs : présentation clinique et impact sur l'état cognitif .....	34
D. Facteurs de risque de complication .....	36
E. Forces et limites de l'étude .....	38
<b>V. Conclusion</b> .....	40
<b>VI. Références bibliographiques</b> .....	41

## **I. Introduction**

### **A. Le début d'une nouvelle pandémie**

Le mois de décembre 2019 a été marqué par l'apparition de nombreux cas de pneumonies, regroupés dans la région de Wuhan en Chine. Après analyse de prélèvements respiratoires de personnes infectées, il a pu être mis en évidence des séquences génomiques extrêmement similaires, ressemblant à deux coronavirus dérivés de chauves-souris. Ce virus a provisoirement été nommé le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) (1)

Le 11 mars 2020, le COVID-19 a été déclaré par l'organisation mondiale de la santé comme nouvelle pandémie, avec une préoccupation particulière devant les niveaux alarmants de propagation et de gravité du virus. En effet, après s'être propagé en Chine fin 2019, il s'est rapidement répandu dans plus de 100 pays, avec plus de 120 000 cas et plus de 4 000 décès signalés au 11 mars 2020. (2)

En 2022, la pandémie n'est pas terminée. A l'heure où nous écrivons ces lignes, on estime que près de 600 millions de personnes dans le monde ont été touchées par l'infection. (3,4)

En France, actuellement, l'incidence est estimée à 217 cas/semaine/100 000 habitants. (5)

Les principaux symptômes présentés par les patients touchés par l'infection étaient la fièvre, la toux et l'asthénie. D'autres symptômes ont été décrits tels que des douleurs musculaires, une fatigue, des diarrhées, des hémoptysies, des céphalées, des maux de gorge. (6–8)

A l'admission, les patients âgés présentaient, comme les plus jeunes, le plus fréquemment une toux, de la fièvre ou une asthénie. Cependant, et comme pour d'autres pathologies du sujet âgé, le pourcentage des formes atypiques était plus élevé. Ces formes atypiques pouvaient être une expression clinique moins bruyante ou modifiée (perte de mobilité,

diarrhée, perte d'appétit, syndrome confusionnel) (9) Le bilan biologique était plus souvent perturbé que les patients plus jeunes avec une lymphopénie, des d-dimères élevées, une hypoalbuminémie ou encore une CRP élevée. (10,11)

## **B. Mortalité du COVID 19**

La maladie connaît aujourd'hui un taux de mortalité autour de 1,1% (4).

Entre le 1er mars et le 30 novembre 2020, le CépiDc faisait état de 63 000 décès liés au Covid-19 (dont 53 400 confirmés), en analysant les causes de décès inscrites dans les bulletins de décès (12)

L'INSEE a remarqué une majoration de 9% des décès toutes causes confondues en 2020, par rapport à 2019, avec un excédent de décès plus prononcé chez les hommes, ainsi que chez les personnes âgées de plus de 70 ans. (12)

Le nombre de décès dû au COVID-19 a continué de progresser dans le monde depuis le début de la pandémie, il est actuellement estimé à 6,5 millions de personnes, dont 150 000 en France. (4). Cela concerne principalement la population âgée. (13)

Les principaux facteurs de risque de mortalité retrouvés dans les études sont l'âge avancé, le sexe masculin, le tabagisme, les comorbidités telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, la maladie pulmonaire chronique ou encore l'existence d'une néoplasie active sous-jacente. (14,15)

Il est important de connaître les autres facteurs de risque de surmortalité afin de mieux préparer une stratégie de prévention lors des prochains épisodes infectieux.

### **C. Population âgée et troubles neurocognitifs**

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, la population âgée de plus de 60 ans représente une part de la population de plus en plus importante. En 2018 selon l'INSEE, elle représentait 25,9% de la population en France. (16) La prévalence actuelle globale de la démence est estimée à 6-8% après 65 ans. La prévalence comme l'incidence augmentent de façon exponentielle avec l'âge. L'incidence est estimée approximativement à 2,4 pour 1 000 personnes-année entre 65 et 69 ans et à plus de 50 pour 1 000 personnes-année après 85 ans. (17) Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour les démences. La prise en charge repose surtout sur des traitements symptomatiques et préventifs pour ralentir le déclin cognitif et améliorer la qualité de vie des patients ainsi que leur prise en charge globale, avec une stimulation cognitive, sensorielle et sociale. (18,19)

Les personnes âgées, d'autant plus si elles présentaient des troubles cognitifs, ont été stigmatisées en début de pandémie, avec la consigne de s'auto-isoler. De plus, l'isolement concernait également les patients vivants en structure avec une interdiction des visites et un arrêt des activités collectives habituellement menées par les établissements. Cet isolement social a entraîné une baisse des stimulations environnementales et sociales, et par conséquence une aggravation de la maladie cognitive de nombreux patients. (20)

La justification de cet isolement des personnes âgées était notamment l'hypothèse d'une infection à COVID 19 plus grave chez les patients âgés, d'autant plus s'ils présentaient des troubles cognitifs.

Dans la littérature, l'impact des troubles cognitifs sur les décès chez les patients infectés au COVID 19 est débattu avec des données qui sont parfois contradictoires. En effet, certaines études retrouvent une association significative entre troubles neurocognitifs et décès suite à

l'infection à COVID 19 (21) mais ce n'est pas un élément retrouvé dans les méta-analyses (14,15).

Dans ce contexte, il semble nécessaire d'enrichir les données de littérature sur la surmortalité ou non chez les patients présentant des troubles cognitifs.

#### **D. Infection au COVID19 au CHU de Lille**

Le CHU de Lille, comme les autres hôpitaux, a dû faire face à cette pandémie.

En effet, entre mars et décembre 2020, 3698 patients présentant une infection au COVID sont passés au CHU de Lille, qu'ils aient été hospitalisés ou non, dont 1125 sujets de 65 ans et plus. (données recueillies après consultation du Dr Bruandet de la DIM)

Des services dédiés à la gestion des patients infectés au COVID ont vu le jour, avec un accueil dédié aux urgences, un service d'hospitalisation, un service ambulatoire et un service de réanimation dédié. De plus, devant la nouveauté de l'infection, avec l'absence de connaissances antérieures, des études ont vu le jour afin de récolter des données clinico-biologiques et pouvoir les analyser pour mieux savoir faire face à ce virus. Ainsi les cohortes LiCorNe ou encore French COVID ont été créées.

#### **E. Objectifs**

Notre travail consiste à étudier les facteurs de risque de mortalité chez les patients âgés infectés au COVID 19.

L'objectif principal est de savoir si les troubles cognitifs ont été un facteur de risque de mortalité chez les patients infectés au COVID 19.

Les objectifs secondaires sont de décrire l'histoire naturelle des patients âgés ayant des troubles cognitifs pré-existants et qui ont été infectés par COVID 19, des caractéristiques à l'admission aux complications au cours de leur hospitalisation, ainsi que de savoir si les troubles cognitifs ont été un facteur de risque de complications.

## **II. Méthodes**

### **A. Cohorte LICORNE**

La cohorte LICORNE (Lille Coronavirus Research NEtwork) est une cohorte monocentrique, au CHU de Lille, regroupant des données clinico-biologiques des patients ayant une infection probable au COVID 19 entre mars et décembre 2020.

Parmi les 3698 patients passés au CHU de Lille pour une infection au COVID 19, 603 ont été inclus dans la cohorte LiCorNe, dont 572 patients dont le diagnostic était confirmé par PCR. Parmi ces derniers, 239 patients (41,8%) ont 65 ans et plus lors de l'inclusion.

La cohorte recense notamment les antécédents du patient, les signes cliniques et biologiques présentés en début d'infection et les complications survenues durant l'hospitalisation.

Les patients étaient inclus lors d'un passage au CHU de Lille, qu'ils soient hospitalisés (unités COMED ou services de réanimation) ou non. Ils ont été suivis de manière prospective et systématique, avec une visite à 3 mois et à 6 mois, où un examen clinique était réalisé avec recueil des paramètres vitaux, des symptômes présentés par le patient, de ses traitements à visée respiratoire, ainsi que plusieurs échelles de dyspnée et test de la marche.

Une bio-banque a été créée pour but de collecter les données existantes pour mieux connaître l'agressivité du coronavirus, trouver des marqueurs permettant de prédire si l'état de santé des patients allait s'aggraver et enfin mettre au point des outils diagnostiques et de suivis.

Cette cohorte est accessible, sur demande auprès d'un conseil scientifique, aux chercheurs du CHU et partenaires.

## **B. Participants et données recueillies**

Nous avons inclus les patients de cette cohorte qui avaient 65 ans et plus lors de leur inclusion, et dont l'infection au COVID était confirmée par PCR.

Nous avons inclus les variables suivantes pour chaque patient :

- Les données démographiques : âge, sexe, poids, IMC (indice de masse corporelle ; regroupé en catégorie avec < 25 kg/m<sup>2</sup> ; 25 à 29,9 kg/m<sup>2</sup> ; 30 à 34,9 kg/m<sup>2</sup> ; 35 à 39,9 kg/m<sup>2</sup> ; > 40 kg/m<sup>2</sup>), lieu de vie (logement collectif ou non), lieu d'habitation (< 50 km du CHU de Lille ou > 50 km)
- Les antécédents médicaux : les pathologies cardiaques, les pathologies respiratoires, les pathologies neurologiques avec notamment l'état cognitif antérieur, le diabète, le tabagisme, l'immunodépression, la présence d'une néoplasie active, les maladies rénales, les antécédents de thrombo-embolie.
- L'autonomie, classée en indépendance fonctionnelle préservée avec autonomie pour les actes de la vie quotidienne ou dépendance fonctionnelle modérée à totale (personnes nécessitant une aide partielle ou totale pour les gestes de la vie quotidienne tels que l'habillage, la toilette, la marche et les transferts).
- L'albuminémie à l'entrée, classée en > 35 g/L, 30 à 35 g/L, 25 à 29,9 g/L, 20 à 24,9 g/L, < 20 g/L

- Suivi antérieur au CHU ou non. On estimait que les patients étaient suivis sur le CHU si on disposait de courriers médicaux antérieurs à l'année 2020.
- Les traitements habituels regroupés par classes thérapeutiques : à visée cardiovasculaire (anticoagulant, antiagrégant plaquettaire, antihypertenseur, autres (anti-arythmiques / statines notamment)), anti-diabétique, antalgique, à visée digestive, à visée respiratoire, antibiotique, à visée neurologique (anti-épileptique, anti-parkinsonien, anti-dépresseur, anxiolytique, hypnotique, anti-cholinestérasique, anti-NMDA)
- Le nombre total de traitements a été calculé. Sont considérés polymédiqués les patients qui avaient 5 traitements ou plus.
- L'indice de performance de l'OMS (état de performance fonctionnelle du patient au moment du diagnostic). Ce score est classé en 5 catégories allant de 0 (activités habituelles), avec une réduction progressive des activités réalisables jusqu'à un alitement total. Il est habituellement utilisé dans les évaluations oncologiques. (22)
- La date de début des premiers symptômes
- La date d'entrée dans la cohorte
- La date de la confirmation de l'infection au COVID par la positivité du PCR
- Les symptômes initiaux : respiratoires, digestifs, neurologiques, hyperthermie, cutanés, ou autres
- Les complications médicales lors de l'hospitalisation : choc septique, sur-infection respiratoire, bactériémie, fongémie, infection de cathéter, myocardite, péricardite, troubles du rythme cardiaque, complications thrombo-emboliques, hémorragiques, méningite ou encéphalite, convulsions, insuffisance rénale aigue, insuffisance hépatocellulaire.
- Le passage ou non en réanimation
- La décision de limitation thérapeutique ou non
- Le devenir du patient : retour au domicile, transfert en SSR ou décès, et la date du décès si décès

Certaines données étaient manquantes, telles que la date de début des symptômes, les antécédents de pathologies cardiaques telles que l'hypertension artérielle ou encore la mise en place de limitations thérapeutiques. Ces données ont été complétées avec les courriers du dossier informatique des patients.

Certaines variables n'avaient pas été recueillies dans la cohorte. Ces variables ont été complétées avec les courriers du dossier informatique des patients.

### **C. Décès**

Les décès survenus avant la fin du suivi de la cohorte ont été notifiés ainsi que les dates. Nous avons de plus vérifié l'exactitude de ces données dans la base de l'INSEE (23).

### **D. Ethique**

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une cohorte déjà existante.

La cohorte LiCoRNe a reçu un avis favorable du CPP (*n°ID-RCB : 2020-A01514-35*).

Nous avons fait une demande d'accès aux données auprès du comité exécutif de la cohorte LiCoRNe. Les données nous ont été communiquées à travers un fichier anonyme et protégé par un mot de passe par la gestionnaire des données.

### **E. Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été 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 des données a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Pour répondre à notre question principale, la survie globale des patients a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La recherche des facteurs de risque de décès a été réalisée par un modèle de Cox à risques proportionnels. Les facteurs associés au seuil de 0.05 ainsi que l'antécédent de troubles cognitifs ont été introduits dans un modèle de Cox à risques proportionnels multivarié.

La survenue d'au moins une complication est la variable dépendante dans l'analyse d'objectif secondaire. Nous avons d'abord réalisé un test du Khi-deux pour les facteurs qualitatifs et par un test t de Student (ou U de Mann-Whitney en cas de distribution non Gaussienne) pour les facteurs quantitatifs. Les facteurs associés au seuil de 0.05 ainsi que l'antécédent de troubles cognitifs ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivarié.

Pour les analyses multivariées sur les facteurs de risque de décès et sur les facteurs de risque de complication, les paramètres ayant des valeurs manquantes ont été traités par imputation multiple.

Les patients ayant des antécédents de troubles cognitifs ont été comparés à ceux qui n'en n'ont pas à l'aide du test du Khi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique <5) pour les facteurs qualitatifs et à l'aide du test t de Student pour les facteurs quantitatifs.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées par l'équipe des biostatistiques du CHU de Lille, à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

### III. Résultats

#### A. Description de la population

Notre cohorte regroupait 239 patients qui avaient 65 ans et plus lors de l'inclusion.

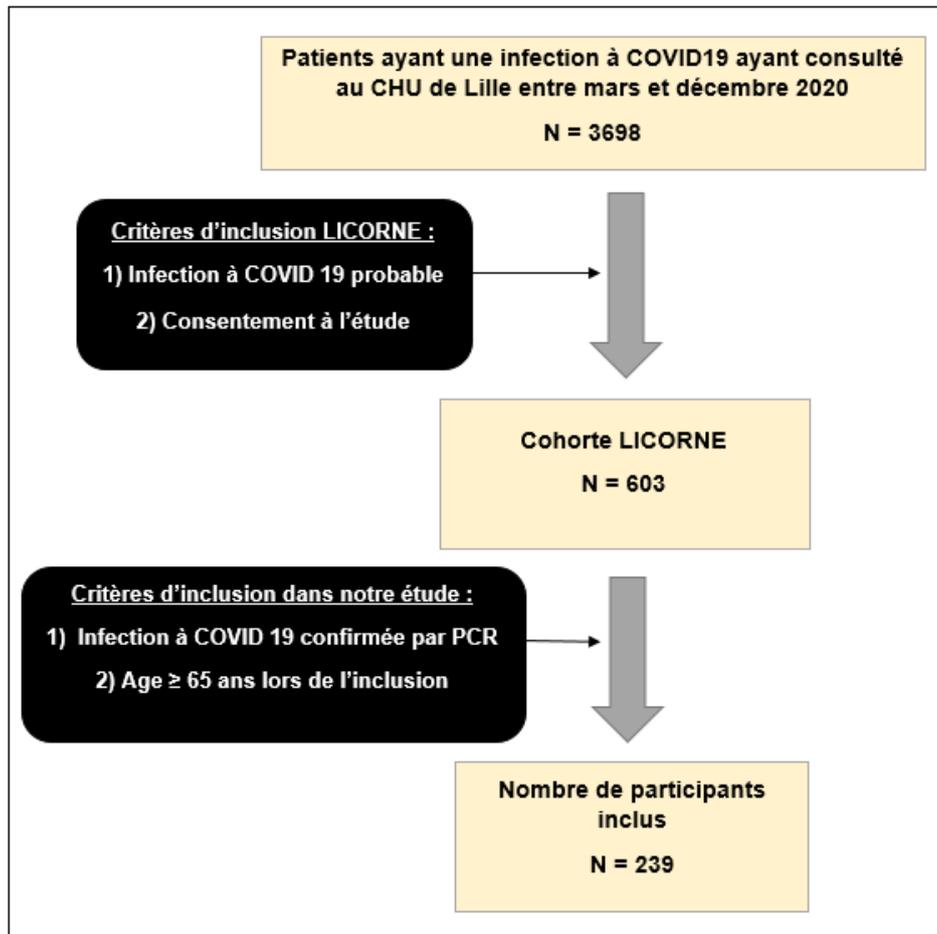


Figure 1 : Diagramme de flux

Parmi les 239 patients inclus, 72,4% étaient des hommes. L'âge moyen était de  $73,4 \pm 6,9$  ans. (tableau 1)

Les principaux antécédents des patients étaient cardiaques (72,3%). Les antécédents de diabète concernaient 35,7% des patients et de tabagisme (actif ou passif) 44,9%.

6,3% des patients présentaient des troubles neurocognitifs.

Les principales différences concernant les patients présentant des troubles cognitifs étaient qu'ils étaient plus âgés, avec une moyenne d'âge de  $80,9 \pm 9,5$  ans contre  $72,9 \pm 6,3$  ans ( $p < 0,01$ ).

Ils vivaient plus souvent en logement collectif (40% contre 4,5%,  $p < 0,01$ ), et présentaient le plus souvent une dépendance fonctionnelle avec nécessité d'aide partielle ou totale pour les actes de la vie quotidienne (60% contre 6,5%,  $p < 0,01$ ).

Une plus grande partie de la population de patients ayant des troubles cognitifs avait des antécédents de maladie rénale (33,3% contre 8,1%,  $p < 0,01$ ), des antécédents d'accident vasculaire cérébral (33,3% contre 8,5%,  $p = 0,01$ ) ou encore de syndrome dépressif (33,3% contre 6,3%,  $p < 0,01$ ). De plus, les patients ayant des troubles cognitifs présentaient plus souvent une polymédication (80% contre 50,9%,  $p = 0,03$ ). Enfin, les symptômes présentés ne différaient pas selon si les patients avaient des troubles cognitifs ou non.

	Total N = 239	Absence de TNC N = 224	TNC N = 15	Données manquantes (absence de TNC / TNC)	p-value
<b>Âge en années</b>	73,4 ± 6,9	<b>72,9 ± 6,3</b>	<b>80,9 ± 9,5</b>	0 / 0	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Sexe</b>				0 / 0	0,37
Masculin	173 (72,4)	164 (73,2)	9 (60)		
Féminin	66 (27,6)	60 (26,8)	6 (40)		
<b>IMC</b>				29 / 3	0,08
< 25 kg/m <sup>2</sup>	42 (20,3)	36 (16,2)	6 (40)		
25 à 29,9 kg/m <sup>2</sup>	86 (41,5)	83 (37,4)	3 (20)		
30 à 34,9 kg/m <sup>2</sup>	46 (22,2)	44 (19,6)	2 (13,3)		
35 à 39,9 kg/m <sup>2</sup>	21 (10,1)	20 (8,9)	1 (6,7)		
> 40 kg/m <sup>2</sup>	12 (5,8)	12 (5,4)	0 (0)		
<b>Albumine</b>				10 / 2	0,30
> 35 g/L	83 (36,6)	76 (34,2)	6 (40)		
30-35 g/L	71 (31,3)	66 (29,7)	5 (33,3)		
25 à 29,9 g/L	60 (26,4)	57 (25,7)	2 (13,3)		
20 à 24,9 g/L	11 (4,8)	11 (5)	0		
< 20 g/L	2 (0,9)	2 (0,9)	0		
<b>Lieu de vie</b>				<b>1 / 0</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Logement individuel	222 (93,3)	<b>213 (95,5)</b>	<b>9 (60)</b>		
Logement collectif	16 (6,7)	<b>10 (4,5)</b>	<b>6 (40)</b>		

<b>Lieu d'habitation &lt; 50km du CHU de Lille</b>	203 (84,9)	189 (84,4)	14 (93,3)	0 / 0	0,71
<b>Suivi au CHU de Lille</b>	146 (61,1)	134 (59,8)	12 (80)	0 / 0	0,12
<b>Autonomie</b>				<b>23 / 0</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Indépendance fonctionnelle	194 (89,8)	<b>188 (93,5)</b>	<b>6 (40)</b>		
Dépendance fonctionnelle partielle ou complète	22 (10,2)	<b>13 (6,5)</b>	<b>9 (60)</b>		
<b>Troubles neurocognitifs antérieurs</b>	15 (6,3)	<b>0 (0)</b>	<b>15 (100)</b>	<b>0 / 0</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Antécédents médico-chirurgicaux</b>					
Cardiaque	172 (72,3)	158 (70,9)	14 (93,3)	1 / 0	0,07
HTA	152 (63,9)	141 (63,2)	11 (73,3)	65 / 1	0,43
Pulmonaire	53 (22,3)	49 (22)	4 (26,7)	1 / 0	0,75
Diabète	85 (35,7)	77 (34,5)	8 (53,3)	1 / 0	0,14
Tabagisme	84 (44,9)	77 (44,3)	7 (53,8)	50 / 2	0,50
Immunodépression	14 (5,9)	13 (5,9)	1 (6,7)	2 / 0	1
Néoplasie active	20 (8,4)	19 (8,5)	1 (6,7)	1 / 0	1
Rénal	23 (9,7)	<b>18 (8,1)</b>	<b>5 (33,3)</b>	1 / 0	<b>&lt; 0,01</b>
Thrombo-embolique	21 (8,9)	19 (8,6)	2 (13,3)	2 / 0	0,63
Neurologique					
AVC	24 (10,3)	<b>19 (8,5)</b>	<b>5 (33,3)</b>	0 / 0	<b>0,01</b>
Maladie de parkinson	3 (1,3)	2 (0,9)	1 (6,7)	0 / 0	NR
Epilepsie	5 (2,1)	5 (2,2)	0 (0)	0 / 0	NR
Syndrome dépressif	19 (8)	<b>14 (6,3)</b>	<b>5 (33,3)</b>	0 / 0	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Traitements habituels</b>					
A visée cardio-vasculaire					
Anticoagulant	40 (17,1)	35 (1,9)	5 (33,3)	4 / 0	0,15
Antiagrégant plaquettaire	89 (38,0)	84 (38,2)	6 (40)	4 / 0	0,89
Anti-hypertenseur	167 (70,9)	155 (70,1)	12 (80)	3 / 0	0,56
Autre	126 (53,9)	<b>114 (52,1)</b>	<b>12 (80)</b>	5 / 0	<b>0,03</b>
Anti-diabétique	71 (30,3)	67 (30,5)	4 (26,7)	4 / 0	1
Antalgique	47 (20,1)	39 (17,6)	8 (53,3)	5 / 0	
A visée digestive	92 (39,3)	86 (39,1)	6 (40)	4 / 0	0,94
A visée respiratoire	38 (16,1)	36 (16,4)	2 (13,3)	4 / 0	1
Antibiotique	15 (6,4)	15 (6,8)	0 (0)	5 / 0	
A visée neurologique					
Anti-épileptique	17 (7,1)	14 (6,4)	3 (20)	4 / 0	0,08
Antiparkinsonien	5 (2,1)	4 (1,8)	1 (6,7)	4 / 0	NR
Anti-dépresseur	26 (11,1)	23 (10,5)	3 (20)	4 / 0	0,22
Anxiolytique	31 (13,3)	<b>25 (11,4)</b>	<b>6 (40)</b>	5 / 0	<b>0,01</b>
Hypnotique	17 (7,3)	16 (7,3)	1 (6,7)	4 / 0	1
Anti-cholinestérasique	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 / 0	NR
Anti-NMDA	0	0 (0)	0 (0)	4 / 0	NR
<b>Polymédication</b>	124 (52,9)	<b>112 (50,9)</b>	<b>12 (80)</b>	4 / 0	<b>0,03</b>
<b>Symptômes initiaux</b>					
Respiratoires					
Oxygénothérapie initiale	175 (73,2)	166 (74,8)	9 (60)	0 / 0	
Rhinorrhée ou obstruction nasale	7 (3,1)	7 (3,3)	0 (0)	11 / 0	NR
Toux	116 (50,9)	107 (50,7)	8 (53,3)	11 / 0	0,84
Hémoptysie	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)	11 / 0	NR
Dyspnée	177 (77,6)	167 (78,4)	10 (66,7)	11 / 0	0,34

Digestifs		66 (30,1)	6 (40)	5 / 0	0,40	
Diarrhées		60 (25,6)				
Nausée / vomissements		13 (5,6)				
Douleur abdominale		13 (5,6)				
Neurologiques						
Céphalée		37 (15,8)	37 (16,9)	0 (0)	5 / 0	0,14
Confusion		16 (6,8)	14 (6,4)	2 (13,3)	5 / 0	0,27
Hyperthermie		155 (66,2)	148 (67,6)	7 (46,7)	5 / 0	0,10
Cutanés		2 (0,9)	2 (0,9)	0 (0)	5 / 0	NR
Autres						
Myalgie ou Arthralgie		64 (27,9)	61 (28,5)	3 (20)	10 / 0	0,57
Asthénie		115 (49,1)	107 (48,9)	8 (53,3)	5 / 0	0,74
Douleur thoracique		20 (8,8)	19 (8,9)	1 (6,7)	11 / 0	1
Odynophagie ou otalgie		7 (3,1)	7 (3,3)	0 (0)	11 / 0	NR
Anosmie ou dysgueusie		36 (15,4)	36 (16,4)	0 (0)	5 / 0	0,14
<b>Indice de performance</b>				48 / 2	0,33	
0		11 (5,8)	11 (6,3)	0 (0)		
1		26 (13,8)	26 (14,9)	0 (0)		
2		28 (14,8)	24 (13,7)	4 (30,8)		
3		57 (30,2)	53 (30,3)	4 (30,8)		
4		67 (35,4)	62 (35,2)	5 (38,5)		
<b>Complications médicales lors de la prise en charge</b>						
Choc septique		20 (9,2)	19 (9,4)	1 (7,1)	21 / 7	1
Sur-infection respiratoire ou pneumothorax		45 (20,7)	44 (21,9)	1 (7,1)	21 / 1	0,31
Bactériémie, fongémie, infection de cathéter		39 (18)	39 (19,2)	0 (0)	21 / 1	0,08
Myocardite, péricardite		1 (0,5)	1 (0,05)	0 (0)	21 / 1	NR
Troubles du rythme cardiaque		34 (15,7)	32 (15,8)	2 (14,3)	21 / 1	1
Arrêt cardiaque		29 (13,4)	25 (12,3)	4 (28,6)	21 / 1	0,10
Thrombo-emboliques		22 (10,1)	22 (10,8)	0 (0)	21 / 1	0,37
Hémorragiques		8 (3,9)	7 (3,7)	1 (7,1)	34 / 1	0,44
Méningite, encéphalite		2 (1)	1 (0,5)	1 (7,1)	34 / 1	NR
Convulsions		0 (0)	0 (0)	0 (0)	34 / 1	NR
Insuffisance rénale aiguë		46 (22,5)	43 (22,6)	3 (21,4)	34 / 1	1
Insuffisance hépato-cellulaire		3 (1,5)	3 (1,6)	0 (0)	34 / 1	NR
Au moins une complication		127 (58,5)	120 (59,1)	7 (50)	21 / 1	0,51
<b>Passage en réanimation</b>		169 (71)	161 (72,2)	8 (53,3)	1 / 0	0,14
<b>Limitations thérapeutiques</b>		56 (23,9)	49 (22,4)	7 (46,7)	5 / 0	0,054
<b>Devenir du patient</b>						0,20
Retour au domicile		100 (44,8)	100 (45)	1 (6,7)	14 / 0	
Transfert en SSR		54 (24,1)	48 (22,9)	6 (40)	14 / 0	
Décès		70 (29,3)	62 (27,7)	8 (53,3)	0 / 0	

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients (N = 239) avec précisions selon s'ils présentaient ou non des troubles cognitifs**

Les variables numériques continues étaient exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard. Les variables catégorielles ont été exprimées en nombre absolu (pourcentage).

L'indice de performance de l'OMS correspond à l'état de performance fonctionnelle du patient au moment du diagnostic d'infection, avec 0 = absence de réduction des activités, 1 = activité discrètement réduite mais moins de 25% du temps de jour alité, 2 = incapacité à une activité soutenue mais moins de 50% du temps alité, 3 = capable de seulement quelques soins personnels et > 50% du temps alité, 4 = alité en permanence.

HTA : hypertension artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; CHU : centre hospitalier universitaire ; DS : déviation standard ; N : nombre ; NR : analyse statistique non réalisable devant effectif trop faible ; SSR : soins de suite et de réadaptation ; TNC : troubles cognitifs

## B. Facteurs de risque de mortalité

A la fin des 6 mois de suivi, le pourcentage de décès était de 29,3%. (Figure 2)

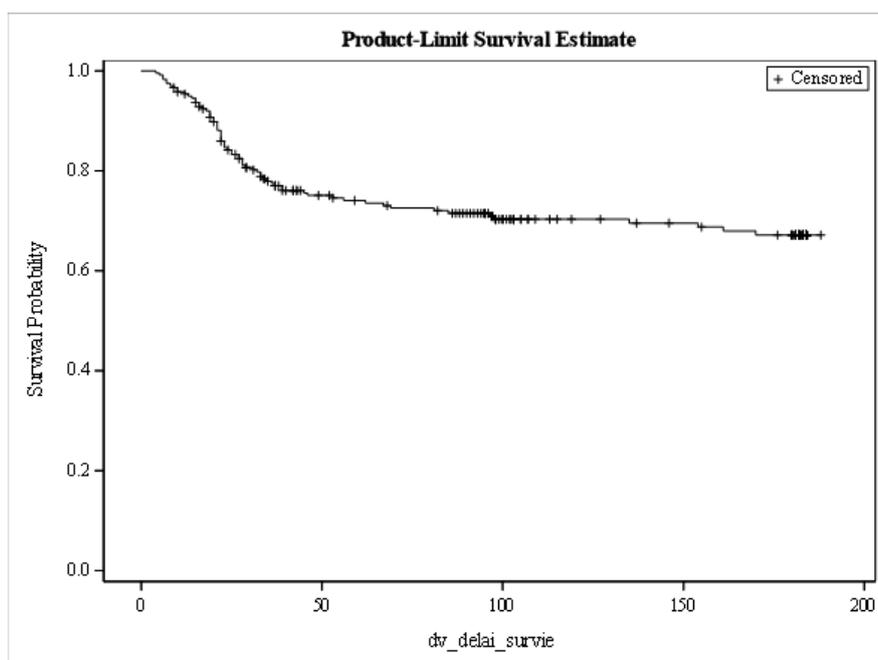


Figure 2 : courbe de survie

Les facteurs apparaissant comme significativement associés au décès sont le sexe masculin ( $p=0,05$ ), l'âge avancé ( $p=0,03$ ), les antécédents de maladie respiratoire (HR 2,57 ;  $p < 0,01$ ), les antécédents de maladie rénale (HR 2,04 ;  $p=0,03$ ), les antécédents de maladie thrombo-embolique (HR 2,26 ;  $p=0,01$ ), la polymédication (HR 1,93 ;  $p=0,01$ ) ainsi qu'un indice de performance moins bon lors de l'arrivée à l'hôpital (HR 1,33 ;  $p=0,03$ ). (tableau 2)

La présence de troubles cognitifs antérieurs tend à être significative, sans pour autant atteindre le seuil statistique (HR 1,91 ; p=0,09).

La dépendance fonctionnelle ne semble pas être associée significativement au décès (HR 1,9 ; p=0,07). De plus, les différents symptômes présentés par les patients à l'entrée ne semblent pas être associés significativement au décès.

	HR [IC 95%]	p-value
<b>Âge</b> par augmentation de 5 ans	<b>1,18 [1,01-1,38]</b>	<b>0,03</b>
<b>Sexe féminin</b>	<b>0,54 [0,30-0,99]</b>	<b>0,05</b>
IMC plus élevé	0,95 [0,83-1,09]	0,48
Albumine par augmentation de 5 g/L	0,95 [0,76-1,19]	0,64
Lieu de vie : Logement collectif	1,35 [0,58-3,11]	0,49
Lieu d'habitation < 50km du CHU de Lille	1,05 [0,54-2,06]	0,88
Suivi au CHU de Lille	1,08 [0,66-1,76]	0,77
Autonomie avec dépendance fonctionnelle	1,90 [0,96-3,75]	0,07
<b>Troubles neurocognitifs antérieurs</b>	<b>1,91 [0,91-3,99]</b>	<b>0,09</b>
<b>Antécédents médico-chirurgicaux</b>		
Cardiaque	1,15 [0,67-1,96]	0,62
HTA	0,96 [0,59-1,56]	0,87
<b>Pulmonaire</b>	<b>2,57 [1,57-4,20]</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Diabète	1,28 [0,79-2,06]	0,31
Tabagisme	1,28 [0,73-2,25]	0,38
Immunodépression	0,68 [0,22-2,17]	0,52
Néoplasie active	1,28 [0,59-2,79]	0,54
<b>Rénal</b>	<b>2,04 [1,07-3,89]</b>	<b>0,03</b>
<b>Thrombo-embolique</b>	<b>2,26 [1,18-4,29]</b>	<b>0,01</b>
Neurologique		
AVC	1,39 [0,69-2,80]	0,36
Maladie de Parkinson	NR	
Epilepsie	NR	
Syndrome dépressif	0,83 [0,33-2,06]	0,69
<b>Polymédication</b>	<b>1,93 [1,17-3,20]</b>	<b>0,01</b>
Symptômes initiaux		
Respiratoires		
Absence d'oxygénothérapie initiale	0,63 [0,35-1,14]	0,13
Rhinorrhée ou obstruction nasale	NR	
Toux	0,69 [0,43-1,13]	0,69
Hémoptysie	NR	
Dyspnée	0,97 [0,55-1,72]	0,92
Digestifs	0,78 [0,46-1,34]	0,37
Neurologiques		
Céphalée	0,73 [0,35-1,53]	0,40
Confusion	1,32 [0,57-3,06]	0,51
Hyperthermie	0,71 [0,44-1,15]	0,16
Cutanés	NR	
Autres		
Myalgie ou Arthralgie	1,01 [0,60-1,71]	0,97

Asthénie	0,63 [0,39-1,02]	0,06
Douleur thoracique	0,98 [0,42-2,27]	0,97
Odynophagie ou otalgie	NR	
Anosmie ou dysgueusie	0,79 [0,39-1,59]	0,51
<b>Indice de performance</b> pour augmentation d'une catégorie	<b>1,33 [1,03-1,71]</b>	<b>0,03</b>

**Tableau 2 : Facteurs de risque de mortalité en analyse bivariée**

L'indice de performance de l'OMS correspond à l'état de performance fonctionnelle du patient au moment du diagnostic d'infection.

AVC : accident vasculaire cérébral ; CHU : centre hospitalier universitaire ; IMC : indice de masse corporelle en kg/m<sup>2</sup> ; HR [IC 95%] : hazard ratio avec intervalle de confiance à 95% ; HTA : hypertension artérielle ; NR : analyse statistique non réalisable sur effectifs trop réduits

Les données retrouvées comme significativement associées au décès lors de l'analyse bivariée ont été analysées en modèle multivarié.

Les facteurs qui restent significativement associés à la mortalité sont l'âge avancé (HR 1,22 ; p=0,03), les antécédents de maladie pulmonaire (HR 2,19 ; p < 0,01) et le sexe masculin. Les antécédents thrombo-emboliques tendent à être significativement associés à la mortalité, mais ne le sont pas (HR 2,01 ; p=0,051). (tableau 3)

Les troubles neurocognitifs ne sont pas significativement associés au décès (p=0,75).

	Unit	HR	IC	p-value
<b>Âge</b>	5	<b>1,22</b>	[1,02 – 1,48]	<b>0,03</b>
<b>Antécédents de maladie pulmonaire</b>	.	<b>2,19</b>	[1,27 ; 3,78]	<b>&lt; 0,01</b>
Antécédents de maladie rénale	.	1,26	[0,61 ; 2,59]	0,53
<b>Antécédents de maladie thrombo-embolique</b>	.	<b>2,01</b>	[1,00 ; 4,04]	<b>0,051</b>
Antécédents de troubles neurocognitifs	.	1,15	[0,48 ; 2,78]	0,75
Indice de performance à l'entrée	1	1,02	[0,81 ; 1,29]	0,84
<b>Sexe féminin</b>	.	<b>0,40</b>	[0,20 ; 0,78]	<b>0,01</b>
Polymédication	.	1,30	[0,75 ; 2,24]	0,35

**Tableau 3 : facteurs associés au décès en modèle multivarié**

IC : intervalle de confiance ; HR : Hazard ratio ; Unit : augmentation de classe pour paramètres quantitatifs

### C. Facteurs associés à des complications

Durant leur hospitalisation, certains patients ont présenté différentes complications médicales. Les complications pouvaient être respiratoires (infection respiratoire, pneumothorax), infectieuses (bactériémie, fongémie, infection de cathéter), cardiaques (myocardite, péricardite, troubles du rythme), thrombo-emboliques, neurologiques (méningite, encéphalite, convulsion), rénales ou encore hépatocellulaires.

Les facteurs qui semblent associés significativement à un risque de complications sont : le sexe masculin (79,5% contre 65,6%,  $p = 0,02$ ), les antécédents pulmonaires (27,8% contre 15,6%,  $p = 0,03$ ) et les antécédents de tabagisme actif ou passif (52,1% contre 37%,  $p = 0,05$ ).

De plus, les signes cliniques présentés lors de l'examen clinique initial semblant associés significativement aux complications sont : la nécessité d'une oxygénothérapie initiale (85,8% vs 56,7%,  $p < 0,01$ ), la présence d'une toux (58,1% contre 43,8%,  $p = 0,04$ ) ou d'une dyspnée (84,6% contre 71,9%,  $p = 0,03$ ).

De même, un indice de performance plus élevé, qui correspond donc à une baisse des capacités physiques habituelles, semble associé à un risque de complications plus important ( $p < 0,01$ ), tout comme un poids plus élevé ( $88\text{kg} \pm 17,1$  en moyenne contre  $82,3\text{kg} \pm 16,5$ ,  $p = 0,02$ ).

Ces facteurs associés significativement au fait de présenter au moins une complication durant l'hospitalisation ont ensuite été analysés en modèle multivarié.

Les deux facteurs semblant être associés à un risque de présenter une complication sont la présence d'une toux lors de l'examen clinique d'entrée ainsi que la nécessité d'une oxygénothérapie initiale. (tableau 4)

	Unit	OR [IC 95%]	p-value
Antécédents pulmonaires	.	1.40 [0,65 – 3,00]	0.39
Antécédents de troubles neurocognitifs	.	0.71 [0,22 – 2,28]	0.56
Indice de performance de l'OMS	1	1.36 [0,98 – 1,88]	0.07
Poids à l'entrée	10	1.16 [0,95 – 1,42]	0.15
Sexe féminin	.	0.77 [0,35 – 1,67]	0.50
Dyspnée lors de l'entrée	.	0.76 [0,35 – 1,90]	0.55
<b>Oxygénothérapie initiale</b>	.	<b>3.52 [1,62 – 7,65]</b>	<b>&lt; 0.01</b>
<b>Toux à l'entrée</b>	.	<b>2.73 [1,38 – 5,40]</b>	<b>&lt; 0.01</b>
Tabagisme actif ou sevré	.	1.28 [0,63 – 2,58]	0.49

**Tableau 4 : Facteurs de risque de présenter au moins une complication, en analyse multivariée, à partir des facteurs ressortant significatifs au seuil de 0,05 en analyse univariée**

OR [IC 95%] : Odds ratio avec intervalle de confiance à 95% ; Unit : augmentation de classe pour paramètres quantitatifs

#### IV. Discussion

La pandémie à COVID 19 a été à l'origine de nombreux décès dans le monde depuis le début de l'année 2020. L'objectif principal de notre étude était de savoir si les troubles neurocognitifs sont un facteur de risque de décès chez les patients âgés infectés au COVID 19.

Notre étude n'a pas mis en évidence de relation significative entre la présence de troubles cognitifs antérieurs à l'infection et le décès. Les facteurs associés à une surmortalité chez les patients infectés au COVID 19 étaient le sexe masculin, l'âge avancé, les antécédents de maladie respiratoire, de maladie rénale, la polymédication et un indice de performance moins bon lors de l'arrivée à l'hôpital.

Les patients présentant des troubles cognitifs antérieurs à l'infection à COVID 19 présentaient des différences par rapport à la population sans troubles cognitifs, telles qu'un âge plus élevé, une plus grande proportion vivait en logement collectif et avait un besoin d'aide pour les actes

de la vie quotidienne. De plus ils présentaient plus souvent des antécédents de maladie rénale, d'accidents vasculaires cérébraux ou de syndrome dépressif. La polymédication était plus fréquente. Les symptômes de l'infection n'étaient cependant pas significativement différents de la population sans troubles cognitifs antérieurs.

Les troubles cognitifs ne semblaient pas non plus être associés à un risque plus important de présenter des complications de l'infection à COVID 19. A l'inverse, la présence d'une toux ou la nécessité d'une oxygénothérapie initiale étaient plus à risque de présenter au moins une complication telle qu'une surinfection, des troubles du rythme, un phénomène thrombo-embolique, ou encore des complications neurologiques, rénales ou hépato-cellulaires.

### **A. Troubles cognitifs et mortalité au COVID**

Notre étude ne retrouvait pas d'association entre la mortalité liée à l'infection à COVID19 et la présence de troubles cognitifs antérieurs. Cette association a peu été étudiée comme critère de jugement principal dans les différentes études menées, et les résultats étaient discordants. Certains articles étaient en contradiction avec le nôtre.

Une méta-analyse publiée en 2021 retrouvait une association entre troubles cognitifs antérieurs et mortalité lors de l'infection à COVID 19. Cette méta-analyse se basait sur 5 études italiennes, avec des patients de 65 ans ou plus, institutionnalisés ou hospitalisés, infectés au coronavirus. La démence apparaissait comme un facteur de risque de mortalité avec un RR à 3,67 [IC 2,43 ; 5,55]. (24)

De plus, une étude rétrospective transversale a été menée aux Etats Unis en 2022. L'étude se déroulait sur une période prolongée et un territoire étendu. Ils comparaient le taux de décès chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou autres démences par rapport à ceux indemnes de maladies neurocognitives entre les périodes de mars à décembre 2019 et mars

à décembre 2020. Comparé à 2019, la mortalité ajustée en 2020 était 12,4% plus élevée chez les patients ne présentant pas de troubles neurocognitifs, et 25,7% plus élevée parmi les patients présentant une maladie neurocognitive. Cette étude suggère un excès de mortalité durant l'année 2020, qui correspond à la première année de pandémie à COVID 19, particulièrement chez les patients âgés présentant des troubles neurocognitifs. (25)

En revanche, d'autres études retrouvaient des résultats concordants avec les nôtres.

Dans une étude monocentrique rétrospective réalisée en Belgique entre mars et avril 2020, l'âge apparaissait comme associé à la mortalité liée à l'infection à COVID 19, mais les troubles cognitifs ne l'étaient pas ( $p = 0,77$ ). (26)

De même, dans une étude multicentrique réalisée aux Etats Unis, entre mars et avril 2020, les troubles cognitifs ne semblaient pas associés à la mortalité en cas d'infection à COVID 19. (27)

Différentes hypothèses pouvaient être émises afin d'expliquer ces discordances.

Premièrement, l'absence de relation entre les troubles cognitifs et la mortalité dans notre étude pourrait être expliquée par la faible prévalence des troubles cognitifs. Seuls 15 patients (6,3%) présentaient des troubles cognitifs.

Bien qu'étant un faible pourcentage de la population, cela semblait correspondre avec la prévalence des troubles neurocognitifs dans la population générale.

Une étude récente estimait que la prévalence mondiale des troubles cognitifs serait de 0,5% de 40 à 70 ans, puis 6,5% de 70 à 84 ans, puis doublerait tous les 5 ans à partir de 85 ans,

avec une prévalence de 23,5% chez les plus de 85 ans. Ces pourcentages seraient légèrement plus élevés chez les femmes que chez les hommes. (28)

Cette faible prévalence pourrait être en lien avec l'âge relativement jeune des patients de notre cohorte (âge moyen de  $73,4 \pm 6,9$  ans).

Cependant, dans une étude où la population était plus âgée (âge moyen de 85 ans) et présentait plus de troubles cognitifs (44%), il n'avait pourtant pas été démontré d'association entre les troubles cognitifs et le décès. (26)

Deuxièmement, un sous diagnostic des troubles cognitifs a pu participer à un manque de puissance dans notre analyse statistique.

L'absence initiale de recueil de cette donnée a pu sous-estimer la prévalence des troubles cognitifs. Cette variable ne faisait pas parti des différents paramètres recueillis dans la cohorte LiCorNe. Elle a été recueillie en vérifiant à postériori les dossiers informatiques des patients. Si cela n'était pas mentionné dans le dossier, les patients étaient considérés comme n'ayant pas de troubles neurocognitifs. Les patients n'avaient pas bénéficié de tests standardisés d'évaluation de la mémoire avant l'hospitalisation ni durant l'hospitalisation. De plus, chez les patients non suivis sur le CHU de Lille (39,1%), si cela n'était pas inscrit dans les antécédents des patients, nous ne disposons pas de courriers supplémentaires pour chercher ce critère.

De plus, de façon générale, il existerait une sous-estimation de troubles cognitifs dans la population générale. Le rapport de 2021 de l'ADI (Alzheimer's disease international) estimait que le diagnostic de troubles cognitifs serait sous-estimé dans 60 à 90% des cas. (29)

Une étude rétrospective italienne réalisée entre février et avril 2020 retrouvait une association significative entre les troubles cognitifs et le décès chez les patients infectés à COVID 19 avec un OR à 1,84 [IC 95% : 1.09-3.13,  $p < 0.05$ ]. Dans cette cohorte, 13,1% des patients

présentaient des troubles cognitifs. Comparé à notre cohorte, les patients étaient plus âgés avec un âge moyen de  $82,6 \pm 5,3$  ans. De plus, les patients de plus de 65 ans bénéficiaient systématiquement d'une évaluation gériatrique avec notamment une évaluation cognitive et la recherche d'un syndrome confusionnel. (30) L'évaluation cognitive à la phase aiguë reste discutable, avec un risque de sous-estimation des capacités cognitives des patients. De plus, ils utilisaient l'échelle CDR (Clinical Dementia Rating Scale), qui estime les fonctions cognitives et globales à partir de 6 paramètres (la mémoire, l'orientation, la capacité à porter un jugement ou résoudre un problème, la capacité à mener des activités, la place dans le foyer et les passe-temps, ainsi que la capacité à gérer son hygiène personnelle. Ces paramètres sont évalués sur l'interrogatoire. Ce type d'évaluation peut souffrir d'un biais de mémorisation.

Troisièmement, un suivi plus long aurait pu entraîner des résultats différents.

Dans notre étude, les patients étaient suivis jusqu'à 6 mois après le début de l'infection. Les décès survenus après ce délai de 6 mois n'étaient donc pas pris en compte.

En effet, des études ont été réalisées afin de connaître la mortalité post hospitalière et ses facteurs de risque. Dans une étude réalisée chez les patients de 75 ans et plus, la mortalité au décours de 3 ans de suivi était de 50%. Dans les variables influençant significativement cette mortalité, il y avait notamment la démence ( $p < 0,001$ ). (31)

Par ailleurs, dans notre étude les patients présentant des troubles cognitifs antérieurs à l'infection n'étaient pas significativement plus graves que ceux indemnes de troubles cognitifs. En effet, ils présentaient plus d'antécédents rénaux, paramètre associé à la mortalité dans notre étude, ainsi que plus d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de syndrome dépressif. Ils présentaient également plus souvent une polymédication, également identifiée comme associée à la mortalité dans notre étude. Cependant, les symptômes présentés et les

complications de l'infection n'étaient pas significativement différentes des patients indemnes de troubles cognitifs.

Cependant, la proportion de patients ayant eu une décision de limitations thérapeutiques semblait plus importante chez les patients ayant des troubles cognitifs antérieurs (46,7% contre 22,4%), avec une p-value presque significative à 0,054. Cela aurait pu présager d'un plus grand nombre de décès.

Enfin, une quatrième hypothèse serait que notre population pourrait être sur-sélectionnée en étant uniquement hospitalière. Hors, une partie des résidents d'EHPAD n'était pas transférée en milieu hospitalier, mais pris en charge sur leur lieu de résidence. (32)

Dans la population vivant en établissement d'hébergement (EHPAD, USLD), la proportion de patients présentant des troubles cognitifs est importante. Dans un rapport de la fondation Médéric Alzheimer, la prévalence des troubles cognitifs en établissement d'hébergement (EHPAD, USLD) était de 52% en 2019. (33) A l'inverse, chez les sujets hospitalisés, âgés de plus de 60 ans, une étude retrouve une prévalence des troubles cognitifs de 25,1 %. (34)

De plus, dans les établissements d'hébergement pour les personnes âgées, la mortalité au COVID 19 a été importante, notamment lors de la première vague d'infection.

La DREES (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques) rapportait qu'en 2020, les trois quarts des EHPAD auraient eu au moins un résident infecté et un établissement sur cinq a connu un épisode dit « critique », au cours duquel au moins 10 résidents ou 10 % de l'ensemble des résidents sont décédés. Au total, 38 % de l'ensemble des résidents ont été contaminés et 5 % sont décédés, soit 29 300 décès. La seconde vague de contamination aurait touché plus largement les EHPAD de l'ensemble du territoire et occasionnée deux fois plus de contaminations des résidents que lors de la première vague. Pour autant, le nombre de décès est identique, avec un peu moins de 15 000 personnes, sans

doute lié à une meilleure détection des cas asymptomatiques grâce aux tests ou une meilleure prise en charge des formes graves de la maladie. (35)

D'après une étude réalisée dans plusieurs EHPAD en région PACA et Occitanie, les taux plus élevés de décès dans les EHPAD semblaient liés au sexe masculin, à un taux d'attaque élevé chez le personnel soignant entraînant un taux de contamination plus élevé chez les résidents mais également un sous-effectif pour la prise en charge des patients, la présence de certaines comorbidités (diabète, démence/maladie neurodégénérative principalement), l'absence d'un médecin coordonnateur à temps plein et dans une moindre mesure, un délai trop tardif de mise en place des masques FFP2 chez le personnel. (36)

De plus, une étude appuyait le fait que le nombre de décès important en EHPAD ne résultait pas uniquement de la fragilité des patients face à l'infection à COVID 19, mais également d'un manque de recours thérapeutiques possibles en EHPAD, avec un suivi médical moins rapproché et des mesures de protections moins importantes, notamment en lien avec un contact moins rapproché avec les services hygiénistes et d'infectiologie. (37)

## **B. Autres facteurs de risque de mortalité**

Notre étude a une bonne validité extrinsèque en ce qui concerne les autres facteurs de surmortalité chez les patients âgés.

### *1) L'avancée en âge :*

Une augmentation de 5 ans est associée à un HR à 1,22 [1,02-1,48] dans notre modèle multivarié.

La méta-analyse réalisée en 2020 retrouve au-delà de 65 ans un OR = 6.06 [3.98 - 9.22] P < 0.00001 (38).

Une revue systématique a également montré que l'avancée en âge était associée à une augmentation de la mortalité suite à l'infection à COVID 19. En effet le taux estimé de létalité augmente progressivement avec 0,4 % à l'âge de 55 ans, 1,4 % à l'âge de 65 ans, 4,6 % à l'âge de 75 ans et 15 % à l'âge de 85 ans. (39)

Plusieurs hypothèses ont été soumises sur l'explication de ce plus grand risque de décès à un âge plus avancé.

Une des hypothèses est la sénescence immunitaire.

Avec l'avancée en âge, le nombre de cellules sénescents augmente. Parallèlement, ces dernières seraient responsables d'une réponse inflammatoire amplifiée en réponse au COVID 19. En effet, en réponse à la protéine S du COVID 19, les cellules sénescents deviendraient hyper inflammatoires et il en résulterait une augmentation de la sécrétion de facteurs associés à la sénescence. Cela réduirait la réaction immunitaire anti virale des cellules non sénescents par communication paracrine. Dans leur étude, la réduction de la charge en cellules sénescents chez des souris âgées réduit la mortalité après une exposition à un pathogène. (40)

Une autre hypothèse serait un rôle des récepteurs ACE2.

Le COVID 19 semble utiliser les récepteurs ACE2 pour pénétrer dans les cellules. La fonction d'ACE2 est notamment de réguler la quantité d'angiotensine afin de réguler la tension des vaisseaux sanguins. Lorsque l'expression du récepteur à la surface des cellules diminue, le système rénine-angiotensine s'active. Lorsque le COVID 19 se lie au récepteur ACE2, le complexe viral est endocyté, et cela entraîne une réduction de l'expression d'ACE2 à la surface des cellules. (41) Cela pourrait être à l'origine de lésions tissulaires ou d'œdème pulmonaire. Une étude suggère que les enfants ont une concentration plus élevée de

récepteurs ACE2 dans l'épithélium pulmonaire et seraient donc moins exposés aux complications du COVID 19. (42) Cela pourrait suggérer à l'inverse qu'une moins grande expression avec l'avancée en âge pourrait être à l'origine d'infections plus sévères.

## 2) Le sexe masculin :

Le sexe féminin est associé à un HR à 0,40 [0,20 – 0,78] dans notre modèle multivarié, soit un risque plus important pour le sexe masculin.

Dans les différentes méta-analyses, le sexe masculin est également cité comme un facteur de risque, notamment dans celle de 2020 avec un OR 1,77 [1,43 – 2,19]  $p < 0,00001$  (38)).

Une étude menée par l'INED (institut national d'études démographiques) a cherché à comprendre pourquoi le COVID 19 était plus meurtrier chez les hommes que chez les femmes. De manière générale, l'espérance de vie pour un homme est moins importante que pour une femme du même âge, mais l'effet de l'infection au COVID 19 semble accentuer cela. Les hypothèses avancées sont que les femmes soient moins fragiles biologiquement, mais surtout que les hommes auraient plus de comportement à risque avec un moins bon respect des gestes barrières notamment, mais également qu'ils présentent plus souvent des comorbidités. De plus, ils consulteraient moins rapidement lors d'une infection, conduisant à des prises en charge à des stades plus tardifs de l'infection. (43)

Nous n'avons pas retrouvé d'étude sur les mécanismes physio-pathologiques qui pourraient être impliqués dans ces résultats.

## 3) Les antécédents médicaux :

Nos résultats semblent concordants avec la littérature concernant une surmortalité chez les patients présentant des antécédents pulmonaires ou rénaux.

Une des méta-analyses travaillant sur les facteurs associés à la mortalité au COVID 19 retrouve une association avec les antécédents de maladie respiratoire avec un OR à 5.15 [IC 95% 2.51 - 10.57],  $p < 0.00001$ . (38)

Concernant la maladie rénale chronique, il semble y avoir également une association significative avec le risque de décès chez les patients infectés au COVID 19. (44,45) De plus, de manière générale, la maladie rénale semble exposer à un plus grand risque d'infection pulmonaire au sens large, qui serait liée à une altération des cellules de l'immunité dans le contexte d'augmentation de l'urémie. (46)

Dans notre étude, on retrouve une association qui tend à être significative entre les antécédents de maladie thrombo-embolique et le décès. Ce paramètre ne semble pas avoir été étudié dans les analyses des facteurs de risque de mortalité associée au COVID 19. En revanche, il a été montré une association significative entre l'infection à COVID 19 et le risque de présenter un évènement thrombo-embolique (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde). (47) Les mécanismes physiopathologiques exacts responsables de cet effet pro-thrombotique ne sont pas connus. Cependant, les 3 mécanismes de la triade de Virchow semblent impliqués dans l'infection à COVID 19, avec une hypercoagulabilité notamment en lien avec une hyper-inflammation et une hypoxémie, une agression endothéliale par le virus et l'activation du complément ainsi qu'une stase veineuse. (41)

A l'inverse, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre certains paramètres démontrés dans la littérature comme associés à la mortalité dans l'infection à COVID 19, tels que l'hypertension artérielle ou le diabète.

En effet, l'hypertension artérielle apparaît dans la littérature comme un facteur associé à la mortalité dans l'infection à COVID 19. Cela apparaît dans beaucoup d'études, avec notamment dans une méta-analyse de 2020 un OR à 2,42 [1,51 – 3,90]. (48)

De plus, les antécédents de maladie cardio-vasculaire semblent être un facteur de risque de mauvaise évolution des infections respiratoires de manière générale. (49)

De même pour le diabète, on retrouve une association significative entre l'infection à COVID 19 et le risque d'infection sévère, voire mortelle au COVID 19 dans de nombreuses études, notamment dans une des analyses systématiques de la littérature avec un risque relatif de décès estimé à 2,12 [1,44 – 3,11],  $p < 0,001$ . (50)

L'hypothèse principale sur cette différence de résultats est que notre population était différente de celle des études citées. Notamment, notre population était plus âgée que dans ces différentes études. De plus, la définition des variables a pu être différente entre ces études et les données de LiCorNe.

Pour illustrer la problématique de la définition des variables, on peut remarquer que dans notre étude, le nombre de patients hypertendus diffère de celui des patients traités pour une hypertension (152 patients définis comme hypertendus, contre 167 pour les patients traités). Il en est de même pour les patients considérés comme diabétiques (85) par rapport aux patients présentant effectivement un traitement anti-diabétique (71). Nous n'avons pas retrouvé les critères exacts de définition des pathologies lors de l'inclusion dans la cohorte LiCorNe. Concernant les traitements, le recueil était fait à partir des courriers d'hospitalisation, sur lesquels on retrouvait la liste de traitements d'entrée. Il y a pu y avoir des oublis, sur biais de mémorisation notamment.

#### 4) La polymédication :

Dans notre étude, la polymédication apparaît comme significativement associée au décès. Cela ne fait pas partie des critères beaucoup étudiés dans la littérature. Cependant de nombreuses comorbidités paraissent associées au décès dans l'infection à COVID 19, notamment celles citées précédemment. Les traitements étant instaurés selon les pathologies

présentées par le patient, la polymédication résulte d'une accumulation de comorbidités. Cela semble donc logique que la polymédication soit associée à un sur-risque de décès.

Dans notre étude, nous n'avons pas recueilli le fait d'être traité ou non par traitement anti-psychotique. Ce recueil aurait pu être intéressant aux vues de la littérature.

Un article français publié en 2020 rapportait le cas d'un patient présentant une schizophrénie traitée par 2 antipsychotiques (la clozapine et le palipéridone palmitate) qui présentait une évolution favorable sous clozapine à posologie efficace. La posologie du traitement avait initialement été réduite devant la crainte d'une infection grave par un potentiel effet immunosuppresseur du traitement, mais finalement rapidement reprise à posologie pleine devant une majoration des troubles thymiques, sans entraîner une évolution défavorable de l'infection. L'hypothèse avancée était que l'effet immunosuppresseur de la clozapine aurait permis de lutter contre les phénomènes hyper-inflammatoires responsables des formes graves à COVID 19. De plus, l'article rapporte un faible taux d'infections symptomatiques de COVID-19 dans cet établissement psychiatrique avec très peu d'évolutions sévères. (51)

D'autres études montrent également des effets bénéfiques d'un autre antipsychotique, la chlorpromazine, qui aurait montré son effet antiviral in vitro contre le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV, deux coronavirus proches du SARS-CoV-2, par un effet immuno-modulateur. (52)

##### 5) L'indice de performance :

Le performance status de l'OMS, ou indice de performance, avait été recueilli dans la cohorte LiCorNe, et il apparaît dans notre étude comme significativement associé au décès si son score est plus élevé (correspondant à un état physique moins bon que l'état habituel du patient).

On ne retrouve pas ce critère dans la littérature. En effet, l'indice de performance semble utilisé uniquement dans les études d'oncologie habituellement. Il est utile notamment pour le suivi des patients et l'adaptation des thérapeutiques. (22)

Dans ce contexte, l'utilisation de cette échelle pourrait être discutable dans notre étude.

Bien que le COVID 19 ne soit pas une pathologie oncologique, cette échelle reste assez générale, en cherchant à savoir la diminution d'activité par rapport à l'état habituel du patient. Cela ne semble donc pas complètement inapproprié d'utiliser cette échelle dans notre étude. On peut ainsi détecter les patients très affaiblis par la maladie.

### **C. Infection à COVID 19 chez les patients atteints de troubles cognitifs : présentation clinique et impact sur l'état cognitif**

Dans notre étude, les patients qui présentent des troubles cognitifs étaient plus âgés que le reste de la population. Cela concorde avec le fait que la prévalence des troubles cognitifs augmente avec l'avancée en âge. (53)

Ils vivaient plus souvent en logement collectif et présentaient une dépendance fonctionnelle plus fréquente. En effet, d'après un rapport de la DREES (direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), la prévalence des troubles cognitifs est plus importante en institution. Elle concernerait un tiers des personnes de 75 ans ou plus contre 4 % des personnes du même âge vivant à domicile. De plus, la perte d'autonomie engendrée par les troubles cognitifs est un facteur d'entrée en institution. Enfin, les patients vivant en logement collectif présentent plus d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de troubles de l'humeur, ce qui concorde avec nos résultats. (54)

On ne retrouvait pas de différence significative au niveau des symptômes présentés par les patients ayant des troubles cognitifs lors de l'infection.

Une étude italienne, réalisée sur une population de patients présentant des troubles cognitifs, retrouve des résultats discordants. Dans cette étude, la forme clinique la plus fréquente chez les patients ayant des troubles cognitifs est la confusion, surtout dans sa forme hypoactive. (30) En effet, les patients présentant des troubles cognitifs préexistants seraient plus sujets à présenter un état confusionnel aigu, quel que soit l'évènement aigu qu'ils présentent. (55)

Des études ont cependant montré un autre lien entre troubles neurocognitifs et infections à COVID 19.

En effet, dans une cohorte faite à Wuhan en Chine, le statut cognitif des patients ayant été infectés au COVID19 était évalué à 6 et 12 mois. Ils retrouvaient une différence significative sur l'apparition de troubles cognitifs entre les patients ayant eu une infection à COVID19 et ceux indemnes de l'infection. (56).

L'infection à COVID favoriserait l'apparition d'un déclin cognitif. Elle serait également à l'origine d'une aggravation de troubles neurocognitifs sous-jacents. Le mécanisme par lequel cela se produit a été étudié dans une étude en 2021. Suite à l'infection par le COVID19, qu'il y ait des troubles cognitifs sous-jacents préalables ou non, il y aurait un possible mécanisme neuro-inflammatoire, ciblant préférentiellement les lobes frontaux, qui favoriserait ce déclin cognitif. (57)

En plus des conséquences directes de l'infection à COVID 19, les conséquences de la pandémie avec notamment le confinement et l'isolement social des personnes âgées engendrés par cela, ont pu contribuer à aggraver les troubles cognitifs. (58)

Par ailleurs, des études ont suggéré que la vaccination contre les différentes infections permettrait de réduire l'apparition de troubles neurocognitifs.(59) On peut donc se demander si la vaccination contre le COVID 19 pourrait également permettre de limiter les conséquences sur l'état cognitif.

## **D. Facteurs de risque de complication**

Dans notre étude, les variables qui semblent associées significativement, en analyse multivariée, à un risque plus important de présenter au moins une complication sont la présence d'une oxygénothérapie initiale et la présence d'une toux lors de l'examen clinique d'entrée.

Parmi ses complications, on retrouve notamment des surinfections respiratoires, des bactériémies, des myo-péricardites, des infections du LCR, des complications rénales ou hépatocellulaires.

Un article, publié dans la revue des maladies respiratoires, décrivait les infections sévères à COVID 19. La plus grave serait le SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë) qui se définit par une insuffisance respiratoire aiguë apparue dans les 7 jours suivant l'agression initiale, des opacités pulmonaires bilatérales à l'imagerie, un œdème pulmonaire, et une hypoxémie. Les atteintes extra-pulmonaires de l'infection sévère à COVID 19 semblaient liées à un emballement du système immunitaire responsable d'une endothéliopathie diffuse. De cela résulterait des phénomènes thrombo-emboliques, de l'insuffisance rénale aiguë (notamment par nécrose tubulaire aiguë) ou encore des myocardites inflammatoires. Il existerait également une possible atteinte neurologique qui peut se manifester de différentes manières (atteintes olfactives, accident vasculaire cérébrale, méningite, encéphalite). Cependant, cette dernière ne préjugerait pas de la sévérité de l'infection. (60)

Ces différentes manifestations sont proches de celles que l'on avait considérées comme des complications de l'infection à COVID 19. En ce sens, on pourrait faire un parallèle entre les facteurs de risque de complication recherchés dans notre étude et les facteurs de risque d'infection à COVID sévère retrouvés dans la littérature.

Les autres paramètres retrouvés dans la littérature pour définir la sévérité du COVID 19 sont assez vastes, avec notamment le pourcentage d'atteinte du COVID retrouvé sur le scanner thoracique, la nécessité d'une oxygénothérapie importante dès le début de l'hospitalisation (et donc l'hypoxémie), un transfert rapide en service de réanimation voire le décès. (61,62)

Les facteurs associés à un risque de COVID sévère sont multiples dans la littérature (62–64) :

- Les caractéristiques du patient : sexe masculin, obésité, les antécédents de diabète ou d'hypertension artérielle, ...
- La présentation clinique : asthénie, fièvre, toux, ...
- La présentation radiologique : atteinte pulmonaire bilatérale au scanner
- Les perturbations du bilan biologique : augmentation des polynucléaires neutrophiles, lymphopénie, des D-dimères élevés ou encore CRP élevée.

Cette multitude de facteurs semblait favorisée particulièrement par une définition du COVID sévère qui n'était pas unanime, rendant la comparaison des différentes études difficile.

Dans notre cohorte, la définition des complications de l'infection ne répondait qu'à une partie des variables évoquées dans l'infection à COVID sévère. En effet, dans les données mises à notre disposition de la cohorte LiCoRNe, le type d'oxygénothérapie initiale était renseigné, mais on ne retrouvait pas d'information par exemple sur la présence d'une quantification des lésions pulmonaires sur le scanner thoracique. Nous n'avions pas d'information non plus sur le délai avant la prise en charge en réanimation si cette dernière existait. De plus, lors de notre recueil de données, nous n'avions pas retenu de paramètres biologiques.

La sévérité de l'infection n'a donc pas été étudiée de la même manière que dans la littérature, expliquant possiblement les discordances avec les résultats de la littérature et les paramètres qui ne semblent pas forcément appropriés comme la toux, qui existe chez un grand nombre de patients pauci-symptomatiques qui ne feront pas de forme grave à COVID 19.

## **E. Forces et limites de l'étude**

Une des forces de la cohorte était d'avoir réussi à inclure une part non négligeable des patients âgés dans la cohorte. En effet, dans un grand nombre d'études, avec l'avancée en âge, le nombre de patients inclus diminue souvent fortement. Dans la cohorte LiCoRNe, 24,7% des patients de 65 ans ou plus ont été inclus (239 patients sur les 1125), alors que si l'on considère l'ensemble de la population de la cohorte, le taux d'inclusion était de 16,3% (603 patients sur 3698).

Le taux d'inclusion restait cependant assez faible en comparaison au nombre total de patients passés au CHU de Lille pour une infection au COVID 19. L'hypothèse principale de ce faible taux d'inclusion était le manque de moyens humains pour inclure les patients. En effet, la pandémie a nécessité une réorganisation du système de soins, avec initialement l'ouverture de services dédiés à la prise en charge des patients infectés au COVID 19. Dans ces services, du personnel dédié était sollicité pour inclure les patients dans les études, via les attachés de recherche clinique (ARCs). Une fois la première vague finie, les différents services ont été fermés, et les patients infectés au COVID 19 ont été répartis dans les différents services conventionnels de médecine. Ainsi, en supprimant les services dédiés, le personnel attribué pour l'inclusion des patients a également été supprimé, entraînant une diminution de l'inclusion des différents patients.

Par ailleurs, dans notre étude, 71% des patients sont passés en réanimation. Cela laisse penser que notre population est composée d'une population plus grave que la population générale. En effet, d'après le rapport de l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation, 1 patient sur 4 hospitalisé pour une infection à COVID 19 dans un service de MCO (médecine-chirurgie-obstétrique) aurait nécessité un passage dans un service de soins critiques (soins continus, soins intensifs, réanimation). L'hypothèse principale de cette

discordance dans les résultats est que les patients passés en réanimation auraient été inclus de manière plus systématique que dans les autres services hospitaliers.

Une autre force de notre étude était de s'être intéressé à des variables qu'on ne retrouve pas ou très peu dans la littérature notamment la polymédication, qui témoigne d'une polypathologie, ainsi que l'indice de performance de l'OMS, qui permet de décrire rapidement l'état physique d'un patient.

Une des principales limites de notre étude concernait la nécessité de recueil d'informations supplémentaires sur les patients de manière rétrospective, pour compléter les informations recueillies dans la cohorte LiCorNe. En effet, le recueil des informations médicales uniquement par l'intermédiaire des dossiers informatiques des patients a pu engendrer une perte de données importante. Notamment concernant le statut cognitif des patients. Cela n'est pas toujours mentionné dans les courriers médicaux, car évalué de manière non systématique. De plus, la sévérité des troubles cognitifs n'était pas évaluable. Notamment, nous espérions pouvoir retrouver un score au test du MMSE par exemple, afin d'avoir une base de comparaison entre les patients, mais cela n'a pas été possible car trop peu de patients avaient bénéficié d'une évaluation qu'on pouvait retrouver dans le dossier informatique. De plus, nous souhaitions dans un premier temps évaluer le niveau socio-culturel des patients de la cohorte, mais la seule donnée que l'on retrouvait dans les courriers médicaux était la profession exercée, hors ce paramètre semble beaucoup trop imprécis pour évaluer le niveau d'étude de quelqu'un. Par ailleurs, l'état nutritionnel des patients n'a pu être évalué que de manière approximative selon leur poids et l'albumine à l'entrée en hospitalisation. Nous ne disposons d'aucune cinétique de poids et d'aucune information sur les apports alimentaires des patients.

Dans ce contexte, la dénutrition n'apparaît pas dans notre étude comme un facteur de risque de décès ou de complication. Cela est probablement lié à une mauvaise évaluation de leur état nutritionnel, car ce facteur se retrouve pourtant dans la littérature. (65)

## V. Conclusion

Les troubles cognitifs ne semblent pas associés à un risque de décès plus important chez les patients de 65 ans et plus infectés au COVID 19, durant la première vague de la pandémie, dans notre étude monocentrique Lilloise. Les principaux facteurs associés à un risque de décès semblent être l'avancée en âge, le sexe masculin et les antécédents de maladie respiratoire. Le fait de présenter des troubles cognitifs ne semblent pas non plus associé à une présentation clinique différente des autres patients, ni être à l'origine de plus de complications.

Nos résultats n'apportent pas d'éléments qui pourraient plaider en faveur d'un confinement strict des personnes présentant des troubles cognitifs, car ces derniers ne semblent pas modifier la mortalité ou la sévérité de l'infection. De plus, le confinement semble avoir été plus délétère chez la population présentant des troubles cognitifs que ce soit sur le plan cognitif qu'au niveau de l'autonomie, indépendamment du fait d'avoir présenté l'infection.

A l'heure où la vaccination contre le COVID 19 s'est fortement développée, il pourrait être intéressant de réaliser une étude comparative entre des patients non vaccinés et des patients vaccinés présentant l'infection, afin de voir si la vaccination a un impact significatif sur la présentation clinique, les complications de l'infection et le risque de décès.

De plus, ces données ont été recueillies sur des patients de la première et deuxième vague d'infection en 2020. Il pourrait être intéressant de réaliser des études similaires avec les données de patients infectés lors des vagues d'infection suivantes, avec des variants différents du COVID 19, afin de voir si les résultats seraient les mêmes.

Il pourrait également être intéressant de réaliser une étude à partir d'un registre populationnel plus grand, par exemple sur la base de données de l'INSEE.

## VI. Références bibliographiques

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 22 févr 2020;395(10224):565-74.
2. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ*. 12 mars 2020;368:m1036.
3. Coronavirus resource center - Johns Hopkins University [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://coronavirus.jhu.edu/>
4. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int/table>
5. Tableau de bord COVID-19 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees>
6. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):612-7.
7. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(3):1449-58.
8. Age-related risk factors and severity of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis - PMC [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC8451365/>
9. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *Npg*. oct 2021;21(125):297-303.
10. Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Chojnicki M, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K. COVID 19 - Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. *Aging Dis*. 23 juill 2020;11(4):988-1008.
11. Guo T, Shen Q, Guo W, He W, Li J, Zhang Y, et al. Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology*. 2020;66(5):467-75.
12. 2020 : une hausse des décès inédite depuis 70 ans - Insee Première - 1847 [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5347349>
13. Coronavirus : morts par âge en France 2022 [Internet]. Statista. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://fr-statista-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/statistiques/1104103/victimes-coronavirus-age-france/>
14. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955.

15. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 4 mars 2021;16(3):e0247461.
16. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
17. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/28-29/2016\\_28-29\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/28-29/2016_28-29_2.html)
18. Tisher A, Salardini A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*. avr 2019;39(2):167-78.
19. Vanderheyden JE, Kennes B. Démence et perte cognitive: Prise en charge du patient et de sa famille. *De Boeck Supérieur*; 2017. 530 p.
20. Piccoli M, Tannou T, Hernandorena I, Koeberle S. Une approche éthique de la question du confinement des personnes âgées en contexte de pandémie COVID-19 : la prévention des fragilités face au risque de vulnérabilité. *Ethics, Medicine and Public Health*. 1 juill 2020;14:100539.
21. Bayrak M, Çadirci K. The associations of life quality, depression, and cognitive impairment with mortality in older adults with COVID-19: a prospective, observational study. *Acta Clin Belg*. 17 avr 2021;1-8.
22. ECOG Performance Status Scale [Internet]. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
23. Fichier des décès de l'Insee [Internet]. arbre.app. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://arbre.app/insee>
24. Alves VP, Casemiro FG, Araujo BG de, Lima MA de S, Oliveira RS de, Fernandes FT de S, et al. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 29 juill 2021;18(15):8008.
25. Gilstrap L, Zhou W, Alsan M, Nanda A, Skinner JS. Trends in Mortality Rates Among Medicare Enrollees With Alzheimer Disease and Related Dementias Before and During the Early Phase of the COVID-19 Pandemic. *JAMA Neurol*. 1 avr 2022;79(4):342-8.
26. De Smet R, Mellaerts B, Vandewinckele H, Lybeert P, Frans E, Ombelet S, et al. Frailty and Mortality in Hospitalized Older Adults With COVID-19: Retrospective Observational Study. *J Am Med Dir Assoc*. juill 2020;21(7):928-932.e1.
27. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. oct 2020;288(4):469-76.
28. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. 1 févr 2022;7(2):e105-25.
29. Morais JA. World Alzheimer Report 2021, Journey to a Diagnosis of Dementia. 2021;17.

30. Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(6):560-2.
31. Dramé M, Dia PAJ, Jolly D, Lang PO, Mahmoudi R, Schwebel G, et al. Facteurs prédictifs de mortalité à long terme chez des patients âgés de 75 ans ou plus hospitalisés en urgence : la cohorte SAFES. *La Presse Médicale*. 1 juill 2009;38(7):1068-75.
32. Desvaux É, Faucher JF. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 nov 2020;2020(526):40-7.
33. Accompagnement et prise en charge de la maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/sites/default/files/synthese\\_offre\\_2011\\_2019\\_dispositifs\\_alzheimer.pdf](https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/sites/default/files/synthese_offre_2011_2019_dispositifs_alzheimer.pdf)
34. Taillandier S, Ducorail MA, Gerbaud L, Jalenques I. Le dépistage hospitalier des troubles cognitifs chez les patients de plus de 60 ans. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 juill 2002;160(5):435-43.
35. En 2020, trois Ehpad sur quatre ont eu au moins un résident infecté par la Covid-19 [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/ER1196.pdf>
36. Dujmovic M, Frison S, Roederer T. La deuxième vague de COVID19 dans les EHPAD. :101.
37. Tarteret P, Strazzulla S, Rouyer M, Bardin G, Jochmans S, Diamantis S. Impact du manque de prise en charge médicale sur la mortalité dans les EHPAD durant l'épidémie de COVID-19 : une étude rétrospective. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 sept 2020;50(6, Supplement):S87.
38. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. août 2020;81(2):e16-25.
39. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*. déc 2020;35(12):1123-38.
40. Camell CD, Yousefzadeh MJ, Zhu Y, Prata LGPL, Huggins MA, Pierson M, et al. Senolytics reduce coronavirus-related mortality in old mice. *Science*. 16 juill 2021;373(6552):eabe4832.
41. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2020;41(6):375-89.
42. Cristiani L, Mancino E, Matera L, Nenna R, Pierangeli A, Scagnolari C, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2 avr 2020;2000749.
43. La Covid-19 plus meurtrière pour les hommes que pour les femmes [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/publications/editions/population-et-societes/la-covid-19-plus-meurtriere-pour-les-hommes-que-pour-les-femmes/>

44. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* juin 2020;52(6):1193-4.
45. Kolhe NV, Fluck RJ, Selby NM, Taal MW. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS Med.* oct 2020;17(10):e1003406.
46. Chou CY, Wang SM, Liang CC, Chang CT, Liu JH, Wang IK, et al. Risk of Pneumonia Among Patients With Chronic Kidney Disease in Outpatient and Inpatient Settings. *Medicine (Baltimore).* 12 déc 2014;93(27):e174.
47. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost.* oct 2020;46(7):763-71.
48. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15272>
49. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax.* août 2008;63(8):698-702.
50. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403.
51. Bouaziz N, Ben Rejeb H, Ateb S, Fourati T, Chammas F, Baha D, et al. Réflexions autour d'une évolution favorable d'une COVID-19 chez un patient présentant une schizophrénie résistante et sous une association clozapine et palipéridone palmitate. *Encephale.* juin 2020;46(3):S126-7.
52. Plaze M, Attali D, Petit AC, Blatzer M, Simon-Lorriere E, Vinckier F, et al. Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19 : étude reCoVery. *Encephale.* juin 2020;46(3):S35-9.
53. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
54. État de santé et dépendance des personnes âgées en institution ou à domicile | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/etat-de-sante-et-dependance-des-personnes-agees-en-institution-ou>
55. Inouye SK. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med.* 16 mars 2006;354(11):1157-65.
56. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study | Dementia and Cognitive Impairment | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/journals/jamaneurology/fullarticle/2789919>
57. S T, M S, F DL, J H, J G, S T, et al. Dementia and COVID-19, a Bidirectional Liaison: Risk Factors, Biomarkers, and Optimal Health Care. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*

[Internet]. 2021 [cité 22 mai 2022];82(3). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/34092646/>

58. Amieva H, Pech M. Les personnes âgées face au confinement et à la crise de la Covid-19 : entre fragilité et résilience. *Revue de neuropsychologie*. 2020;12(2):155-7.
59. Scherrer JF, Hoft DF, Salas J, Wiemken T, Morley JE. Common Adult Vaccinations may Reduce Risk for Dementia. *J Nutr Health Aging*. déc 2021;25(10):1138-9.
60. Taghboulit N, Voiriot G, Demoule A, Helms J. Infections sévères à SARS-CoV-2. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 juin 2021;13(1, Supplement 2):1S68-71.
61. Lellou S, Sahnoun L, Dali Youcef N, Bouatam S, Mokhtar B. Facteurs prédictifs de gravité du COVID-19. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2021;13(1):108.
62. Kaeuffer C, Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Ruch Y, Zhu Y, et al. Caractéristiques cliniques et facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 : analyse prospective multicentrique de 1045 cas. Vol. 50, *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2020. S27 p.
63. Scheen AJ. Obésité et risque de COVID-19 sévère. *Revue Médicale Suisse*. 2020;16(695):1115-9.
64. Aouameur A, Ait A, Amroun L, Anik K, Benfriha N, Rouibah A, et al. Facteurs de risque de gravité et de mortalité chez les patients adultes COVID-19. :7.
65. Allard L, Ouedraogo E, Molleville J, Josse C, Didier M, Giroux-Leprieur B, et al. La dénutrition est fréquente et associée à un mauvais pronostic en unité Covid-19 aiguë. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 sept 2020;50(6, Supplement):S29.

**AUTEURE : Nom : CARTON**

**Prénom : Chloé**

**Date de soutenance : 21 septembre 2022**

**Titre de la thèse : Est-ce que les troubles cognitifs préexistants sont un facteur de surmortalité chez les patients âgés atteints de COVID-19 ?**

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : Gériatrie**

**DES + FST/option : DES de Gériatrie**

**Mots-clés : COVID-19 ; Troubles neurocognitifs ; mortalité**

**Résumé : Est-ce que les troubles cognitifs pré-existants sont un facteur de sur-mortalité chez les patients âgés atteints de COVID-19 ?**

**Introduction :** Depuis décembre 2019, le monde a dû faire face à une nouvelle pandémie liée au coronavirus. La maladie connaît un taux de mortalité autour de 1,1%. De nombreux facteurs de risque de mortalité ont été étudiés tels que l'âge, le sexe masculin, le surpoids ou encore les pathologies cardio-vasculaires. L'impact des troubles cognitifs est débattu avec des données parfois contradictoires. L'objectif principal de notre étude était de savoir si les troubles cognitifs ont été un facteur de risque de mortalité chez les patients infectés au COVID 19.

**Méthode :** La cohorte LICORNE (Lille CORonavirus NEtwork) est une cohorte monocentrique CHU de Lille, regroupant des données clinico-biologiques des patients ayant une infection probable au COVID 19 entre mars et décembre 2020. Nous avons inclus les patients de cette cohorte qui avaient 65 ans et plus lors de leur inclusion, et dont l'infection était confirmée par PCR. Les données ont été complétées avec les courriers du dossier informatique des patients, ainsi qu'avec les décès survenus avant la fin du suivi de la cohorte, à partir des données de la base de l'INSEE.

**Résultats :** Notre cohorte regroupait 239 patients. L'âge moyen était de  $73,4 \pm 6,9$  ans. La population était principalement de sexe masculin (72,3%). 6,3% présentaient des troubles neurocognitifs. Les troubles cognitifs ne semblaient pas associés à un sur-risque de mortalité ( $p = 0,09$ ). D'autres facteurs, tels que le sexe masculin, l'augmentation de l'âge, les antécédents respiratoires semblaient associés à une augmentation du risque de décès.

**Conclusion :** Les troubles cognitifs ne semblaient pas associés à un risque de décès plus important chez les patients de 65 ans et plus infectés au COVID 19 durant la première vague de la pandémie. En ce sens, nos résultats n'apportent pas d'élément qui pourraient plaider en faveur d'un confinement strict des personnes présentant des troubles cognitifs.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric BOULANGER, Monsieur le Professeur Jean Baptiste BEUSCART, Madame le Docteur Dominique HUVENT**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Yaohua CHEN**