

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de la dyspnée à 5 mois d'un COVID-19 par le questionnaire
Dyspnea-12 : Caractéristiques, intensité et évolution**

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2022 à 18h00
au Pôle Formation
par **Louis MARTINACHE**

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseurs :

Madame la Docteure Stéphanie FRY

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Directrice de thèse :

Madame la Docteure Louise DUTHOIT

Avertissement :

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

Table des matières

I. Abbreviations.....	13
II. Introduction.....	15
1. SARS-CoV-2	15
2. Dyspnée et SARS-CoV-2.....	19
3. Évaluation de la dyspnée.....	20
III. Matériel et méthode.....	22
1. Design de l'étude et population étudiée	22
2. Objectifs et critères de jugement	24
3. Description de l'étude clinique	25
A. Évaluation en consultation.....	25
B. Évaluation de la dyspnée	26
C. Évaluation fonctionnelle par EFR.....	27
D. Évaluation radiologique par scanner thoracique	28
E. Évaluation de l'anxiété et de la dépression par le score HAD	29
F. Contrôle clinique et paraclinique au 8 ^{ème} mois.....	29
4. Analyses statistiques	30
5. Éthique	31
IV. Résultats.....	31
1. Diagramme de flux	31
2. Description de notre population.....	33
3. Objectif principal : La dyspnée par le Dyspnea-12.....	36
4. Description du handicap respiratoire via le mMRC	38
5. Analyse de l'hyperventilation par le score de Nijmegen	39
6. Évolution de la dyspnée entre M5 et M8	40
7. Description des résultats fonctionnels	42
8. Description des résultats radiologiques.....	44
9. Description de l'anxiété et la dépression par le score HAD.....	46
10. Phénotype des patients selon la sévérité du score Dyspnea-12	47

V. Discussion.....	49
1. Principaux résultats	49
2. Cohérence avec littérature	50
3. Évolution de la dyspnée.....	51
4. Intensité et caractéristiques de la dyspnée.....	52
5. Facteurs de risque de dyspnée	54
6. Autres résultats	56
7. Perspectives.....	60
8. Forces et faiblesses	60
VI. Conclusion.....	62
VII. Références.....	63
VIII. Annexes.....	70
Annexe 1.....	70
Annexe 2.....	71
Annexe 3.....	72
Annexe 4.....	73
Résumé.....	74

I. Abbreviations

ARN : Acides RiboNucléiques

ATS : American thoracic society

AVC : Accident vasculaire cérébral

BDI: Baseline Dyspnea Index

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CAMI : Centre ambulatoire des maladies infectieuses

CPP : Comités de Protection des Personnes

CPT : Capacité pulmonaire totale

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

CV : Capacité vitale

CVF : Capacité vitale forcée

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

EFR : Épreuves fonctionnelles respiratoires

EFX : Explorations fonctionnelles à l'exercice

ERS : European Respiratory Society

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique

HADs : Hospital Anxiety and Depression Scale

IC^{95%} : Intervalle de confiance à 95%

IMC : Indice de masse corporelle

KCO : Coefficient de transfert du monoxyde de carbone

MCID : Minimal Clinically Important Difference

MDP : Multidimensionnal Dyspnea Profile

mMRC : modified Medical Research Council

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

PAIS : Post-acute infection syndromes

PID : Pneumopathies interstitielles diffuses

RTT : Renal replacement therapy

SAS : Syndrome d'apnées du sommeil

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SHV : Syndrome d'hyperventilation

SOH : Syndrome obésité-hypoventilation

VEMS : Volume maximal expiré en une seconde

VR : Volume résiduel

II. Introduction

1. SARS-CoV-2

La pandémie de SARS-CoV-2 a été responsable de plus de 605 millions d'infections (état des cas en septembre 2022), dont plus de 595 millions de patients se sont rétablis (OMS Dashboard).

Cette infection occasionne différents symptômes et notamment une atteinte respiratoire extrêmement variable allant de l'absence de symptôme à des patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë compliquant une pneumonie virale hypoxémiante. Divers symptômes non-respiratoires ont également été rapportés dans la littérature comme des manifestations neurologiques, psychiatriques, gastroentérologiques, rénales et hématologiques (1).

Désormais, ce sont les séquelles durables d'un épisode aigu de COVID-19, regroupées sous le terme de « COVID long » ou « affection post-COVID-19 » que la communauté scientifique tente de comprendre.

La définition donnée par l'OMS est la suivante : l'affection post COVID-19 survient chez des personnes présentant des antécédents d'infection probable ou confirmée par le SARS-CoV-2, généralement 3 mois après l'apparition de la COVID-19 avec des symptômes qui persistent au moins 2 mois et qui ne peuvent être expliqués par un autre diagnostic. Les symptômes courants comprennent la fatigue, l'essoufflement, un dysfonctionnement cognitif, mais aussi d'autres symptômes qui ont généralement un impact sur le fonctionnement quotidien. Les symptômes peuvent être d'apparition nouvelle après un rétablissement initial à la suite d'un épisode de COVID-19 aigu, ou persister depuis la maladie initiale. Les symptômes peuvent également fluctuer ou récidiver au fil du temps (2).

Le COVID long est semblable à d'autres syndromes post infectieux caractérisés par la fatigue chronique, l'épuisement durable à l'effort, la sensation de « brouillard mental » ou diverses dysautonomies. Ces syndromes post infectieux peuvent persister plusieurs mois, voire des années, chez certains patients (3,4). Certains symptômes semblent plus spécifiques au COVID long, comme la dyspnée et la perte du goût et de l'odorat (5), probablement liés au tropisme de l'agent infectieux incriminé, SARS-CoV-2.

Actuellement quatre étiologies sont évoquées pour expliquer les symptômes post-infectieux (3,4). La première piste pathogénique, dite « du réservoir infectieux », repose sur la probable persistance de l'agent pathogène ou de traces de cet agent (fragments de paroi cellulaire, ARN viral, par exemple), traces qui seraient responsables d'une stimulation permanente de l'immunité innée (non spécifique), voire de l'immunité cellulaire spécifique (lymphocytes B et T), provoquant alors inflammation chronique. Dans le COVID long, des traces d'ARN viral ont été retrouvées dans le côlon, l'iléon, l'appendice, le foie, la vésicule biliaire et les ganglions lymphatiques jusqu'à 180 jours après un test PCR nasopharyngé négatif (6).

La seconde piste, dite « de l'auto-immunité », repose sur l'hypothèse que des similarités antigéniques existeraient entre les agents infectieux et certains antigènes de nos cellules. Dans le syndrome post-COVID, des équipes de recherche ont mis en évidence des auto-anticorps pendant la phase aiguë de la maladie. La persistance de ces anticorps au-delà de cette phase n'est pas encore confirmée, même si une étude a trouvé des auto-anticorps dirigés contre certains récepteurs cellulaires liés à la protéine G, y compris après la fin de la phase aiguë (7).

La troisième piste pathogénique est dite « de la dysbiose », c'est-à-dire de la dérégulation du virome (les virus que nous hébergeons de manière pérenne), par l'infection ou la réponse immunitaire induite par celle-ci. Une étude a retrouvé que le risque de syndrome post-COVID était plus élevé chez les patients avec la présence de virus d'Epstein-Barr dans leur sang (8).

Finalement, la dernière piste, dite « des dommages tissulaires », évoque l'apparition de lésions durables au niveau de certains organes comme le cœur, les poumons, le cerveau, les vaisseaux sanguins, les villosités intestinales.

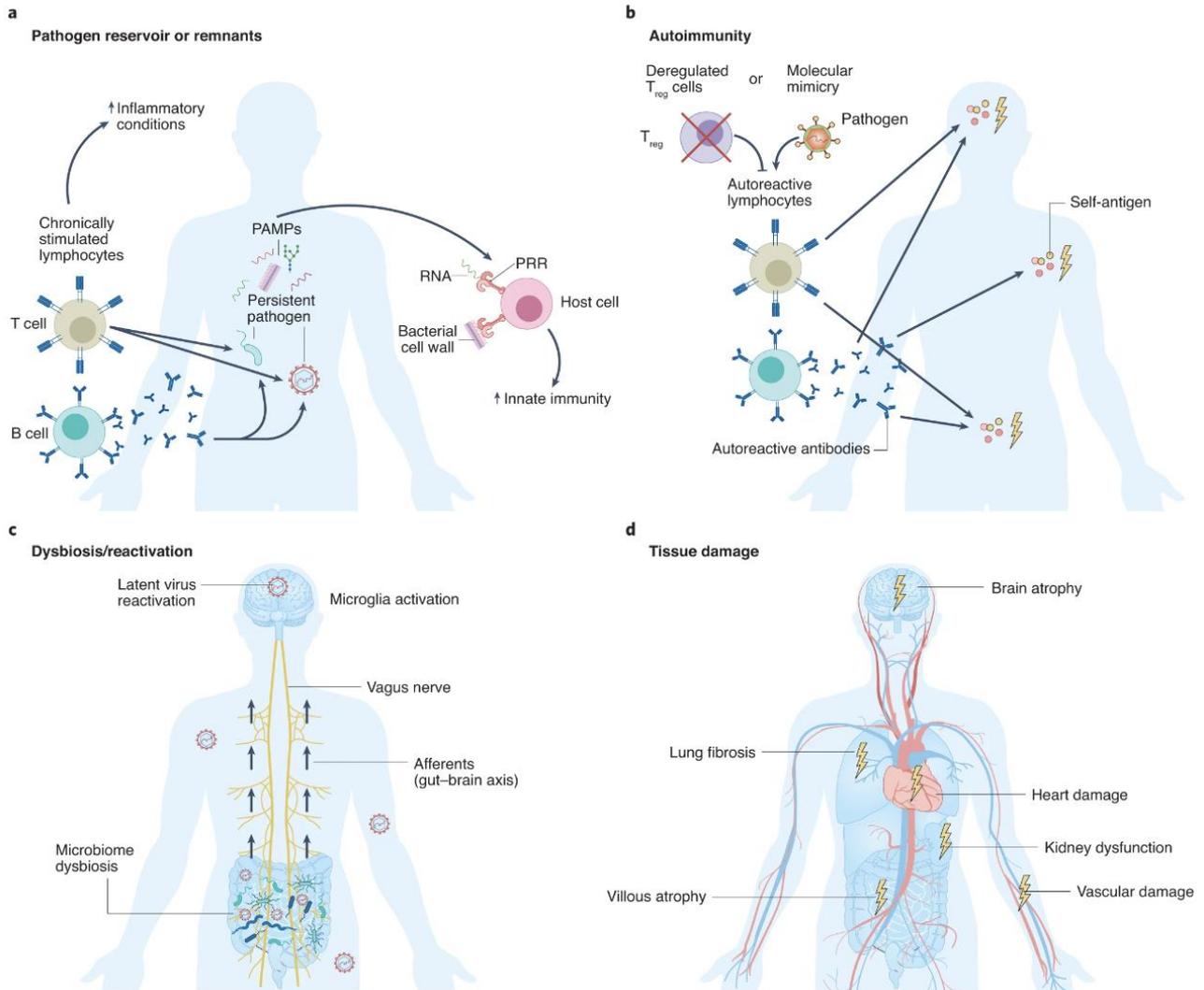


Figure 1. source (3) a. Les mécanismes pathogènes possibles peuvent inclure une stimulation chronique du système immunitaire résultant d'une infection persistante ou de structures pathogènes non viables persistantes. b. D'autres modes d'activation immunitaire peuvent impliquer le ciblage d'auto-antigènes en raison d'une altération de la fonction des cellules T régulatrices (Treg) déclenchée par l'infection, d'un mimétisme moléculaire ou d'autres mécanismes. c. La pathologie chronique peut également résulter d'une dérégulation de l'axe microbiote-intestin-cerveau. d. Certaines caractéristiques des PAIS (post acute infection syndromes) peuvent s'expliquer par des lésions organiques permanentes. Ces processus ne s'excluent pas mutuellement et pourraient exister en combinaison ou être prononcés avec une intensité variable dans différents sous-ensembles de PAIS. Créé avec BioRender.com.

2. Dyspnée et SARS-CoV-2

Plus spécifiquement, concernant la dyspnée séquellaire, diverses étiologies peuvent être évoquées, notamment celles en lien avec un éventuel SDRA ou de la fibrose pulmonaire comme cela a été rapporté lors des épidémies de SARS-CoV-2 de 2003 et de MERSCoV en 2012 (9–15). Cependant la proportion de fibrose post SARS-CoV-2 est souvent similaire à celle liée au SDRA d' autres pathologies respiratoires (16–18). Les pathologies vasculaires pulmonaires (19–21) sont probablement responsables de symptômes respiratoires persistants.

Les autres étiologies de dyspnée séquellaire sont l' atteinte par SARS-CoV-2 des muscles et du parenchyme respiratoire, une origine fonctionnelle comme l' hyperventilation (22), des dysfonctionnements neurologiques (23–25) ou des troubles psychiatriques (anxiété, dépression, troubles de stress post-traumatique) (26).

La dyspnée est définie comme une expérience subjective d'inconfort respiratoire dont se plaint un patient, faite de sensations qualitativement distinctes et d'intensité variable (27) et résultant de multiples facteurs : physiologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux. L'évaluation de la dyspnée doit être pluri-dimensionnelle afin d'intégrer les différentes composantes : physique, affective sans oublier l'impact engendré dans la vie quotidienne. Il ne s'agit pas d'un signe physique observable par le clinicien, mais d'un symptôme subjectif rapporté, au même titre que la douleur. Responsable d'un handicap majeur, la dyspnée entraîne une importante altération de la qualité de vie, elle est d' ailleurs habituellement associée à une symptomatologie dépressive (28–30).

La revue systématique et méta-analyse de Fernández-de-las-Peñas et al. (31) retrouve une prévalence de la dyspnée chez les patients hospitalisés lors de l'infection à SARS-COV-2 est de 50.9% IC^{95%} (25.8-75.5) puis de 24.5% IC^{95%} (12.7-41.9) à 60 jours de l'infection.

D'après les cohortes (32–39), la dyspnée est la seconde séquelle en termes de fréquence après l'asthénie dans les 4 à 6 mois après le début des symptômes. Sa prévalence est de 25% IC^{95%} (17-34) dans les 3 à 6 mois de l'infection selon la méta-analyse de Ms et al. (40). A un an de l'infection, la dyspnée est retrouvée chez 18% IC^{95%} (13–24) des patients d'après une méta-analyse étudiant les séquelles post-COVID-19 (41).

Elle est très souvent plurifactorielle et difficile à caractériser compte tenu de la part thymique, parfois importante. Elle est observée indifféremment en présence de séquelles organiques de l'infection et chez les patients en l'absence de séquelles objectivables.

L'étiologie de la dyspnée à distance d'une infection à Sars CoV-2 reste encore mal connue est peut-être aggravée par des comorbidités associées comme l'obésité, une participation cardiaque, une anémie et par le déconditionnement. Avant de retrouver une étiologie (car probablement multifactorielle) nous souhaitons au travers de cette étude évaluer le poids de la dyspnée et ses caractéristiques ainsi que son évolution.

3. Évaluation de la dyspnée

Actuellement, l'évaluation de la dyspnée se doit d'être globale, elle est composée de plusieurs sensations distinctes en terme qualitatif et quantitatif. Ainsi, sur le plan qualitatif, on distingue une dimension physique (sensations respiratoires) et une dimension affective/émotionnelle (souffrance psychique) en réponse à un stimulus respiratoire. Quantitativement, l'intensité de la sensation ressentie par le patient fluctue.

L'influence négative de l'affect varie indépendamment de l'intensité de la sensation physique elle-même (27).

On reconnaît donc 2 composantes principales à la dyspnée, la composante physique et la composante affective, qui peuvent être responsable d'un handicap respiratoire (42–44). La dyspnée étant une expérience personnelle vécue par le patient, son évaluation est réalisée à l'aide d'auto-questionnaires.

Il existe différents outils comme l'échelle modified Medical Research Council (mMRC) (45,46) cotée de 0 à 4 et qui permet de mesurer le handicap respiratoire ou bien l'échelle visuelle analogique (EVA) qui permet de mesurer la perception physique de la dyspnée de 0 à 10 (47) comme l'échelle de Borg modifiée (48) . Ces trois échelles ont l'avantage d'être simples et rapides à réaliser, mais elles n'abordent en aucun cas la composante affective de la dyspnée et ne semblent donc qu'une appréciation partielle de ce symptôme.

Le questionnaire MDP (49) aborde le caractère multidimensionnel de la dyspnée en évaluant la part physique et affective, mais présente deux désavantages dans l'évaluation de la dyspnée post-COVID-19. Le premier inconvénient de ce questionnaire est le caractère chronophage, donc difficilement réalisable au quotidien en consultation. Le second inconvénient de ce questionnaire est le fait qu'il ne se focalise que sur un épisode de dyspnée, il est donc plus intéressant dans les pathologies respiratoires avec exacerbations (50).

Depuis une dizaine d' années, nous disposons du questionnaire Dyspnea-12 (51) qui permet une évaluation de la dimension physique et affective de la dyspnée. Il a récemment été validé dans différentes pathologies respiratoires : BPCO, asthme, PID, insuffisance cardiaque.

III. Matériel et méthode

1. Design de l'étude et population étudiée

Nous avons conduit une étude de cohorte prospective monocentrique au centre hospitalier universitaire de Lille en France grâce à une collaboration pluridisciplinaire. En effet, un projet de cohorte clinico-biologique permettant de phénotyper les différents aspects de l'infection à SARS-COV-2 a été mis en place à Lille en vue d'identifier des voies physiopathologiques originales et de trouver des marqueurs permettant de prédire si l'état de santé des patients va s'aggraver lors de la phase aiguë.

Cette initiative, avait pour objectif la recherche et le soin. Elle a permis une coordination optimale afin de proposer une réévaluation à l'ensemble des patients hospitalisés au sein du CHU de Lille pour infection à SARS-CoV-2 et certains patients avec une prise en charge ambulatoire adresser par leur médecin traitant.

Cette consultation a été effectuée au centre ambulatoire des maladies infectieuses (CAMI) à 3 mois du début des symptômes.

Sur la période allant de mai 2020 à janvier 2021, 1261 patients, toute sévérité confondue, ont été revus au centre ambulatoire de maladies infectieuses à 3 mois de l'infection. Parmi eux, 136 patients ont été secondairement adressés en pneumologie entre juillet 2020 et avril 2021 selon les critères suivants : Patients hospitalisés à la phase aiguë avec persistance d'une dyspnée et/ou anomalies radiologiques persistantes à la radiographie de thorax.

Le critère d'inclusion dans l'étude était la présence d'une dyspnée et/ou d'anomalies radiologiques à la radiographie de thorax à 3 mois d'une infection par SARS-CoV-2 documentée de gravité 3 à 7 selon l'échelle de gravité WHO (Figure 2) (52).

Patient State	Descriptor	Score	
<i>Uninfected</i>	No clinical or virological evidence of infection	0	
<i>Ambulatory</i>	No limitation of activities	1	
	Limitation of activities	2	
<i>Hospitalized Mild disease</i>	Hospitalized, no oxygen therapy	3n=7
	Oxygen by mask or nasal prongs	4n=39
<i>Hospitalized Severe Disease</i>	Non-invasive ventilation or high-flow oxygen	5n=38
	Intubation and mechanical ventilation	6n=30
	Ventilation + additional organ support – pressors, RRT, ECMO	7	
<i>Dead</i>	Death	8	

} **Groupe A n=46**

} **Groupe B n=68**

Figure 2. Score ordinal de gravité OMS et répartition de notre population analysée. ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation ; RRT : Renal replacement therapy

La gravité du COVID-19 a été classée à l'aide du score de gravité ordinal de l'OMS.

Le premier groupe, avec gravité modérée que nous appellerons groupe A, représente le score 3 et 4 OMS avec des patients hospitalisés non-oxygénorequerants et des patients hospitalisés avec oxygénothérapie par masque ou lunettes nasales.

Le second groupe, avec gravité sévère que nous nommerons groupe B, rassemble le score 5, 6 et 7 OMS avec des patients hospitalisés et ventilation non-invasive, oxygénothérapie haut débit ou ventilation mécanique.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : les patients revus trop précocement (avant J-60), les patients revus trop tardivement (après J-200), les patients non venus en consultation, les patients incapables de remplir les questionnaires (troubles cognitifs, comorbidités psychiatriques non stabilisées, absence de compréhension de la langue française) ainsi que les patients pour qui nous n'avions pas récupéré le questionnaire Dyspnea-12 à M5.

2. Objectifs et critères de jugement

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les dimensions physiques et affectives de la dyspnée à 5 mois d'un COVID-19 chez des patients présentant une dyspnée et/ou une anomalie radiologique persistante lors de l'évaluation clinique à 3 mois de l'infection. Le critère de jugement principal était : le score de la part physique et le score de la part affective du questionnaire Dyspnea-12.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la sévérité du handicap respiratoire à 5 mois, avec le questionnaire mMRC comme critère de jugement, la proportion de patients avec hyperventilation à 5 mois, le score de Nijmegen était le critère de jugement. Nous avons également souhaiter évaluer l'évolution de la dyspnée, le critère de jugement était le score Dyspnea-12 à M5 (J-135) et M8 (J-229). Nous avons évalué la corrélation entre le Dyspnea-12 et la fonction respiratoire, l'atteinte radiologique, la durée d'hospitalisation et le score HAD dans cette même cohorte.

Pour finir, nous avons caractérisé les patients avec un score Dyspnea-12 élevé à la recherche de facteurs de risques de développer une dyspnée séquellaire à distance de l'infection.

3. Description de l'étude clinique

Les patients inclus ont bénéficié des évaluations suivantes : une consultation pneumologique, des auto-questionnaires d'évaluation de la dyspnée (mMRC et Dyspnea-12), de l'hyperventilation (Nijmegen), de l'anxiété-dépression (HAD), des épreuves fonctionnelles respiratoire avec DLCO et un scanner thoracique injecté.

A. Évaluation en consultation

Les patients inclus dans l'études étaient reçus en consultation de pneumologie, avec examen clinique et interrogatoire. Avant cette évaluation clinique, chaque patient remplissait les questionnaires suivants en auto-évaluation :

- Questionnaire de dyspnée Dyspnea-12 (Annexe 1)
- Échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (mMRC) (Annexe 2)
- Questionnaire Nijmegen (Annexe 3)
- Hospital Anxiety and Depression scale (échelle HAD) pour évaluation de l'anxiété et de la dépression associée (Annexe 4)

Les antécédents médicaux des patients, l'évolution de la maladie et les traitements pendant l'hospitalisation ont été recueillis rétrospectivement dans les dossiers médicaux.

B. Évaluation de la dyspnée

La composante affective et physique de la dyspnée a été évaluée par le Dyspnea-12 (18,20,21,23). Le mMRC a permis l'évaluation de l'impact de la dyspnée dans la vie quotidienne et d'évaluer l'importance du handicap respiratoire généré par celle-ci.

a. Dyspnea-12

Le questionnaire Dyspnea-12 est un auto-questionnaire comportant 12 items (Annexe 1) permettant d'évaluer les aspects physiques et affectifs de la dyspnée dans la vie de tous les jours (51).

Les patients remplissaient ce questionnaire en faisant référence à leur expérience d'essoufflement portant sur les derniers jours. La sensation est décrite comme absente, moyenne, modérée ou sévère, cotée respectivement de 0 à 3.

Les sept premiers items portent sur la composante physique de la dyspnée avec un score maximal de 21 et les cinq dernières sur la composante affective avec un score maximal de 15. Les 7 questions évaluant la composante physique sont les suivantes : 1) Mon souffle est limité 2) Ma respiration nécessite plus d'effort 3) J'ai le souffle court 4) J'ai du mal à reprendre mon souffle 5) Je n'arrive pas à prendre suffisamment d'air, 6) Ma respiration est inconfortable 7) Ma respiration est épuisante. Pour la composante affective : 8) Ma respiration me rend déprimé(e) 9) Ma respiration me fait me sentir misérable 10) Ma respiration est pénible 11) Ma respiration me rend agité(e) 12) Ma respiration est irritante. Le score total varie de 0 à 36, plus le score est élevé, plus la sensation de dyspnée est importante. Ce questionnaire est reproductible et validé dans de nombreuses pathologies respiratoires (BPCO, Asthme, les bronchectasies et la fibrose) (55,56). Il a été validé en français dans la BPCO (57) et son MCID est de 2.6 sur le score total, 1,5 sur la part physique et 1.1 sur la part affective (58,59).

b. mMRC

L'échelle modifiée mMRC (modified Medical research Council scale) est une échelle unidimensionnelle en auto-évaluation de l'impact engendré par la dyspnée dans la vie courante (46,60). Cette échelle permet d'évaluer la limitation fonctionnelle liée à la dyspnée (Annexe 2), très souvent utilisée dans les études de par sa simplicité d'utilisation et sa rapidité, variant de 0 à 4. Parmi les 5 propositions, le patient choisit la réponse décrivant le mieux son niveau de dyspnée. Plus le chiffre était élevé, plus la dyspnée est importante. L'échelle mMRC a été validée dans la FPI et les PID associées aux connectivites (61) et peut être considérée comme un reflet de la qualité de vie (62).

c. Nijmegen

Le questionnaire de Nijmegen (Annexe 3) comporte 16 items correspondant à des signes cliniques en lien avec une hyperventilation alvéolaire (63,64). Ces items sont cotés de 0 à 4 en fonction de la fréquence de survenue des symptômes au quotidien (0 : jamais ; 4 : très souvent). Le score est positif lorsqu'il est supérieur ou égal à 23 sur 64. Sa sensibilité est de 93 % et sa spécificité de 92 % en cas de tableau évocateur chez les patients asthmatiques (65).

C. Évaluation fonctionnelle par EFR

Au total, 112 patients ont bénéficié d'une exploration fonctionnelle, dont 99 patients d'une pléthysmographie à M5 (J-135) et 12 patients ont bénéficié d'une spirométrie seule à M5 (J-135). Seulement 2 patients ont obtenu des résultats non-interprétables suite à des difficultés de compréhension des manœuvres. Leurs résultats n'ont donc pas été inclus dans notre analyse.

Les épreuves fonctionnelles pulmonaires comprenaient une spirométrie avec la capacité vitale forcée (CVF), la capacité vitale lente (CV), des volumes pulmonaires pléthysmographiques et une DLCO en une seule inspiration selon les directives de l'ATS/ERS en utilisant les valeurs prédites de l'ERS 1993 (66,67) . Les paramètres fonctionnels respiratoires évalués comprenaient la capacité vitale forcée, la capacité résiduelle forcée, le volume résiduel, la capacité pulmonaire totale, le volume expiratoire maximal forcé en une seconde, la capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone et le coefficient de transfert.

D. Évaluation radiologique par scanner thoracique

Sur l'ensemble des patients de notre cohorte, 91 ont bénéficié d'un scanner thoracique injecté initial à la phase aiguë de l'infection. L'étendue radiologique de la pneumonie sur le scanner initial était classée comme absente, légère (< 10 % du parenchyme impliqué), modérée (10-24 %), large (25-49 %), sévère (50-74 %) ou très sévère (> 75 %), selon les directives européennes (68) .

Un scanner thoracique injecté haute résolution de réévaluation était réalisé à M5 (J-135) de l'infection, le plus souvent avant l'évaluation clinique. Nous avons classé les résultats des scanners thoraciques selon la sévérité de l'atteinte sur l'évaluation du compte-rendu radiologique en 4 groupes. Les différents groupes sont les suivants : régression complète, régression majeure (< 10% du parenchyme impliqué), globale stabilité et suspicion de séquelles fibrosantes dont le caractère fixé ne pouvait être affirmé à ce stade.

E. Évaluation de l'anxiété et de la dépression par le score HAD

L'anxiété-dépression des patients était évaluée par l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) (Annexe 4) validée en psychiatrie ambulatoire.

Ce score s'organise en deux parties distinctes : la première concerne l'évaluation de l'anxiété (Score HAD-A) avec 7 questions cotées de 0 à 3, pour un score compris entre 0 et 21, et la seconde concerne l'évaluation de la dépression (Score HAD-D) 7 questions cotées de 0 à 3, pour un score compris entre 0 et 21. Le score total (Score HAD), calculé par la somme des scores d'anxiété et de dépression, est compris entre 0 et 42. Un score élevé reflète un haut niveau d'anxiété et de dépression pour le patient. Dans la plupart des études, un équilibre optimal entre sensibilité et spécificité a été atteint lorsque le cas était défini par un score de 8 ou plus, à la fois sur HAD-A et HAD-D (69–71) .

La différence minimale cliniquement significative est de 1,5 point pour l'anxiété et 1,5 point pour la dépression chez les patients avec BPCO (72). La différence minimale cliniquement significative est de 2.0-2.5 points pour l'anxiété et 2.0-2.5 points pour la dépression chez les patients suite à une insuffisance respiratoire aigüe (73).

F. Contrôle clinique et paraclinique au 8^{ème} mois

L'ensemble des explorations cliniques, fonctionnelles et radiologiques étaient renouvelées à M8 en cas d'anomalies significatives lors de la consultation au 5^{ème} mois à l'appréciation du pneumologue avec l'accord du patient. Cette consultation été réalisée chez 38 patients.

4. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (25ème percentile et 75ème percentile) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro Wilk. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4.

L'association entre les deux groupes de sévérité initiale (Groupe A et Groupe B) et les trois scores de dyspnée (physique, affectif, total) à M5, à M8 et les caractéristiques des patients a été mesurée à l'aide du test du Khi-Deux ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives et du test U de Mann-Whitney ou du test t de Student pour les variables quantitatives, selon leur normalité.

Pour l'étude des scores de dyspnée, leur association avec la durée d'hospitalisation (durée totale puis temps de passage aux soins intensifs), l'anticoagulation, la corticothérapie, le sexe, les EFR et les scores HAD (dépression, anxiété, total) a été évaluée par un test U de Mann Whitney pour les variables qualitatives et par un coefficient de corrélation de Spearman pour les variables quantitatives. De plus, le lien entre le delta des trois scores de dyspnée et le delta des trois scores HAD, entre M5 et M8, a également été mesuré par le coefficient de corrélation de Spearman. Pour finir, l'évolution significative des scores de dyspnée entre M5 et M8 a été étudiée grâce à un test des rangs signés de Wilcoxon.

Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

5. Éthique

Les données médicales sont recueillies dans le cadre de la cohorte LICORNE (CPP dossier n° 2-20-056 id8504). Cette cohorte institutionnelle du CHU de Lille a pour objectif de mutualiser les ressources humaines pour la création d'une base de données cliniques, radiologiques, biologiques commune utilisée par l'ensemble des services du CHU dans le respect de chaque spécialité. Le projet pneumologique, validé par le comité scientifique LICORNE, respecte les règles d'éthiques.

IV. Résultats

1. Diagramme de flux

Entre juin 2020 et avril 2021, 137 patients adressés par le CAMI du CHU de Lille pour persistance de dyspnée et/ou d'anomalies radiologiques lors d'une réévaluation systématique, ont été revus en consultation de pneumologie à 5 mois d'une infection à SARS-CoV-2.

Sur les 137 patients, 23 ont présenté des critères d'exclusions (figure 3). Nous avons donc retenu 114 patients (83.2%) qui ont bénéficié d'une évaluation clinique avec auto-questionnaires de dyspnée, d'une épreuve fonctionnelle respiratoire avec analyse de la diffusion et d'un scanner thoracique injecté à 5 mois d'une infection à SARS-CoV-2.

Sur les 114 patients retenus, nous avons re-convoqué 43 patients à M8 lorsque des anomalies fonctionnelles ou radiologiques persistantes et significatives étaient observées à M5 à l'appréciation du pneumologue avec programmation d'une nouvelle évaluation clinique, fonctionnelle et radiologique à la seconde visite.

Sur les 43 patients convoqués à M8, 38 patients (88.3%) ont effectivement bénéficié d'une évaluation (3 ne se sont pas présentés aux explorations et 2 les ont refusé à la première visite).

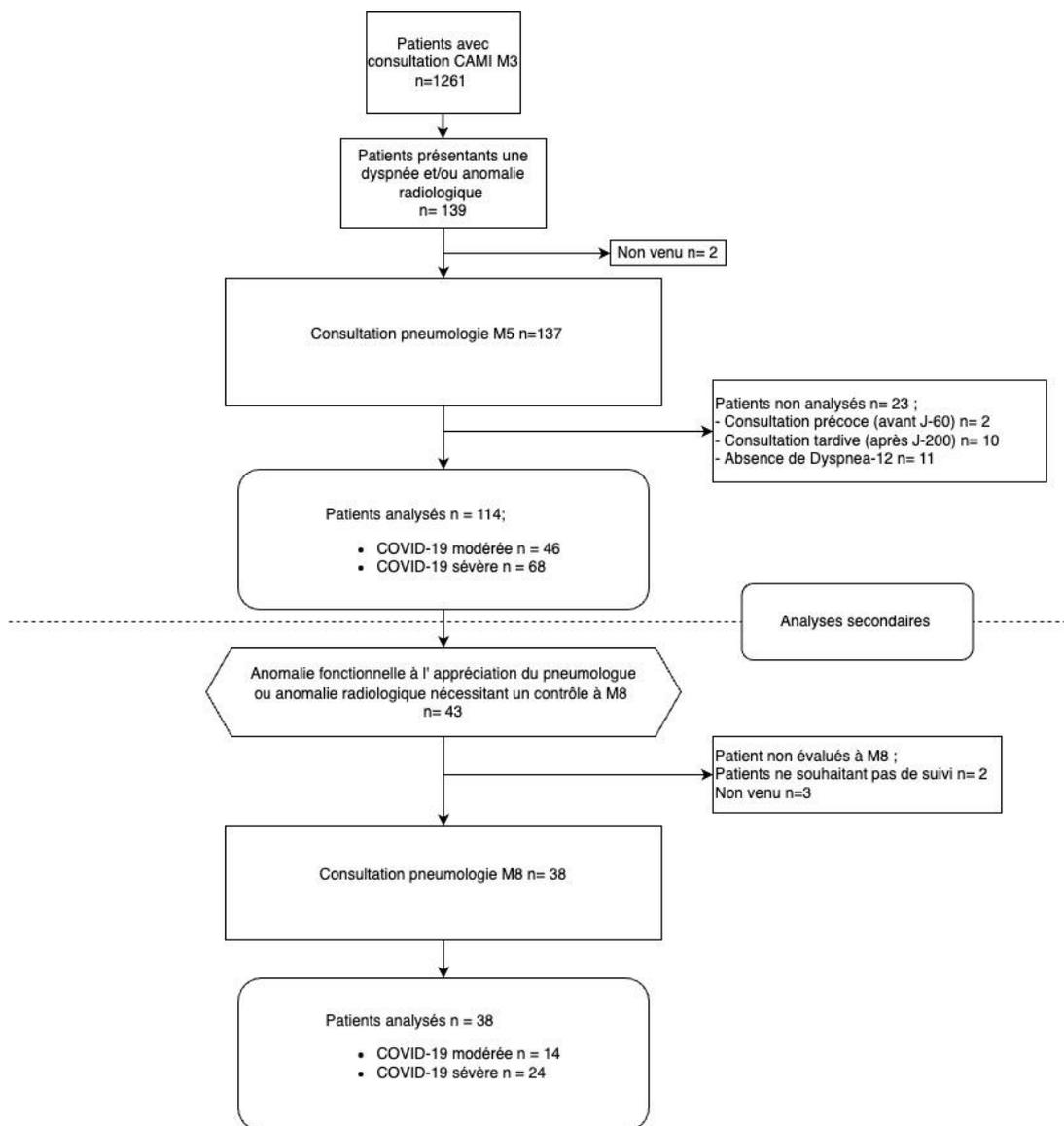


Figure 3. Diagramme de flux des patients avec COVID-19 vu en consultation pneumologique entre le 10 Juin 2020 et le 22 Avril 2021. CAMI : Centre ambulatoire de maladies infectieuses.

La durée médiane entre l'apparition des symptômes et la première visite de suivi à M5 était de 143.5 jours [121.0;162.0] (Tableau 1). La durée médiane entre l'apparition des symptômes et la seconde visite de suivi à M8 était de 230.5 jours [215.0 ; 251.0] (Tableau 1).

2. Description de notre population

Les caractéristiques démographiques et cliniques des participants sont présentées dans le Tableau 1. L'âge moyen des participants inscrits était de 61.3 ans, avec 86 hommes (75.4%) et 28 femmes (24.6%). Dans le groupe hospitalisation conventionnelle, la proportion d'hommes était de 67.4%, elle était de 80,9% dans le groupe ventilation mécanique ou oxygénothérapie haut débit. Cette différence de proportion n'est pas significative ($p=0.10$). L'IMC moyen des patients de notre cohorte était de 30.4 Kg/m².

Les comorbidités les plus fréquentes étaient respectivement l'hypertension (66 patients, 57.9%), suivie de l'obésité (52 patients, 45.6%) et du diabète (28 patients, 24.6%). La proportion de patients avec hypertension, diabète et obésité était également plus élevée sans différence significative parmi les patients de la cohorte ayant une sévérité initiale plus élevée. L'antécédent cardiovasculaire regroupe : les troubles du rythme cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque.

Sur les 114 patients inclus dans notre cohorte, 46 ont été pris en charge dans un service de médecine (40.4%), 68 patients en soins intensifs (59.6%) avec oxygénothérapie haut débit pour 38 d'entre eux (33.3%) ou ventilation mécanique pour 30 patients (26.3%) (Tableau 1bis).

Sur les 38 patients ayant bénéficié d'une seconde visite à M8, 14 patients (36,8%) ont été pris en charge dans un service conventionnel et 24 en soins intensifs (63,2%) sous oxygénothérapie haut débit ou ventilation mécanique (Figure 3).

Sur l'ensemble de la cohorte, la durée médiane du séjour à l'hôpital était de 12.5 [8.0 ; 28.0] jours et le temps passé exclusivement dans l'USI était de 9.0 [6.0 ; 23.0] jours.

	Total n=114	Groupe A n=46	Groupe B n=68	p-value	
Age	61.3 ± 12.6	59.7 ± 14.0	62.4 ± 11.6	0.36	
Sexe				0.10	
	Homme	86 (75.4)	31 (67.4)	55 (80.9)	
	Femme	28 (24.6)	15 (32.6)	13 (19.1)	
Tabagisme	Non-fumeur	56 (49.1)	29 (63.0)	27 (39.7)	NA
	Fumeur sévère	55 (48.2)	16 (34.8)	39 (57.4)	NA
	Fumeur actif	3 (2.6)	1 (2.2)	2 (2.9)	NA
Comorbidités	Hypertension	66 (57.9)	22 (47.8)	44 (64.7)	0.073
	Diabète	28 (24.6)	8 (17.4)	20 (29.4)	0.14
	Obésité	52 (45.6)	18 (39.1)	34 (50.0)	0.25
	IMC	30.4 ± 7.7	29.4 ± 9.2	31.0 ± 6.6	0.059
	Cardiovasculaire	28 (24.6)	10 (21.7)	18 (26.5)	0.56
	Tumeur maligne	13 (11.4)	5 (10.9)	8 (11.8)	0.88
	Immunosuppression	9 (7.9)	5 (10.9)	4 (5.9)	0.48
	AVC	4 (3.5)	2 (4.3)	2 (2.9)	NA
	Embolie Pulmonaire	7 (6.1)	3 (6.5)	4 (5.9)	NA
	Insuffisance rénale chronique	11 (9.6)	5 (10.9)	6 (8.8)	0.75
	BPCO	7 (6.1)	3 (6.5)	4 (5.9)	NA
	Asthme	8 (7.0)	4 (8.7)	4 (5.9)	NA
	PID	3 (2.6)	1 (2.2)	2 (2.9)	NA
	Hyperventilation	3 (2.6)	2 (4.3)	1 (1.5)	NA
	Sarcoïdose	1 (0.9)	1 (2.2)	0 (0.0)	NA
	Cancer Pneumologique	1 (0.9)	1 (2.2)	0 (0.0)	NA
	SOH	4 (3.5)	2 (4.3)	2 (2.9)	NA
	SAOS	15 (13.2)	3 (6.5)	12 (17.6)	NA
	Séquelle tuberculose	1 (0.9)	1 (2.2)	0 (0.0)	NA

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude. Résultats exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles et en moyenne (± écart-type)

IMC = Indice de masse corporelle AVC = Accident vasculaire cérébrale BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive PID = Pneumopathie interstitielle diffuse Hyperventilation = SHV suspecté ou confirmé avant infection SOH= Syndrome Obésité hypoventilation SAOS = Syndrome d'apnée obstructive du sommeil

		Total n=114	Groupe A n=46	Groupe B n=68	p-value
Traitement durant l'infection	Oxygénothérapie Lunettes	107 (93.9)	39 (84.8)	68 (100.0)	NA
	Oxygénothérapie haut-débit	68 (59.6)	0 (0.0)	68 (100.0)	<0.001
	Ventilation mécanique	30 (26.3)	0 (0.0)	30 (44.1)	<0.001
	Corticothérapie	73 (64.0)	20 (43.5)	53 (77.9)	<0.001
	Anticoagulation préventive à dose curative	112 (98.2)	44 (95.7)	68 (100.0)	NA
	Antibiothérapie	108 (94.7)	40 (87.0)	68 (100.0)	NA
	Kinésithérapie Respiratoire /Motrice durant l'hospitalisation	67 (59.8)	12 (26.1)	55 (83.3)	<0.001
Durée d'hospitalisation en soins intensifs (en jour) IQR	9.0 [6.0 ; 23.0]	3.0 [2.0 ; 7.0]	9.5 [7.0 ; 23.5]	NA	
Durée d'hospitalisation total (en jour) IQR	12.5 [8.0 ; 28.0]	7.0 [6.0 ; 9.0]	22.0 [13.0 ; 47.0]	<0.001	
Durée entre le J0 des symptômes et l'hospitalisation (en jour) IQR	8.0 [6.0 ; 11.0]	8.0 [5.0 ; 12.0]	8.0 [6.0 ; 10.0]	0.27	
Durée entre le J0 et la première consultation Pneumologique (en jour) IQR	143.5 [121.0 ; 162.0]	143.0 [119.0 ; 162.0]	143.5 [125.0 ; 162.5]	0.97	
Durée entre le J0 et la seconde consultation pneumologique (en jour) IQR	230.5 [215.0 ; 251.0]	226.0 [202.0 ; 252.0]	236.0 [216.0 ; 250.5]	0.47	

Tableau 1bis. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude. Résultats exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles et en médiane [Q1; Q3] pour les variables quantitatives.

3. Objectif principal : La dyspnée par le Dyspnea-12

Les scores de dyspnée semblaient globalement peu élevés à 5 mois de l'épisode aigu.

La part physique de la dyspnée apparaissait comme prédominante dans la plainte du patient comme nous le montre la moyenne des scores représentés sur la Figure 4. Nous rappelons que la part physique représente 7 questions sur 12 contre 5 questions pour la part affective

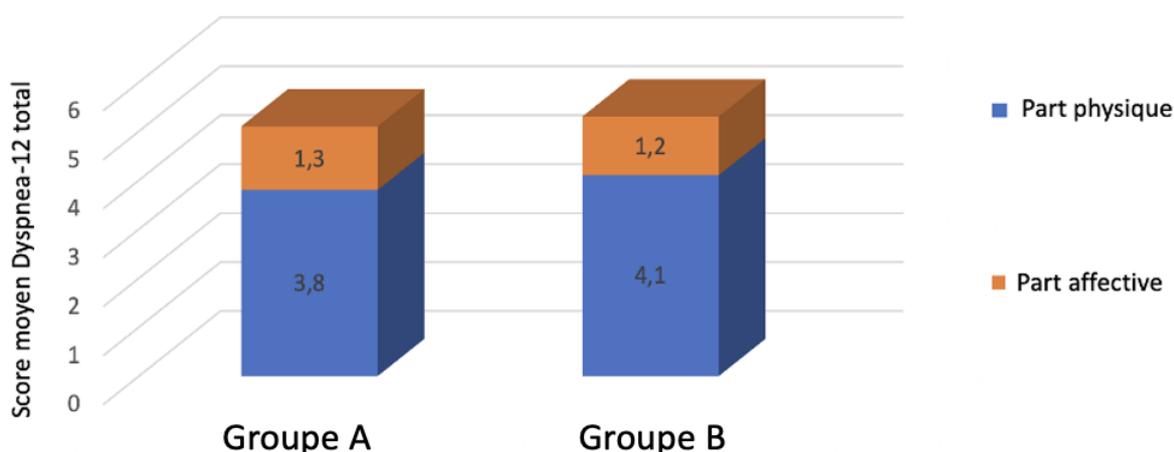


Figure 4. Graphique représentant la moyenne du score de Dyspnea-12 à M5 avec la part physique et affective distincte.

On retrouve bien cette prédominance de la part physique avec la figure 5, représentant la moyenne de chaque question du score Dyspnea-12 (Annexe 1).

Les réponses qui étaient les plus alléguées afin de décrire la dyspnée sont comprises dans la dimension physique. Les questions 3 et 4 (3. J'ai l'impression d'avoir le souffle court 4. J'ai du mal à reprendre mon souffle) étaient celles qui pesaient le plus dans la quantification du score du Dyspnea-12 au sein des deux groupes.

Concernant les patients du groupe A, les questions 2 et 6 (2. Ma respiration me demande plus d'effort 6. Ma respiration est inconfortable) étaient les plus fréquemment utilisées (après la Q3 et Q4). Pour les patients du groupe B les questions 2 et 1 (2. Ma respiration me demande plus d'effort 1. Je n'arrive pas à respirer à fond) étaient les plus citées (après la Q3 et Q4).

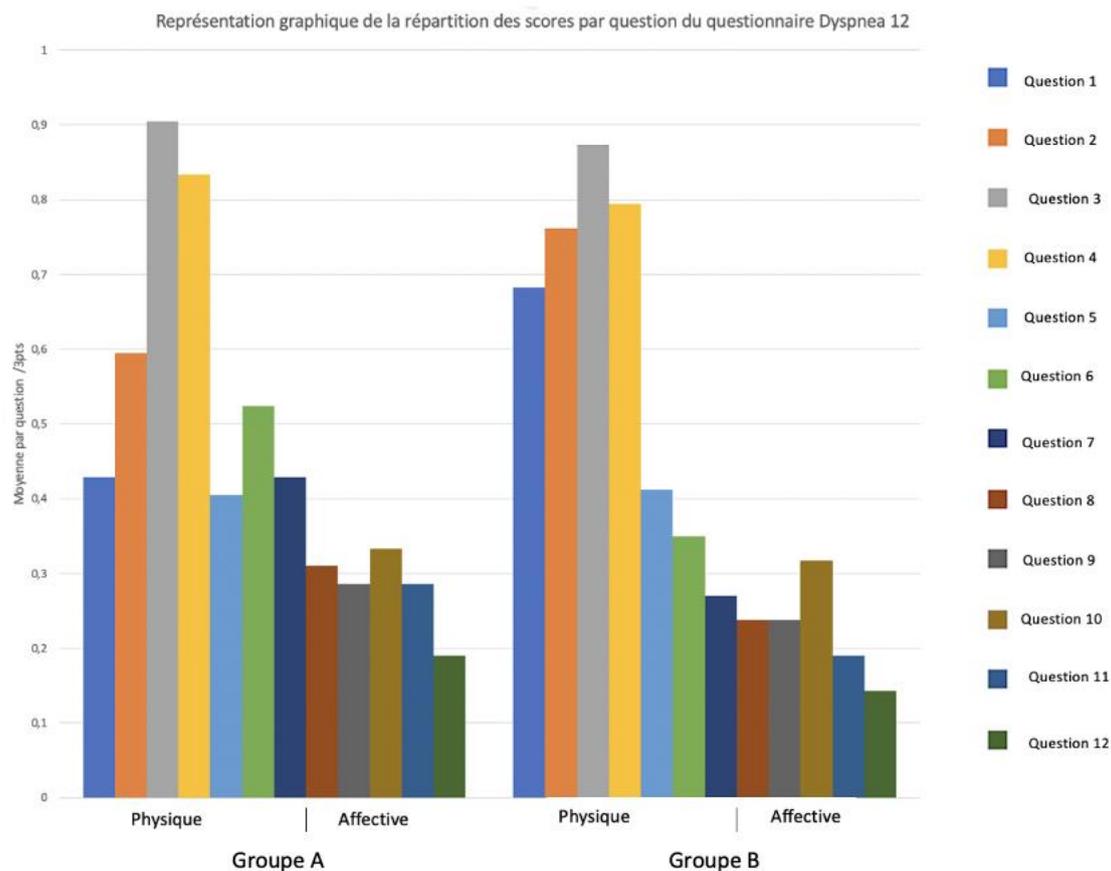


Figure 5. Représentation graphique de la répartition des scores par question du questionnaire Dyspnea-12 à M5.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative du score Dyspnea-12 entre les deux groupes. La moyenne est de 5.0 ± 7.8 pour le groupe A (COVID-19 modéré) et de 5.3 ± 6.2 pour le groupe B (COVID-19 sévère). Ces résultats sont présentés sous forme de moyenne et écart type dans le tableau 2 avec analyse de la part physique et affective de manière distinctes.

	Total n=114	Groupe A n=46	Groupe B n=68	p-value
Dyspnea-12 score total [IQR]	5.2 ± 6.9	5.0 ± 7.8	5.3 ± 6.2	0.18
Dyspnea-12 Physique [IQR]	4.0 ± 4.6	3.8 ± 5.2	4.1 ± 4.1	0.20
Dyspnea-12 Affective [IQR]	1.2 ± 2.8	1.3 ± 3.1	1.2 ± 2.7	0.81

Tableau 2. Analyse de la dyspnée via le questionnaire Dyspnea-12 à M5.

Nous n'avons pas constaté de corrélation significative entre Dyspnea-12 à M5 et la durée d'hospitalisation totale $r = 0.11$ avec $p=0.24$. Il en était de même pour Dyspnea-12 à M5 et la durée d'hospitalisation en soins intensifs $r = 0.17$ avec $p = 0.14$.

En d'autres termes, ni la sévérité initiale de l'épisode ni la durée d'hospitalisation ne semblaient prédictive de l'importance de la dyspnée à M5.

A M5, on ne retrouvait pas de différence significative entre le score moyen de Dyspnea-12 des hommes et des femmes avec respectivement 4.7 ± 6.5 contre 6.7 ± 7.8 (Test Wilcoxon avec $p = 0.083$). Cependant la tendance statistique semblait en faveur d'une dyspnée plus sévère pour le sexe féminin.

4. Description du handicap respiratoire via le mMRC

	Total n=114	Groupe A n=46	Groupe B n=68	p-value
mMRC = 0 (%)	40 (35.1)	22 (47.8)	18 (26.5)	
mMRC = 1 (%)	39 (34.2)	11 (23.9)	28 (41.2)	
mMRC = 2 (%)	20 (17.5)	6 (13.0)	14 (20.6)	
mMRC = 3 (%)	12 (10.5)	5 (10.9)	7 (10.3)	
mMRC = 4 (%)	3 (2.6)	2 (4.3)	1 (1.5)	
mMRC [IQR]	1.0 [0.0 ; 2.0]	1.0 [0.0 ; 2.0]	1.0 [0.0 ; 2.0]	0.14

Tableau 3. Analyse du handicap respiratoire via les questionnaires mMRC.

Le score mMRC médian était de 1.0 [0.0;2.0] pour les 114 patients ayant été évalués à J-135. La comparaison du score mMRC médian entre les 2 groupes n'avait pas mis en évidence de différence significative ($p=0.14$). La fréquence de patients pour chaque valeur du score mMRC est décrite dans le tableau 3.

Malgré l'absence de différence significative sur le score médian, les résultats suggéraient que la proportion de patients ayant un handicap respiratoire était plus importante dans le groupe soins intensifs. En effet, 47.8 % des patients du groupe A (COVID-19 modéré) avait un score mMRC à 0, cette proportion descendait à 26.5 % des patients ayant présenté un COVID-19 sévère (Groupe B). La figure 6 représente la répartition du score mMRC selon le groupe de sévérité initiale.

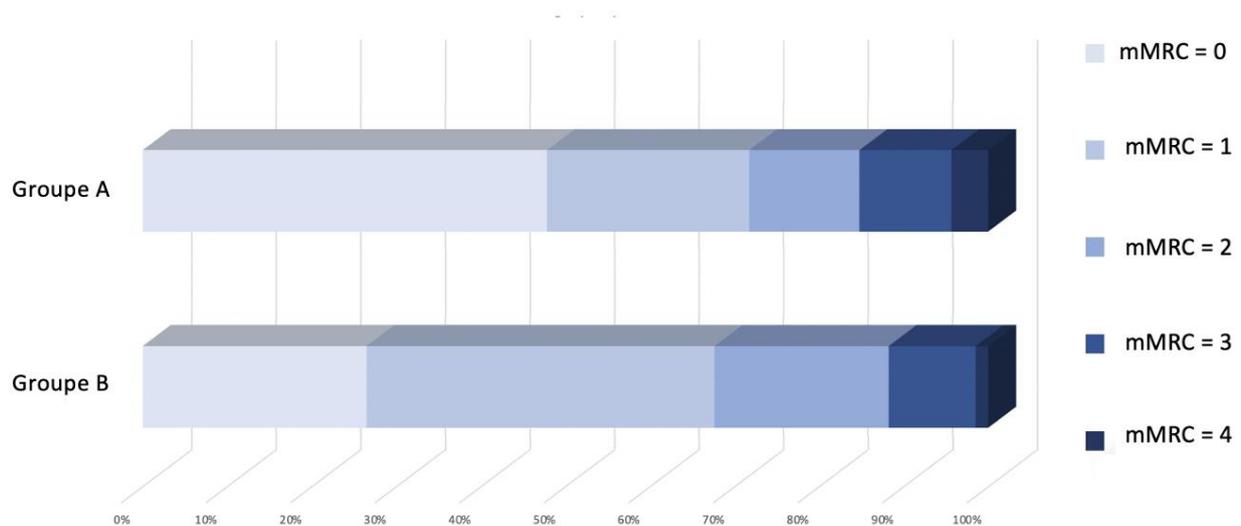


Figure 6. Répartition du score mMRC à M5 au sein des 2 groupes.

5. Analyse de l'hyperventilation par le score de Nijmegen

	Total n=106	Groupe A n=43	Groupe B n=63	p-value
Nijmegen [IQR]	8.0 [3.0 ; 17.0]	8.0 [1.0 ; 18.0]	8.0 [3.0 ; 17.0]	0.48
Nijmegen ≥ 23 (%)	15 (14.2)	6 (14.0)	9 (14.3)	0.96

Tableau 4. Analyse de l'hyperventilation via le questionnaire Nijmegen à M5

L'évaluation de l'hyperventilation par le Nijmegen retrouvait dans notre effectif total un score médian à 8.0 [3.0 ; 17.0].

Concernant les sous-groupes, on ne retrouvait pas de tendance à une sévérité plus élevée du score Nijmegen pour l'un des 2 groupes ($p=0.48$) avec une médiane de 8.0 [1.0 ; 18.0] pour le groupe A et de 8.0 [3.0 ; 17.0] pour le groupe B. Les résultats étant présentés sous forme de médiane [Q1 ; Q3] dans le tableau 4.

Nous avons aussi présenté le pourcentage de patients qui présentaient un score Nijmegen positif cliniquement, c'est à dire ≥ 23 , pour chaque classe de sévérité dans le tableau 4. On retrouvait 14.2 % d'hyperventilation sur l'effectif total. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, la sévérité initiale ne semblait donc pas avoir d'impact sur la possibilité d'avoir une hyperventilation (score de Nijmegen ≥ 23).

6. Évolution de la dyspnée entre M5 et M8

	Total n=27	Groupe A n=11	Groupe B n=16	p-value
Dyspnea-12 score total [IQR]	5.0 ± 8.7	6.5 ± 12.0	3.9 ± 5.6	0.44
Dyspnea-12 Physique [IQR]	3.4 ± 5.4	4.4 ± 7.4	2.8 ± 3.6	0.48
Dyspnea-12 Affective [IQR]	1.6 ± 3.3	2.2 ± 4.7	1.1 ± 2.1	0.36

Tableau 5. Score Dyspnea-12 à M8

Dans l'effectif suivi pour une revue à M8, nous avons récupéré 27 questionnaires Dyspnea-12 sur les 38 patients revus. La moyenne du score Dyspnea-12 à M8 était de 5.0 ± 8.7 . Nous n'avons pas constaté de différence entre les deux groupes à M8. Ces résultats sont présentés sous forme de moyenne et écart type dans le tableau 5 avec analyses de la part physique et affective de manière distincte.

	M5 n=27	M8 n=27	p-value
Dyspnea-12 score total [IQR]	6.5 ± 8.8	5.0 ± 8.7	0.030
Dyspnea-12 Physique [IQR]	4.7 ± 5.5	3.4 ± 5.4	0.037
Dyspnea-12 Affective [IQR]	1.8 ± 3.7	1.6 ± 3.3	0.66

Tableau 6. Évolution du score Dyspnea-12 entre M5 et M8

Nous avons pu évaluer l'évolution du Dyspnea-12 des patients revus. On observait une différence significative du score Dyspnea-12 entre l'évaluation à M5 et l'évaluation à M8. Il existait une diminution de la dyspnée, en l'absence d'intervention médicale spécifique, entre les 2 consultations. Sur les 27 patients, 21 avaient une diminution de leur score entre M5 et M8.

Ces résultats étaient statistiquement significatifs sur le Dyspnea-12 total et la part physique de la dyspnée avec respectivement un p-value à $p=0.030$ et $p=0.037$. Cette évolution favorable n'était pas retrouvée statistiquement sur la part affective. Ces résultats sont présentés sous forme de moyenne et écart type dans le tableau 6 avec analyse de la part physique et affective de manière distinctes.

En utilisant la réduction moyenne du Dyspnea-12 entre les 2 consultations, on retrouve une baisse de 1.5 pt sur le score total, 1,3 pt sur la part physique et 0.2 pour la part affective. A noter que 9 des 27 patients (soit 33,3 %) avaient une baisse cliniquement pertinente du Dyspnea-12 total (2.6 pt) entre M5 et M8, cette amélioration est également retrouvée chez 10 patients (soit 37%) pour la part physique de la dyspnée (1.5pt).

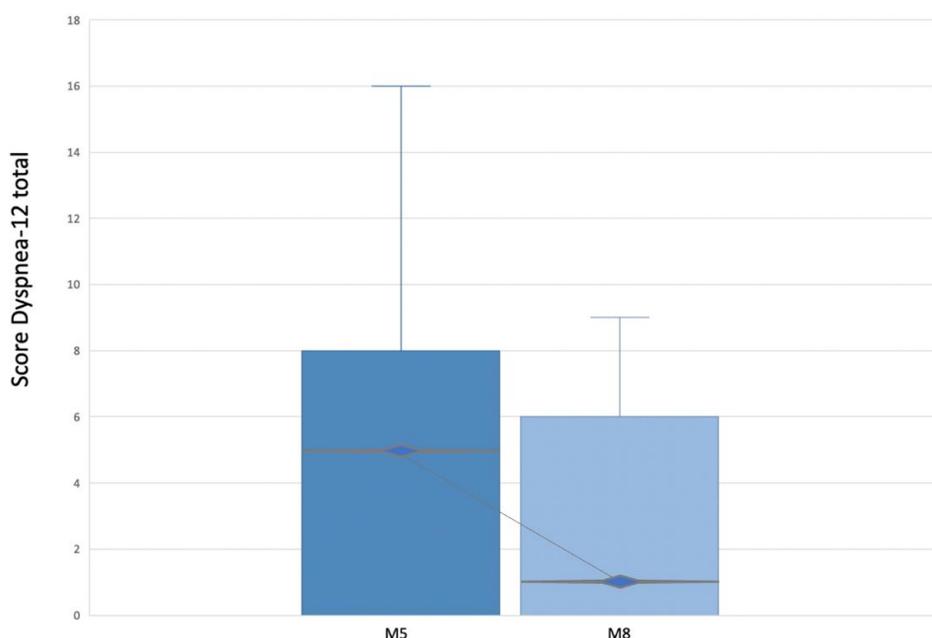


Figure 7. Représentation de l'évolution du score Dyspnea-12 total des 27 patients avec médiane et interquartiles entre les consultations M5 et M8.

7. Description des résultats fonctionnels

	Total	Groupe A n= 44	Groupe B n= 66	p-value
VEMS % [IQR]	94.0 [85.0 ; 108.0]	96.0 [89.0 ; 109.0]	92.0 [83.0 ; 107.0]	0.19
CVF %[IQR]	95.5 [84.0 ; 107.0]	98.0 [90.5 ; 109.5]	91.0 [82.0 ; 107.0]	0.071
CPT %[IQR]	89.0 [80.0 ; 99.0]	97.0 [90.0 ; 104.0]	84.5 [78.5 ; 93.5]	<0.001
CRF %[IQR]	97.0 [86.6 ; 114.0]	103.1 [95.8 ; 120.2]	91.7 [81.9 ; 108.5]	0.010
VR %[IQR]	91.6 [74.0 ; 103.9]	94.4 [85.4 ; 102.4]	84.6 [71.8 ; 104.2]	0.014
DLCO %[IQR]	78.0 [65.0 ; 88.0]	83.0 [71.0 ; 94.0]	72.5 [64.0 ; 85.0]	0.004
KCO %[IQR]	95.9 [86.5 ; 108.0]	97.2 [89.7 ; 110.5]	93.3 [85.4 ; 108.0]	0.50

Tableau 7. Analyse fonctionnelle à M5 les valeurs (pourcentage de la valeur théorique) sont présentées sous forme de médiane (1er quartile ; 3e quartile).

Dans notre effectif total, nous avons récupéré 110 résultats d'EFR (les résultats manquants sont liés à la difficulté à réaliser les manœuvres, et la non interprétabilité des résultats de certains patients).

Concernant la CPT, reflet des volumes pulmonaires, on retrouvait une CPT plus élevée chez les patients du groupe A avec une médiane à 97.0 [90.0 ; 104.0].

Pour le groupe le plus sévère, groupe B, on retrouvait une tendance au trouble ventilatoire restrictif avec une médiane à 84.5 [78.5 ; 93.5]. On retrouvait également une différence significative entre les deux groupes concernant la CRF et le VR.

Concernant la DLCO, reflet de la diffusion pulmonaire, on constatait une DLCO plus élevée chez les patients du groupe A avec médiane à 83.0 [71.0 ; 94.0]. Pour le groupe le plus sévère, groupe B, on retrouvait une tendance à l'altération de la diffusion avec une médiane de DLCO à 72.5 [64.0 ; 85.0].

A M5, les patients avec COVID-19 sévère (Groupe B) présentaient des anomalies fonctionnelles significativement plus importante avec tendance au trouble ventilatoire restrictif et altération de la diffusion plus importante que les patients avec COVID-19 modéré (Groupe A).

En utilisant le coefficient de Spearman, on ne retrouvait pas de corrélation significative entre Dyspnea-12 total à M5 et EFR à M5. Avec $r = -0.06$ et $p = 0.57$ concernant la corrélation entre Dyspnea-12 et DLCO. Et $r = -0.09$ et $p = 0.37$ concernant la corrélation entre Dyspnea-12 et CRF.

Concernant l'évolution de la fonction respiratoire, 34 patients ont bénéficié d'EFR à M5 et à M8, nous avons présenté les résultats avec médiane et interquartiles dans le tableau 8. L'effectif plus restreint explique probablement le manque de puissance.

	M5 n=34	M8 n=34	p-Value
VEMS % [IQR]	93.0 [83.0 ;105.0]	97.5 [88.0 ;108.5]	0.81
CVF %[IQR]	93.0 [82.0 ;110.0]	95.5 [84,75 ;108,5]	0.92
CPT %[IQR]	86.5 [79,25 ;101,5]	94.0 [82,5 ;105.0]	0.24
CRF %[IQR]	107.0 [90,7 ;121.0]	99.5 [89,2 ;114,4]	0.20
VR %[IQR]	99.5 [78,2 ;108,2]	92.0 [79,8 ; 100,6]	0.35
DLCO %[IQR]	69.0 [60,8 ;83.0]	77.0 [65,2 ;88.0]	0.18
KCO %[IQR]	89.5 [79,4 ;100,6]	93.0 [80,0 ;100,1]	0.72

Tableau 8. Évolution fonctionnelle entre M5 et M8, les valeurs (pourcentage de la valeur théorique) sont présentées sous forme de médiane (1er quartile ; 3e quartile).

Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'évolution du score Dyspnea-12, entre M5 et M8, et évolution des EFR, entre M5 et M8. L'évaluation des corrélations entre Δ Dyspnea-12 et Δ DLCO retrouvait $r = -0.127$ avec $p = 0.58$, entre Δ Dyspnea-12 et Δ CRF retrouvait $r = -0.223$ avec $p = 0.34$ et entre Δ Dyspnea-12 et Δ CPT retrouvait $r = 0.107$ avec $p = 0.65$.

8. Description des résultats radiologiques

Pourcentage d'atteinte du parenchyme pulmonaire	Total =91	Groupe A n= 33	Groupe B n=58
0%	2 (2.2)	1 (3.0)	1 (1.7)
10%	5 (5.5)	3 (9.1)	2 (3.4)
10-25%	17 (18.7)	13 (39.4)	4 (6.9)
25-50%	36 (39.6)	13 (39.4)	23 (39.7)
50-75%	23 (25.3)	3 (9.1)	20 (34.5)
>75%	8 (8.8)	0 (0.0)	8 (13.8)

Tableau 9. Sévérité de l'atteinte radiologique au scanner thoracique initial. Nombre de patient (%).

Concernant les résultats radiologiques, nous retrouvons une atteinte parenchymateuse plus importante au sein du groupe le plus sévère (Groupe B) avec 48.3 % des patients ayant une atteinte du parenchyme pulmonaire > 50% alors que 90.9 % des patients avec COVID-19 modéré (Groupe A) ayant bénéficié d'un scanner initial présentaient une atteinte modérée du parenchyme inférieur à 50 %. Cette gravité radiologique mise en évidence sur le scanner est représentée dans la Figure 8.

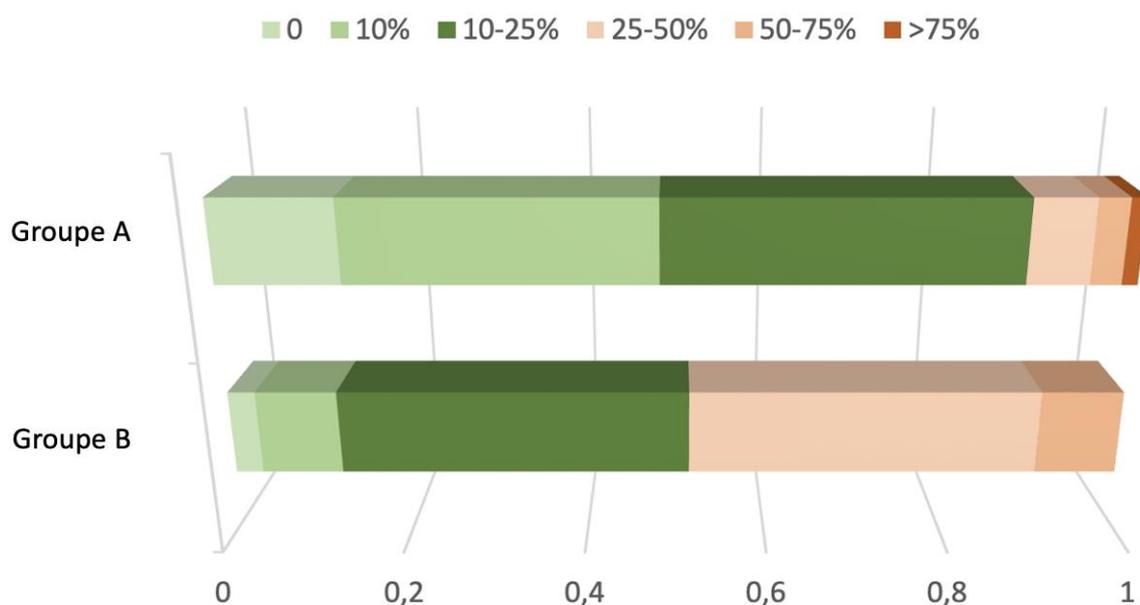


Figure 8. Représentation graphique de la sévérité de l'atteinte radiologique au scanner thoracique initiale selon le groupe de sévérité clinique.

Sur l'ensemble des patients, 10 présentaient une embolie pulmonaire au scanner de contrôle. On ne constatait pas de différence significative en termes de fréquence d'embolie pulmonaire chez les patients avec COVID-19 modéré (Groupe A) et COVID-19 sévère avec respectivement 6.5% et 10.3% p-value = 0.74.

Il n'existait pas de corrélation significative entre l'intensité de la dyspnée au Dyspnea-12 à M5 et l'importance de l'atteinte parenchymateuse au scanner thoracique initiale (r = 0.14, p=0.189).

Évolution	Total n=100	Groupe A n=39	Groupe B n=61
Régression complète (%)	20 (20.0)	14 (35.9)	6 (9.8)
Régression majeure (%)	57 (57.0)	23 (59.0)	34 (55.7)
Stabilité (%)	20 (20.0)	2 (5.1)	18 (29.5)
Lésions de fibrose (%)	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (4.9)
Apparition d'une embolie pulmonaire	10 (10.0)	3 (7.6)	7 (11.4)

Tableau 10. Évolution de l'atteinte radiologique entre le scanner initiale et scanner de réévaluation à M5

Parmi les 100 patients qui ont bénéficié d'un scanner à M5, 9 n'ont pas eu d'imagerie initiale, nous avons décidé d'attribuer « régression complète » à tous les patients avec un scanner normal à M5, et les scanners avec discrète plage de verre dépoli dans régression majeure.

On observait une évolution favorable pour 77% des patients, une stabilité des lésions (atteinte >10% du parenchyme) est principalement observée chez les patients ayant contracté un COVID-19 sévère (Groupe B). Seul 3 % de l'effectif avait des lésions fibrosantes, dont le caractère fixé ne pouvait être déterminé et concernait exclusivement les patients sévères du groupe B.

On ne retrouvait pas de corrélation entre l'évolution radiologique jusqu' à M5 et le score Dyspnea-12 total à M5 r = 0.0816 et p= 0.42.

9. Description de l'anxiété et la dépression par le score HAD

	Total n=100	Groupe A n=41	Groupe B n=59	p-value
HAD [IQR]	9.0 [4.5 ; 14.0]	8.0 [5.0 ; 14.0]	9.0 [4.0 ; 14.0]	0.73
HAD-Anxiété [IQR]	4.5 [3.0 ; 8.0]	4.0 [3.0 ; 8.0]	5.0 [3.0 ; 8.0]	0.75
HAD-Dépression [IQR]	4.0 [1.5 ; 6.0]	3.0 [2.0 ; 6.0]	4.0 [1.0 ; 6.0]	0.74

Tableau 11. Analyse du score HAD à M5.

Nous avons récupéré 100 questionnaires sur les 114 (certains questionnaires n'ont pas été remplis par manque de temps en consultation).

On retrouvait une médiane du score HAD à 9.0 [4.5 ; 14.0] pour l'effectif global sans variation selon la sévérité initiale. La part anxiété avait une médiane à 4.5 [3.0 ; 8.0] et la part dépression une médiane à 4.0 [1.5 ; 6.0] pour l'effectif global. Un test statistique a été réalisé ne mettant pas en évidence de différence significative entre les sous-groupes. Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

A M5, l'anxiété et la dépression des patients ne sont pas différentes qu'ils aient contracté un COVID-19 sévère ou modéré. En prenant un seuil de 8 ou plus comme seuil, on retrouve 30% de patients anxieux et 18% de patients dépressifs.

Il existait une corrélation significative entre l'importance de la dyspnée évaluée par le Dyspnea-12 M5 et celle de l'anxiété/dépression évaluées par la HAD à M5 ($r = 0.542$ avec $p = < 0.001$).

	M5 n=23	M8 n=23	p-Value
HAD [IQR]	6.0 [4.0 ; 13.0]	6.0 [1.0 ; 15.0]	0.11
HAD-Anxiété [IQR]	4.0 [3.0 ; 8.0]	4.0 [1.0 ; 8.0]	0.35
HAD-Dépression [IQR]	2.0 [1.0 ; 7.0]	1.0 [0.0 ; 6.0]	0.12

Tableau 12. Évolution du score HAD entre M5 et M8

Dans l'effectif revu à M8, on ne retrouvait pas de différence statistique sur le score HAD anxiété et dépression entre M5 et M8 avec $p = 0.11$. L'évolution moyenne du score HAD pour les 23 patients revus était de -1.6 ± 4.7

A noter que 34,7 % des patients ont eu une baisse cliniquement pertinente de la part anxiété du score HAD (Baisse >2pt) entre M5 et M8, cette amélioration est retrouvée chez 30,4% pour la part dépression du score HAD (Baisse >2pt).

On ne constatait pas de corrélation significative entre l'évolution du score Dyspnea-12 de M5 à M8 et l'évolution du score HAD de M5 à M8 $r = -0.09$ avec $p = 0.69$.

10. Phénotype des patients selon la sévérité du score Dyspnea-12

Nous avons caractérisé la population avec un score Dyspnea-12 élevé. Pour cela, en plus des différentes corrélations effectuées ci-dessus, nous avons décidé d'un seuil de Dyspnea-12 séparant la population en deux groupes, un moins sévère que l'autre.

Pour la part physique, le seuil était de 3 ou plus pour le groupe dyspnée sévère. Pour la part affective, le seuil était de 2 ou plus pour le groupe dyspnée sévère. Nous avons ensuite comparé les caractéristiques, les antécédents, les résultats fonctionnels et les différents scores récupérés.

Dyspnea-12 Physique			
Score	0 à 2	≥3	p-value
Nombre de patients	70	44	
Femme (%)	14 (20.0)	14 (31.8)	0.15
Age [IQR]	67.0 [54.0 ; 71.0]	60.0 [53.5 ; 68.0]	0.19
IMC [IQR]	27.6 [25.1 ; 32.4]	30.3 [27.2 ; 33.5]	0.064
Score mMRC [IQR]	0.0 [0.0 ; 1.0]	2.0 [1.0 ; 2.0]	<0.001
Score Dyspnea-12 A [IQR]	0.5 [0.0 ; 2.0]	8.0 [5.5 ; 10.5]	<0.001
Score HAD [IQR]	6.0 [3.0 ; 10.0]	13.0 [8.0 ; 19.0]	<0.001
Score HAD A [IQR]	3.0 [2.0 ; 6.0]	7.0 [4.0 ; 11.0]	<0.001
Score HAD D [IQR]	6.0 [3.0 ; 10.0]	13.0 [8.0 ; 19.0]	<0.001
Score Nijmegen [IQR]	4.5 [1.0 ; 9.0]	14.5 [8.0 ; 26.5]	<0.001
CVF %[IQR]	97.0 [85.0 ; 107.0]	89.0 [79.0 ; 107.0]	0.31
VEMS %[IQR]	97.0 [85.0 ; 108.0]	92.0 [85.0 ; 109.0]	0.71
CRF % [IQR]	101.8 [87.2 ; 119.5]	91.7 [83.5 ; 106.8]	0.22
Durée hospitalisation en soins intensifs (en jour) [IQR]	8.5 [6.5 ; 22.5]	9.0 [6.0 ; 23.0]	0.61

Tableau 13. Tableau comparant les patients avec un score dyspnea-12 P de 0 à 2 aux patients avec score dyspnea-12 P à 3 ou plus. Résultats sous forme de médiane avec interquartiles.

Dyspnea-12 Affective			
	0 à 1	≥2	p-value
Nombre de patients	92	22	
Femme (%)	21 (22.8)	7 (31.8)	0.38
Age [IQR]	65.0 [53.0 ; 71.0]	59.0 [55.0 ; 65.0]	0.24
IMC [IQR]	28.2 [25.5 ; 32.8]	30.4 [26.7 ; 33.9]	0.27
Score mMRC [IQR]	1.0 [0.0 ; 1.0]	2.0 [1.0 ; 3.0]	<0.001
Score Dyspnea-12 P [IQR]	0.0 [0.0 ; 0.0]	5.0 [2.0 ; 9.0]	<0.001
Score HAD [IQR]	7.0 [4.0 ; 11.0]	20.0 [13.0 ; 24.0]	<0.001
Score HAD A [IQR]	4.0 [2.0 ; 7.0]	11.0 [7.0 ; 13.5]	<0.001
Score HAD D [IQR]	2.5 [1.0 ; 5.0]	8.0 [5.5 ; 12.0]	<0.001
Score Nijmegen [IQR]	6.5 [2.0 ; 11.0]	22.0 [15.0 ; 31.0]	<0.001
CVF %[IQR]	96.0 [85.0 ; 108.0]	87.0 [78.0 ; 100.0]	0.095
VEMS %[IQR]	95.0 [85.0 ; 110.0]	92.0 [85.0 ; 102.0]	0.17
CRF % [IQR]	99.0 [87.1 ; 115.1]	91.5 [83.0 ; 105.6]	0.072
Durée hospitalisation en soins intensifs [en jour] [IQR]	8.0 [6.0 ; 23.0]	14.0 [9.0 ; 26.0]	0.12

Tableau 14. Tableau comparant les patients avec un score dyspnea-12 A à 0 ou 1 aux patients avec score dyspnea-12 A à 2 ou plus. Résultats sous forme de médiane avec interquartiles.

En comparant les deux groupes de sévérité de dyspnée, aussi bien pour la part physique que pour la part affective, on constatait une différence statistiquement significative du score mMRC, du score HAD total, de la composante anxiété de l'échelle HAD, de la composante dépression de l'échelle HAD et du score Nijmegen. Les autres résultats sans différence significative, mais qui nous semblaient cliniquement pertinents, sont présentés dans les tableaux 13 et 14.

Selon nos résultats, les patients les plus dyspnéiques étaient également plus anxieux, plus dépressifs, plus handicapés sur le plan respiratoire et avaient une hyperventilation plus importante. La tendance statistique montre qu'un IMC plus élevé semblait, de manière non significative, prédictive d'un score Dyspnea-12 Physique élevé à 5 mois de l'infection.

On ne distinguait pas de différence entre les groupes lorsque l'on comparait les comorbidités respiratoires, les antécédents cardiovasculaires, oncologiques ou d'AVC. Il en était de même avec la présence d'HTA ou de diabète.

Comme vu précédemment, lors de nos tests de corrélation, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les données fonctionnelles ou la sévérité radiologique initiale entre les deux groupes. La durée d'hospitalisation n'était pas significativement différente entre les groupes.

V. Discussion

1. Principaux résultats

Cette étude observationnelle prospective monocentrique, de 114 patients présentant une dyspnée ou des anomalies radiologique à 3 mois d'un COVID-19, montre que la dyspnée est peu intense dans cette population et prédominante dans sa dimension physique. Avec un score moyen de 4.0 ± 4.6 pour la part physique et 1.2 ± 2.8 pour la part affective. Les items du Dyspnea-12 les plus fréquemment utilisés en post-COVID-19 sont « J'ai l'impression d'avoir le souffle court » qui est cité par 62% des patients de notre cohorte et « J'ai du mal à reprendre mon souffle » pour 60%. L'évolution de l'intensité de la dyspnée sans intervention entre M5 et M8 est favorable pour la majorité des patients.

Notre analyse a montré que l'anxiété, la dépression, le handicap respiratoire et l'hyperventilation étaient associés à l'intensité de la dyspnée de manière significative.

Nos résultats ont également montré que la sévérité de la dyspnée à M5 n'était pas liée à la sévérité initiale de l'infection. Effectivement nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le score Dyspnea-12 et l'intensité de l'atteinte radiologique initiale, la sévérité initiale (Groupe A ou Groupe B) et la durée d'hospitalisation.

L'évolution de la dyspnée n'était pas associée à l'évolution des paramètres fonctionnels, ni à l'évolution radiologique ni même à l'évolution de l'anxiété et de la dépression.

2. Cohérence avec littérature

Pour rappel, notre travail ne cherche pas à définir une prévalence de dyspnée car notre population est en partie sélectionnée sur la présence d'une dyspnée au troisième mois. C'est donc une sélection volontaire de notre part afin de caractériser au mieux la dyspnée.

De nombreux articles ont essayé de chiffrer la prévalence des symptômes persistants avec des populations et des méthodologies inhomogènes. D'après les cohortes (32–39), la dyspnée est la seconde séquelle en termes de fréquence, derrière l'asthénie, dans les 4 à 6 mois après le début des symptômes.

Afin de mieux sélectionner les publications, certains auteurs les ont regroupées et filtrées dans des méta-analyses. La prévalence de la dyspnée est de 25 % IC^{95%} (17.0-34.0) dans les 3 à 6 mois suivant l'infection selon Ms et al. (40). À un an de l'infection, la dyspnée est retrouvée chez 18% IC^{95%}(13.0-24.0) des patients d'après une méta-analyse étudiant les séquelles post-COVID-19 (41). À la vue de l'importance de ces résultats, il nous semblait pertinent de caractériser au mieux la dyspnée et d'étudier la population présentant cette plainte résiduelle.

La population de notre étude est cohérente vis-à-vis de la littérature, avec une prédominance d'hommes (75,4%), un âge moyen de 61,3 ans et un IMC médian de 29,2 kg/m². Les comorbidités principales étaient l'hypertension artérielle (57,9%), l'obésité (45,6%) et le diabète (24,6%). On retrouve également une sévérité initiale plus importante pour les patients avec des comorbidités comme l'hypertension artérielle, l'obésité ou le diabète.

3. Évolution de la dyspnée

Notre étude s'est intéressée à l'évolution de la dyspnée chez les patients présentant une dyspnée importante à distance de l'infection. Notre étude retrouve une évolution spontanément favorable entre M5 et M8 pour la majorité de ces patients. Les données de la littérature actuelle sont hétérogènes et parfois contradictoires.

Les 2 méta-analyses évaluant la prévalence de la dyspnée qui ont été précédemment citées, montrent une évolution passant de 25 % IC^{95%} (17.0-34.0) dans les 3 à 6 mois de l'infection (40) à 18% IC^{95%}(13.0–24.0) à un an de l'infection (40) . Il est difficile de discuter ces résultats avec des différences de méthodologie et des caractéristiques de patients inclus différentes.

Au sein d'une cohorte de patients avec COVID-19 confirmé (hospitalisés ou non) ou suspecté Goërtz et al. (74) ont montré que la prévalence de la dyspnée passait de 90% lors de l'infection à 71 % à J -79. Taquet et al. (75) retrouvent une évolution de dyspnée passant de 13.61 % dans la période des 90 premiers jours à 7,94 % dans la période de 90 à 180 jours pour une population avec COVID-19 confirmé (hospitalisée ou non).

La méta-analyse de Fernández-de-las-Peñas et al. (31), incluant des patients hospitalisés lors de la phase aiguë, retrouve également cette évolution favorable lors des premiers jours de suivi. La prévalence de la dyspnée passant de 44.1% au moment de l'hospitalisation à 9.2% à J-30. L'évolution est ensuite défavorable avec une prévalence passant à 24.4% lors du J-60 puis à 33.3% à J-90. Cette évolution défavorable est peut-être liée aux limites des méta-analyses, la plupart des données de prévalence étaient basées sur un petit nombre d'études et les comparaisons présentaient une grande hétérogénéité. En effet, les études menées en Europe ont rapporté des taux de prévalence de dyspnée plus élevés (30-40%) alors que l'âge et les comorbidités médicales préexistantes étaient plus élevés comparativement aux études asiatiques.

De plus, toutes ces études ont comparé des prévalences à deux instants différents. Notre étude, quant à elle, s'est intéressée à l'évolution individuelle de chacun des patients, ce qui nous a permis de retrouver une évolution cliniquement pertinente pour 33,3% de nos patients entre M5 et M8.

4. Intensité et caractéristiques de la dyspnée

A notre connaissance, seulement 2 études ont cherché à caractériser la dyspnée, à l'aide de questionnaires dédiés comme le MDP ou le Dyspnea-12, au cours ou suite à un COVID-19. La première étude a été réalisée lors de la phase aiguë et a utilisé le score Dyspnea-12 afin d'évaluer la relation entre la sévérité de la dyspnée et la qualité du sommeil. La population étudiée n'est pas tout à fait comparable à la nôtre, avec un âge moyen moins élevé à 46.39 ± 12.61 , une durée d'hospitalisation plus courte, 3.52 ± 1.64 jours et surtout une évaluation à la phase aiguë. Comme attendu, on retrouve un score Dyspnea-12 avec une intensité moyenne plus importante à 12.34 ± 12.4 , une moyenne de la part physique à 7.26 ± 7.2 et moyenne affective à 5.08 ± 5.2 .

Une différence d'intensité a été mise en évidence selon le service de prise en charge (Dyspnea-12 plus élevée pour les patients pris en charge en soins intensifs 25.76 ± 9.91) et l'âge des patients (les patients âgés de 65 ans et plus avaient un score Dyspnea-12 à 23.22 ± 11.67). Il n'a pas été retrouvé de différence entre les hommes et les femmes lors de la phase aiguë.

Cette étude est intéressante car elle montre que la dyspnée à la phase aiguë semble corrélée à l'intensité de l'infection. La différence liée à l'âge est certainement en lien avec l'intensité de l'infection.

La seconde étude à avoir caractérisé la dyspnée, grâce au questionnaire MPD (76), a cherché à évaluer la prévalence et l'étendue des déficiences ayant un impact sur la qualité de vie liée à la santé chez les survivants d'un COVID-19, ayant nécessité une ventilation mécanique, 6 mois après leur sortie de l'hôpital. La population est différente de la nôtre avec une sévérité initiale plus importante, une proportion féminine de 51,7 %, une durée d'hospitalisation moyenne de 23.5 ± 8.6 jours. Les résultats transmis sont assez limités. Cette étude retrouve une persistance de la dyspnée à 6 mois chez 63% IC^{95%} (47.0–76.0%) des patients, la majorité ont déclaré que la peur (60 %), l'anxiété (57,5 %) ou la frustration (52,5 %) étaient associées à la gêne respiratoire. Cette étude montre également le rapport important entre les émotions et la sensation de dyspnée.

Le questionnaire Dyspnea-12 a été validé dans des populations sélectionnées de patients BPCO, asthmatiques, avec insuffisance cardiaque, FPI, tuberculose sévère et bronchectasies. Les scores Dyspnea-12, avec part physique, et part affective, HAD-Anxiété et HAD-Dépression retrouvés au cours de ces études de validation sont résumés dans le Tableau 15.

Études	Pathologies	Effectifs (n)	Dyspnea-12	Physique	Affective	HAD Anxiété	HAD Dépression
Yorke et al. (55)	IPF, granulomatose, sarcoïdose	101	16.1 ± 11.1	-	-	8.9 ± 5.0	9.2 ± 5.4
Beaumont et al. (57)	BPCO GOLD 3 et 4	50	14.5 ± 9.1	-	-	6.5 ± 4.1	6.6 ± 3.9
Ekstrom et al. (58)	BPCO, asthme, insuffisance cardiaque chronique, IPF	182	15.8 ± 9.1	9.8 ± 5.3	6.1 ± 4.4	-	-
Lee et al. (56)	Bronchectasie	62	4.8 ± 5.9	-	-	-	-
	Tuberculose sévère	37	6.1 ± 7.8	-	-	-	-
Gungor et al.(77)	COVID-19 phase aigue	100	12.34 ± 12.4	7.26 ± 7.2	5.08 ± 5.2		
Notre étude	Post-COVID-19 M5	114	5.2 ± 6.9	4.0 ± 4.6	1.2 ± 2.8	5.8 ± 4.4	4.5 ± 3.9

Tableau 15. Scores Dyspnea-12 avec part physique et part affective, scores HAD en fonction de la pathologie étudiée dans la littérature exprimée en moyenne ± écart-type.

Bien que l'on ne puisse pas faire de comparaison directe, on s'aperçoit au travers de ces résultats que la dyspnée est minime en intensité, pour les patients post-COVID-19, comparativement aux patients avec des pathologies respiratoires chroniques comme la BPCO, l'asthme ou les pneumopathies interstitielles. Dans l'étude d'Ekstrom et al. (58), la part affective représente 38% du score total, alors qu'elle ne représente que 23% du score total dans notre cohorte de patients post-COVID-19. Nous avons l'impression que la participation de la part affective est moins importante pour les patients post-Covid-19 que pour les patients avec pathologie respiratoire chronique. Cette tendance pourrait s'expliquer par la différence de pronostics. L'impact thymique sur la dyspnée dans le cadre d'une insuffisance respiratoire chronique, potentiellement évolutive, est certainement plus important que dans notre cohorte de post-COVID-19 où les perspectives d'amélioration semblent plus optimistes.

5. Facteurs de risque de dyspnée

Quelques études se sont intéressées aux facteurs de risque de conserver ou de développer des symptômes à distance de l'épisode aigu. A notre connaissance, aucune d'entre elles ne s'est intéressée spécifiquement à la dyspnée. De plus, les résultats actuels sont parfois contradictoires.

D'après nos résultats, mais de manière non significative, le sexe féminin semble un facteur de risque de sévérité de dyspnée séquellaire $OR = 1.34$ $IC^{95\%}(0.95-4.93)$, les études précédentes sur les survivants du SARS-CoV-2 retrouvaient une prévalence de symptômes persistants plus élevés chez les femmes (39,78,79), alors que les femmes ont tendance à développer un COVID-19 aigu moins sévère que les hommes (80,81). Nos résultats ont montré, de manière non significative, que le sexe féminin semble lié avec l'importance du Dyspnea-12 à 4.7 ± 6.5 pour les hommes contre 6.7 ± 7.8 pour les femmes (Test Wilcoxon avec $p = 0.083$).

Carvalho-Schneider et al. (38) ont montré que le sexe ne prédisait pas le syndrome post-COVID-19 à 2 mois, cette étude n'évalue pas spécifiquement la dyspnée et propose une évaluation plus précoce. Pour Tleyjeh et al. (82) qui ont évalué le risque de développer ou conserver des symptômes à 4 mois, le sexe féminin semble prédictif OR = 1.61 IC^{95%} (1.02–2.53) p=0.04. Cette étude n'évalue pas spécifiquement la dyspnée. Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette constatation restent à explorer.

L'intensité de la dyspnée séquellaire à M5 n'est pas liée à la durée de l'hospitalisation d'après nos résultats. Carvalho-Schneider et al. (38) retrouvent qu'une hospitalisation lors de la phase aiguë est prédictive de développer un syndrome post-COVID-19 à M2 OR = 2,9 IC^{95%}(1,3-6,9). Tleyjeh et al. (82) retrouvent un lien entre la durée de l'hospitalisation et la persistance ou l'apparition de symptômes post-COVID-19 à M4 OR 1.04 IC^{95%} (1.01–1.07). Ces deux dernières études s'intéressent au syndrome post-COVID-19 et pas spécifiquement à la dyspnée. D'Cruz et al. (83) ne retrouve pas de lien entre la durée d'hospitalisation et mMRC à M4 OR = 1.04 IC^{95%}(0.84–1.29).

L'intensité de la dyspnée à M5 n'est pas liée à la sévérité du Covid-19 d'après nos résultats. Lors de l'infection aiguë, Gungor et al. (77) retrouvent une différence d'intensité de dyspnée selon une prise en charge en soins intensifs ou en unité conventionnelle (p<0.001). Mais cette différence selon l'intensité semble disparaître avec le temps. D'après D'Cruz et al.(83) l'admission en soins intensifs n'est pas prédictive d'un score mMRC élevé à M4 OR = 1.22 IC^{95%} (0.51–2.94). Sun et al. (84) ne retrouvent pas de différence pour la proportion de dyspnée à 15 mois entre les patients sévères et non sévères OR = 2.21 IC^{95%} (0.92, 5.31). L'absence de lien, entre sévérité de l'infection et intensité de la dyspnée, renforce l'idée précédemment évoquée selon laquelle les facteurs de risque de forme sévère du SARS-CoV-2 (Homme, patient âgé, HTA, diabète et obésité) ne semblent pas prédictifs de développer une dyspnée séquellaire à distance de l'infection.

6. Autres résultats

Concernant l'hyperventilation, à 5 mois de l'infection, on retrouve une prévalence à 14% au sein de notre cohorte, ce qui est cohérent avec les données de la littérature actuelle. En effet, une étude s'est intéressée à l'hyperventilation d'effort post-COVID-19, elle retrouve une prévalence à 16% pour un effectif de 114 patients hospitalisés (22). Une seconde étude a retrouvé une hyperventilation chez 7% des patients réévalués à 3 mois d'un COVID-19 avec ou sans hospitalisation initiale. Le diagnostic de syndrome d'hyperventilation, caractérisée par une hyperventilation alvéolaire chronique inappropriée aux besoins métaboliques et aux contraintes mécaniques de l'organisme (85), a été retenu chez 60% de ces patients, toutes de sexe féminin, et seule une de ces patientes avait nécessité une oxygénothérapie (86).

Nos résultats montrent l'absence de lien entre sévérité de l'infection à SARS-COV-2 et une hyperventilation retrouvée au score Nijmegen. L'origine de cette hyperventilation est inconnue mais pourrait être liée à une anomalie du contrôle ventilatoire central dans les suites d'une infection pulmonaire (87). L'identification du syndrome d'hyperventilation est importante, car la variété des symptômes invalidants ont un impact important sur la qualité de vie (88) et pourrait conduire les survivants du SARS-CoV-2 à de nombreuses investigations et à un traitement inapproprié, alors que la prise en charge respiratoire avec un thérapeute peut être d'une grande aide.

En post infection à SARS-CoV-2, la littérature montre que l'altération de la capacité de diffusion est l'anomalie la plus fréquente de la fonction pulmonaire, suivie par les anomalies ventilatoires restrictives, qui sont toutes deux associées à la gravité de la maladie (89,90) . Nos résultats retrouvent bien ces altérations fonctionnelles, elles sont corrélées à la gravité initiale de la maladie et nous montrons également l'absence de corrélation significative entre dyspnée et anomalie fonctionnelle.

L'absence de corrélation entre un handicap respiratoire et la fonction respiratoire a déjà été mise en évidence dans des études s'étant intéressée à la BPCO, avec corrélation faible entre VEMS et mMRC $r = -0.23$ IC^{95%} [-0.40; -0.04] pour Mahut et al. (91) et $r = -0,45$ pour Perez et al.(92). Une autre étude s'intéressant aux pneumopathies interstitielles diffuse (93) ne retrouvent pas de lien entre la dyspnée évalué par le Dyspnea-12 et la CVF $r = -0.26$. Il en est de même entre le score Dyspnea-12 et la DLCO avec $r = -0.34$.

Nous ne retrouvons pas de lien entre l'évolution fonctionnelle et l'évolution de la dyspnée comme Oga et al. (94) l'ont montré pour les patients BPCO avec $r = -0,35$ entre Δ Dyspnea-12 et Δ DLCO et $r = -0.03$ entre Δ Dyspnea-12 et Δ CRF.

Le caractère subjectif de la dyspnée et la complexité de ses déterminants expliquent le niveau modéré des corrélations obtenues avec les données paracliniques dont les EFR (95,96). La corrélation entre une évaluation subjective, construite sur sa propre expérience, et des données objectives semble difficile. Le clinicien se doit de rester vigilant et attentif devant une plainte de dyspnée alors que les paramètres des explorations fonctionnelles sont normaux.

Notre étude confirme l'évolution radiologique favorable retrouvée dans la littérature (11). La méta-analyse de Fabbri et al. (98) s'est intéressée aux données radiologiques, elle met en évidence une grande hétérogénéité des résultats. Concernant les lésions de fibrose, les différentes études avec réévaluation radiologique réalisée à M4 ou M6 trouvaient une prévalence de fibrose allant de 6% à 52%. Cette hétérogénéité est certainement liée à la temporalité des résultats mais elle est surtout expliquée par la définition de fibrose retenue par chacune des études. En effet, McGroder et al. (99), avec une prévalence de fibrose à M4 de 42% IC^{95%}(32%-53%), avaient retenu comme critère de fibrose, la présence de réticulations, de bronchectasies de traction ou de lésions en rayon de miel. La prévalence s'élevait alors à 42% à 4 mois.

D'autres, comme Mei et al. (100), considéraient la fibrose comme la combinaison de ces lésions et ont retrouvé une prévalence à 5 mois d'une hospitalisation pour Covid-19 de 0,6%. Dans notre étude, le caractère fibrosant était retenu lorsque le compte rendu radiologique stipulait « lésions d'allure fibrosantes », ce qui amenait la prévalence à 3%. Les 3 patients avec des lésions fibrosantes faisaient partie du groupe infection sévère, confirmant que l'apparition de la fibrose pulmonaire est corrélée à la gravité de l'infection à SARS-CoV-2 (101,102). Froidure et al. (103) n'ont pas retrouvé de lien entre données radiologiques (anomalies $\leq 5\%$ ou $\geq 5\%$) à 3 mois et mMRC (0 ou ≥ 1) à 3 mois d'une hospitalisation en soins-intensifs (Cohérence 66% et discordance 34%).

Nos résultats vont plus loin en intégrant les patients hospitalisés en secteur conventionnel, en analysant plus finement la dyspnée via le Dyspnea-12 et plus finement les résultats radiologiques. Nos résultats ne retrouvent pas de corrélation ni entre l'intensité de la dyspnée via le Dyspnea-12 à M5 et l'importance de l'atteinte parenchymateuse au scanner thoracique initial ni entre l'évolution radiologique à M5 et le Dyspnea-12 à M5.

Les données préliminaires de la littérature trouvaient une prévalence entre 10% et 40.5% de dépression et entre 12% et 29.6% d'anxiété (39,104,105) entre M3 et M6. Notre prévalence est dans la moyenne haute, 30% des patients étaient anxieux et 18% dépressifs, cela peut s'expliquer par le fait que le seuil HAD retenu dans certaines études était parfois plus élevé (seuil à 11). Bjelland et al. (70) préconise un seuil à 8, comme nous l'avons appliqué. De plus, notre cohorte est sélectionnée sur la dyspnée et nous avons mis en évidence une corrélation entre Dyspnea-12 à M5 et score HAD à M5 ($r = 0.54$). D'Cruz et al. (83) retrouvent également un lien entre l'anxiété évalué par le GAD-7 et mMRC OR = 9.71 IC^{95%} (3.23-95.36). Les mécanismes à l'origine d'une hyperperception des sensations respiratoires par l'anxiété sont encore méconnus, une diminution du filtrage sensoriel respiratoire (capacité cérébrale à filtrer les afférences sensorielles) pourrait être une hypothèse (106).

Pour rappel, nous n'avons pas retrouvé de différence du score HAD entre M5 et M8. Ces résultats concordent avec les études de Eloy et al. (105) et Taquet et al. (75). Cette dernière retrouve une respiration anormale plus fréquente au cours des 90 premiers jours post-COVID-19 comparativement aux 90 jours suivants, passant de 13.61% IC^{95%} (13.42-13.81) à 7.94% IC^{95%} (7.73-8.16). L'anxiété et la dépression sont plus fréquemment persistantes, effectivement la prévalence est de 15.87 % IC^{95%} (15.65-16.09) lors des 90 premiers jours puis de 15.49% IC^{95%} (15.21-15.77) entre J-90 et J-180.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'évolution du score Dyspnea-12 de M5 à M8 et l'évolution du score HAD de M5 à M8 $r = -0.09$ avec $p = 0.69$. Un lien existe entre dyspnée et anxiété/dépression mais les déterminants de l'évolution de la dyspnée et de l'anxiété/dépression ne semblent pas identiques. Une de nos hypothèses, pouvant expliquer cette différence d'évolution, est l'instauration de confinements, l'absence de perspective de sortie de cette crise sanitaire, probablement responsable de la persistance d'anxiété ou de dépression (évaluation en partie réalisée au cours du second confinement en France et avant la commercialisation d'un vaccin).

Il n'y avait pas de différence d'anxiété ou de dépression selon la gravité initiale. Nous aurions pu nous attendre à un résultat inverse, en pensant qu'un passage en réanimation, une intubation orotrachéale, et des informations médicales plus pessimistes au cours de l'hospitalisation auraient eu des conséquences psychologiques à moyen terme. Une étude récente s'est concentrée spécifiquement sur un éventuel état de stress post-traumatique à 1.5 mois, 3 mois et 12 mois d'un Covid-19 et n'a pas retrouvé non plus de lien avec la sévérité initiale (107) .

7. Perspectives

Les patients rapportaient la présence de stress et de frustration devant l'absence d'écoute ou de propositions thérapeutiques de la part des médecins. Parshall et al. suggèrent que même si la dyspnée est subjective, elle devrait être prise en charge avec la même rigueur que la douleur (27).

Goel et al. (108) ont montré que les corticostéroïdes systémiques sont utiles pour accélérer le rétablissement de certains patients atteints d'un Covid long. Mais l'étude ne s'est pas intéressée spécifiquement à la dyspnée.

Les avantages de la réadaptation respiratoire pour les patients souffrant d'affections pulmonaires chroniques sont bien établis (109) et il semblerait, d'après les premières études, qu'il y ait également des avantages pour les personnes avec persistance de symptômes post-COVID-19 (110–113)

Les résultats de l'étude de Liu et al. (114), s'intéressant à la thérapie cognitive, suggèrent que cette prise en charge non pharmacologique est efficace pour les symptômes d'anxiété, de dépression et d'insomnie chez les patients avec persistance de symptômes post-COVID-19. La dyspnée n'a malheureusement pas été évaluée dans cette étude.

8. Forces et faiblesses

La force de notre étude est son caractère original en termes d'outils d'évaluation pour une pathologie récente et pour laquelle de nombreux travaux sont encore en cours. La plupart des études se sont intéressées aux séquelles post-COVID, regroupant une multitude de symptômes sans s'intéresser spécifiquement à la dyspnée ou, en décrivant simplement la présence ou non de dyspnée.

A notre connaissance, seulement deux études ont cherché à mieux caractériser la dyspnée, la première lors de la phase aiguë via le Dyspnea-12 (76), la seconde donnant des résultats succincts via le MDP (75).

En choisissant une cohorte de patients se plaignant d'une dyspnée à 3 mois de l'infection et/ou avec des anomalies scanographiques, nous n'avons pas, dans cette étude, cherché à quantifier la dyspnée séquellaire mais, plutôt, à qualifier cette dyspnée et à étudier la population présentant ces séquelles.

Tous les patients n'ont pas réalisé l'ensemble des examens prévus, soit parce qu'ils ne se sont pas présentés à leur rendez-vous, soit parce qu'ils ont refusé. Nous avons, tout de même, réussi à rencontrer une centaine de patients pour chaque domaine (radiologie, évaluation clinique et tests de fonction pulmonaire) nous permettant ainsi d'obtenir des résultats significatifs. Nous ne disposons pas des résultats de la fonction pulmonaire, de la dyspnée, de la capacité d'exercice ou de la tomodensitométrie avant l'infection à SARS-CoV-2 cela aurait permis d'évaluer longitudinalement l'effet d'un COVID-19. Cependant, l'amélioration temporelle observée chez les patients suivis à M8 suggère que certaines altérations étaient liées à l'infection par SARS-CoV-2. L'absence de test de marche de 6 minutes et EFX est une faiblesse de notre étude, il aurait été intéressant d'étudier le lien entre Dyspnea-12 et TM6. Le TM6 est plutôt un reflet du handicap engendré par la dyspnée et pourrait être lié au déconditionnement.

Nous avons par l'intermédiaire du test Nijmegen mis en évidence une forte proportion d'hyperventilation chez nos patients. Nous ne parlons pas ici du syndrome d'hyperventilation, seul une partie des patients avec Nijmegen ≥ 23 ont pu bénéficier d'un test de provocation à l'hyperventilation, nous n'avons pas eu accès aux résultats au moment de l'analyse.

VI. Conclusion

Cette étude montre que la dyspnée séquellaire à un COVID-19 ayant nécessité une hospitalisation, est prédominante sur la part physique. Le score Dyspnea-12 est corrélé au score HAD, au score mMRC ainsi qu'au questionnaire de Nijmegen. De possibles liens semblent exister entre l'intensité de la dyspnée et le sexe féminin. L'évolution de la dyspnée n'est pas liée à l'évolution radiologique, fonctionnelle ni même à l'évolution du score HAD.

La dyspnée ne doit pas être minimisée lorsque les explorations sont rassurantes du fait de l'absence de lien entre la sévérité de la dyspnée et les examens objectifs. Cependant, l'évolution de la dyspnée est spontanément favorable pour la majorité des patients. Nos résultats soulignent l'importance d'informer les patients et les cliniciens sur l'évolution rassurante de la dyspnée, sans intervention après la prise en charge initiale. En termes de santé publique, après avoir écarté les autres étiologies de dyspnée chronique, l'évolution favorable doit nous éviter de multiplier les examens et les consultations systématiques.

Il est nécessaire que de nouvelles cohortes étudient les conséquences respiratoires d'un COVID-19 à long terme, afin de mettre en évidence des facteurs prédisposant à une dyspnée séquellaire, mais aussi dans le but d'évaluer l'impact d'une prise en charge par réhabilitation respiratoire ou par suivi psychologique.

VII. Références

1. AlSamman M, Caggiula A, Ganguli S, Misak M, Pourmand A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *Am J Emerg Med.* nov 2020;38(11):2444-54.
2. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
3. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* mai 2022;28(5):911-23.
4. Korsia-Meffre S. Le COVID long, derniers des syndromes postinfectieux [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29327-le-covid-long-dernier-ne-des-syndromes-postinfectieux.html>
5. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet]. 22 mars 2021 [cité 4 avr 2021]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z>
6. Cheung CCL, Goh D, Lim X, Tien TZ, Lim JCT, Lee JN, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut.* janv 2022;71(1):226-9.
7. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100100.
8. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 3 mars 2022;185(5):881-895.e20.
9. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 24 mars 2011;11:37.
10. Lee SH, Shin HS, Park HY, Kim JL, Lee JJ, Lee H, et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. *Psychiatry Investig.* janv 2019;16(1):59-64.
11. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* mai 2005;60(5):401-9.
12. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 31 mai 2020;52(5):jrm00063.
13. Lam MHB, Wing YK, Yu MWM, Leung CM, Ma RCW, Kong APS, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 14 déc 2009;169(22):2142-7.
14. Ong KC, Ng AWK, Lee LSU, Kaw G, Kwek SK, Leow MKS, et al. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J.* 1 sept 2004;24(3):436-42.
15. Lee AM, Wong JGWS, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* avr 2007;52(4):233-40.
16. Mylvaganam RJ, Bailey JJ, Sznajder JJ, Sala MA, Northwestern Comprehensive COVID Center Consortium. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 31 déc 2021;30(162):210194.
17. Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P, Choi J, Torres L, Rajwani K, et al. Respiratory Mechanics and Gas Exchange in COVID-19-associated Respiratory Failure. *Ann Am Thorac Soc.* sept 2020;17(9):1158-61.
18. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, Swaminathan S, Querrey M, Guzman ER, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature.* févr

2021;590(7847):635-41.

19. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* [Internet]. 1 févr 2021 [cité 22 juill 2021];298(2). Disponible sur: <https://covid19.elsevierpure.com/fr/publications/pulmonary-embolism-and-deep-vein-thrombosis-in-covid-19-a-systema>
20. Bozorgmehr R, Pishgahi M, Tajabadi Z, Aryafar M. Pulmonary Thromboembolism and Infarction Mimicking COVID-19 Symptoms; Report of three Cases. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e88.
21. Karolyi M, Pawelka E, Omid S, Kelani H, Mader T, Baumgartner S, et al. Late onset pulmonary embolism in young male otherwise healthy COVID-19 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1 mars 2021 [cité 22 juill 2021];40(3). Disponible sur: <https://covid19.elsevierpure.com/fr/publications/late-onset-pulmonary-embolism-in-young-male-otherwise-healthy-cov-2>
22. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho MP, et al. Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors? *Front Physiol*. 2020;11:614590.
23. Iijima N, Iwasaki A. Access of protective antiviral antibody to neuronal tissues requires CD4 T-cell help. *Nature*. 26 mai 2016;533(7604):552-6.
24. B K, M M, M P. Signal transduction and epigenetic mechanisms in the control of microglia activation during neuroinflammation. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. mars 2016 [cité 7 juin 2022];1862(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26524636/>
25. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, Zegarra-Ruiz D, Dehner C, Khan N, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*. 9 mars 2018;359(6380):1156-61.
26. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. medRxiv. 19 déc 2020;2020.10.19.20214494.
27. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2012;185(4):435-52.
28. Yohannes AM. Depression and anxiety in patients with interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 1 sept 2020;14(9):859-62.
29. Morelot-Panzini C, Perez T, Gilet H, Aguilaniu B, Arnould B, Devillier P, et al. La dyspnée est un déterminant majeur de l'anxiété éprouvée par les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Rev Mal Respir*. janv 2015;32:A91-2.
30. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Bellocq A, Bernady A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary). *Rev Mal Respir*. avr 2017;34(4):282-322.
31. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. oct 2021;92:55-70.
32. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. déc 2020;81(6):e4-6.
33. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. avr 2021;174(4):576-8.
34. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-22.
35. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 1 mars 2021;82(3):378-83.

36. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 11 août 2020;324(6):603.
37. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 1 avr 2021;76(4):399-401.
38. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaïgnen A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. févr 2021;27(2):258-63.
39. 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*. 16 janv 2021;397(10270):220-32.
40. Ms A, Oa O, Na F, Ba S, R A, M R, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. mai 2022 [cité 6 juin 2022];28(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35124265/>
41. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathog Basel Switz*. 19 févr 2022;11(2):269.
42. Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: Review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol*. mai 2009;167(1):53-60.
43. Banzett RB, Pedersen SH, Schwartzstein RM, Lansing RW. The Affective Dimension of Laboratory Dyspnea: Air Hunger Is More Unpleasant than Work/Effort. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2008;177(12):1384-90.
44. Meek PM, Banzett R, Parsall MB, Gracely RH, Schwartzstein RM, Lansing R. Reliability and Validity of the Multidimensional Dyspnea Profile. *Chest*. juin 2012;141(6):1546-53.
45. Standardized Questionnaires on Respiratory Symptoms. *Br Med J*. 3 déc 1960;2(5213):1665.
46. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of Clinical Methods for Rating Dyspnea. *Chest*. mars 1988;93(3):580-6.
47. Gift AG. Validation of a Vertical Visual Analogue Scale as a Measure of Clinical Dyspnea. *Rehabil Nurs*. nov 1989;14(6):323-5.
48. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
49. Banzett RB, O'Donnell CR, Guilfoyle TE, Parshall MB, Schwartzstein RM, Meek PM, et al. Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research. *Eur Respir J*. juin 2015;45(6):1681-91.
50. Williams MT, John D, Frith P. Comparison of the Dyspnoea-12 and Multidimensional Dyspnoea Profile in people with COPD. *Eur Respir J*. mars 2017;49(3):1600773.
51. Yorke J, Moosavi SH, Shuldham C, Jones PW. Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax*. 1 janv 2010;65(1):21-6.
52. covid-19-therapeutic-trial-synopsis.pdf [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/covid-19-therapeutic-trial-synopsis.pdf>
53. Williams M, Cafarella P, Olds T, Petkov J, Frith P. Affective Descriptors of the Sensation of Breathlessness Are More Highly Associated With Severity of Impairment Than Physical Descriptors in People With COPD. *Chest*. août 2010;138(2):315-22.
54. von Leupoldt A, Mertz C, Kegat S, Burmester S, Dahme B. The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology*. juill 2006;43(4):382-6.
55. Yorke J, Swigris J, Russell AM, Moosavi SH, Ng Man Kwong G, Longshaw M, et al. Dyspnea-12 Is a Valid and Reliable Measure of Breathlessness in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest*. janv 2011;139(1):159-64.
56. Lee BY, Lee S, Lee JS, Song JW, Lee SD, Jang SH, et al. Validity and Reliability of CAT and Dyspnea-12 in Bronchiectasis and Tuberculous Destroyed Lung. *Tuberc Respir Dis*. juin 2012;72(6):467-74.
57. Beaumont M, Couturaud F, Jego F, Pichon R, Le Ber C, Peran L, et al. Validation of the French version of the London Chest Activity of Daily Living scale and the Dyspnea-12 questionnaire. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. avr 2018;Volume 13:1399-405.

58. Ekström MP, Bornefalk H, Sköld CM, Janson C, Blomberg A, Bornefalk-Hermansson A, et al. Minimal Clinically Important Differences and Feasibility of Dyspnea-12 and the Multidimensional Dyspnea Profile in Cardiorespiratory Disease. *J Pain Symptom Manage.* nov 2020;60(5):968-975.e1.
59. Ekström M, Bornefalk H, Sköld CM, Janson C, Blomberg A, Sandberg J, et al. Minimal clinically important differences for Dyspnea-12 and MDP scores are similar at 2 weeks and 6 months: follow-up of a longitudinal clinical study. *Eur Respir J.* mars 2021;57(3).
60. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1 juill 1999;54(7):581-6.
61. Saketkoo LA, Mittoo S, Huscher D, Khanna D, Dellaripa PF, Distler O, et al. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax.* mai 2014;69(5):428-36.
62. Rajala K, Lehto JT, Sutinen E, Kautiainen H, Myllärniemi M, Saarto T. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* [Internet]. 14 déc 2017 [cité 2 juin 2021];3(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731772/>
63. van Dixhoorn J, Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Res.* mai 2015;1(1).
64. van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res.* 1985;29(2):199-206.
65. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G, Haniotou A, Evangelodimou A, Fildissis G, et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire--NQ. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* oct 2014;51(8):839-46.
66. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J.* 1 mars 1993;6(Suppl 16):5-40.
67. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J.* 1 mars 1993;6(Suppl 16):41-52.
68. Revel MP, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, Gleeson F, et al. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol.* 1 sept 2020;30(9):4903-9.
69. Lepine JP, Godchau M, Brun P. Anxiety and depression in inpatients. *Lancet Lond Engl.* 21 déc 1985;2(8469-70):1425-6.
70. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* févr 2002;52(2):69-77.
71. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* juin 1983;67(6):361-70.
72. Puhan MA, Frey M, Büchi S, Schünemann HJ. The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2 juill 2008;6:46.
73. Chan KS, Friedman LA, Bienvenu OJ, Dinglas VD, Cuthbertson BH, Porter R, et al. Distribution-Based Estimates of Minimal Important Difference for Hospital Anxiety and Depression Scale and Impact of Event Scale-Revised in Survivors of Acute Respiratory Failure. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016;42:32-5.
74. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 26 oct 2020;6(4):00542-2020.
75. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLOS Med.* 28 sept 2021;18(9):e1003773.
76. Maley JH, Sandsmark DK, Trainor A, Bass GD, Dabrowski CL, Magdamo BA, et al. Six-Month Impairment in Cognition, Mental Health, and Physical Function Following COVID-19–Associated Respiratory Failure. *Crit Care Explor.* 28 mars 2022;4(4):e0673.
77. Gungor S, Tosun B, Unal N, Dusak I. Evaluation of dyspnea severity and sleep quality in

- patients with novel coronavirus. *Int J Clin Pract.* oct 2021;75(10):e14631.
78. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Mentré F, Bachelet D, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 1 juill 2021;27(7):1041.e1-1041.e4.
79. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* janv 2021;27(1):89-95.
80. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 26 mai 2020;323(20):2052-9.
81. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
82. Tleyjeh IM, Saddik B, AlSwaidan N, AlAnazi A, Ramakrishnan RK, Alhazmi D, et al. Prevalence and predictors of Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) after hospital discharge: A cohort study with 4 months median follow-up. *PloS One.* 2021;16(12):e0260568.
83. D’Cruz RF, Waller MD, Perrin F, Periselmanis J, Norton S, Smith LJ, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res.* janv 2021;7(1):00655-2020.
84. Sun LL, Wang J, Wang YS, Pan X, Luo J, Liu H, et al. 15-Month Health Outcomes and the Related Risk Factors of Hospitalized COVID-19 Patients From Onset: A Cohort Study. *Front Med [Internet].* 2022 [cité 27 août 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.854788>
85. Dubreuil C, Chenivresse C, Garcia G, Dubois M. Le syndrome d’hyperventilation. *Rev Mal Respir Actual.* sept 2012;4(4):243-9.
86. Taverne J, Salvator H, Leboulch C, Barizien N, Ballester M, Imhaus E, et al. High incidence of hyperventilation syndrome after COVID-19. *J Thorac Dis [Internet].* juin 2021 [cité 25 juill 2022];13(6). Disponible sur: <https://jtd.amegroups.com/article/view/52497>
87. Jack S, Rossiter HB, Warburton CJ, Whipp BJ. Behavioral influences and physiological indices of ventilatory control in subjects with idiopathic hyperventilation. *Behav Modif.* oct 2003;27(5):637-52.
88. Chenivresse C, Similowski T, Bautin N, Fournier C, Robin S, Wallaert B, et al. Severely impaired health-related quality of life in chronic hyperventilation patients: Exploratory data. *Respir Med.* 1 mars 2014;108(3):517-23.
89. 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.* 18 juin 2020;55(6):2001217.
90. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* août 2021;27(4):328-37.
91. Mahut B, Caumont-Prim A, Plantier L, Gillet-Juvin K, Callens E, Sanchez O, et al. Relationships between respiratory and airway resistances and activity-related dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:165-71.
92. Perez T, Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Deslée G, Chanez P, et al. Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 18 août 2015;10:1663-72.
93. Swigris JJ, Yorke J, Sprunger DB, Swearingen C, Pincus T, du Bois RM, et al. Assessing dyspnea and its impact on patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Respir Med.* sept 2010;104(9):1350-5.
94. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Analysis of longitudinal changes in dyspnea of patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational study. *Respir Res.* 2012;13(1):85.
95. Wolkove N, Dajczman E, Colacone A, Kreisman H. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest.* déc 1989;96(6):1247-51.
96. Schaeffer MR, Guenette JA, Ramscook AH, Molgat-Seon Y, Mitchell RA, Wilkie SS, et al. Qualitative dimensions of exertional dyspnea in fibrotic interstitial lung disease. *Respir Physiol*

Neurobiol. 1 août 2019;266:1-8.

97. Wang Y, Jin C, Wu CC, Zhao H, Liang T, Liu Z, et al. Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings. *PLoS ONE*. 11 nov 2020;15(11):e0240347.
98. Fabbri L, Moss S, Khan FA, Chi W, Xia J, Robinson K, et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 25 mars 2022;thoraxjnl-2021-218275.
99. McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, Salvatore MM, D'Souza BM, Hoffman EA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. déc 2021;76(12):1242-5.
100. Mei Q, Wang F, Yang Y, Hu G, Guo S, Zhang Q, et al. Health Issues and Immunological Assessment Related to Wuhan's COVID-19 Survivors: A Multicenter Follow-Up Study. *Front Med*. 7 mai 2021;8:617689.
101. Tse GMK, To KF, Chan PKS, Lo AWI, Ng KC, Wu A, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol*. mars 2004;57(3):260-5.
102. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol*. 2005;18(1):1-10.
103. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, De Greef J, Belkhir L, Gérard L, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med*. mai 2021;181:106383.
104. Martins S, Ferreira AR, Fernandes J, Vieira T, Fontes L, Coimbra I, et al. Depressive and Anxiety Symptoms in Severe COVID-19 Survivors: A Prospective Cohort Study. *Psychiatr Q* [Internet]. 10 août 2022 [cité 7 sept 2022]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11126-022-09998-z>
105. Eloy P, Tardivon C, Martin-Blondel G, Isnard M, Turnier PL, Marechal ML, et al. Severity of self-reported symptoms and psychological burden 6-months after hospital admission for COVID-19: a prospective cohort study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. nov 2021;112:247-53.
106. Chenivresse C, Chan PY, Tsai HW, Wheeler-Hegland K, Silverman E, von Leupoldt A, et al. Negative emotional stimulation decreases respiratory sensory gating in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 1 déc 2014;204:50-7.
107. Stavem K, Heir T, Dammen T, Brønstad E, Lerum TV, Durheim MT, et al. The course and determinants of post-traumatic stress over 12 months after hospitalization for COVID-19. *Front Psychiatry*. 15 juill 2022;13:931349.
108. Goel N, Goyal N, Nagaraja R, Kumar R. Systemic corticosteroids for management of « long-COVID »: an evaluation after 3 months of treatment. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 3 nov 2021;92(2).
109. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2013;188(8):e13-64.
110. Grosbois JM, Gephine S, Le Rouzic O, Chenivresse C. Feasibility, safety and effectiveness of remote pulmonary rehabilitation during COVID-19 pandemic. *Respir Med Res*. nov 2021;80:100846.
111. Reina-Gutiérrez S, Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Núñez de Arenas-Arroyo S, Fernández-Rodríguez R, Pozuelo-Carrascosa DP. Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease, Including Coronavirus Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. oct 2021;102(10):1989-1997.e3.
112. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, Schneeberger T, Nell C, Stenzel N, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res*. 31 mai 2021;7(2):00108-2021.
113. Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O, Kaleci S, Croci S, Massari M, et al. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 24 avr 2022;19(9):5185.

114. Liu Z, Qiao D, Xu Y, Zhao W, Yang Y, Wen D, et al. The Efficacy of Computerized Cognitive Behavioral Therapy for Depressive and Anxiety Symptoms in Patients With COVID-19: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 14 mai 2021;23(5):e26883.

VIII. Annexes

Annexe 1

Dyspnea-12 traduction française

Ce questionnaire est conçu pour nous aider à comprendre comment votre essoufflement vous dérange.

Veillez s'il vous plaît lire chaque item puis cocher la case qui correspond le mieux à votre essoufflement **ces jours-ci**. Si vous ne ressentez pas un item, cochez la case « aucunement ». Veuillez s'il vous plaît répondre à tous les items.

	Aucunement	Légèrement	Modérément	Sévèrement
Je n'arrive pas à respirer à fond				
Ma respiration me demande plus d'effort				
J'ai l'impression d'avoir le souffle court				
J'ai du mal à reprendre mon souffle				
Je n'arrive pas à avoir assez d'air				
Ma respiration est inconfortable				
Ma respiration est épuisante				
Ma respiration me déprime				
Ma respiration me mine				
Ma respiration m'angoisse				
Ma respiration me rend très nerveux				
Ma respiration me rend irritable				

Partie Physique

Partie affective

Supplément ajouté par l'auteur afin de notifier que les 7 premières questions évaluent la part physique et les 5 dernières évaluent la part affective

Echelle de dyspnée MRC (Medical Research Council)

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

Questionnaire de Nijmegen

	Jamais 0	Rarement 1	Parfois 2	Souvent 3	Très souvent 4
Tension nerveuse					
Incapacité à respirer profondément					
Respiration accélérée ou ralentie					
Respiration courte					
Palpitations					
Froideur des extrémités					
Vertiges					
Anxiété					
Poitrine serrée					
Douleurs thoraciques					
Flou visuel					
Fourmillements dans les doigts					
Ankylose des bras et des doigts					
Sensation de confusion					
Ballonnement abdominal					
Fourmillements péribuccaux					

Annexe 4

Echelle 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) | | 9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué | |
| - La plupart du temps | 3 | - Jamais | 0 |
| - Souvent | 2 | - Parfois | 1 |
| - De temps en temps | 1 | - Assez souvent | 2 |
| - Jamais | 0 | - Très souvent | 3 |
| 2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois | | 10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence | |
| - Oui, tout autant | 0 | - Plus du tout | 3 |
| - Pas autant | 1 | - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais | 2 |
| - Un peu seulement | 2 | - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention | 1 |
| - Presque plus | 3 | - J'y prête autant d'attention que par le passé | 0 |
| 3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver | | 11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place | |
| - Oui, très nettement | 3 | - Oui, c'est tout à fait le cas | 3 |
| - Oui, mais ce n'est pas trop grave | 2 | - Un peu | 2 |
| - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas | 1 | - Pas tellement | 1 |
| - Pas du tout | 0 | - Pas du tout | 0 |
| 4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses | | 12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses | |
| - Autant que par le passé | 0 | - Autant qu'avant | 0 |
| - Plus autant qu'avant | 1 | - Un peu moins qu'avant | 1 |
| - Vraiment moins qu'avant | 2 | - Bien moins qu'avant | 2 |
| - Plus du tout | 3 | - Presque jamais | 3 |
| 5. Je me fais du souci | | 13. J'éprouve des sensations soudaines de panique | |
| - Très souvent | 3 | - Vraiment très souvent | 3 |
| - Assez souvent | 2 | - Assez souvent | 2 |
| - Occasionnellement | 1 | - Pas très souvent | 1 |
| - Très occasionnellement | 0 | - Jamais | 0 |
| 6. Je suis de bonne humeur | | 14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision | |
| - Jamais | 3 | - Souvent | 0 |
| - Rarement | 2 | - Parfois | 1 |
| - Assez souvent | 1 | - Rarement | 2 |
| - La plupart du temps | 0 | - Très rarement | 3 |
| 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 | | |

AUTEUR : Nom : MARTINACHE

Prénom : Louis

Date de soutenance : 04/10/2022

Titre de la thèse : Évaluation de la dyspnée à 5 mois d'une infection à SARS-COV-2 par le score Dyspnea-12.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Doctorat de médecine*

DES de pneumologie et FST Pathologies du sommeil

Mots-clés : COVID-19, Dyspnée, Affective, Physique, Dyspnea-12, SARS-CoV-2

Résumé

Introduction : La dyspnée est fréquemment rapportée par les patients à distance d'un COVID-19. Son caractère multifactoriel et aspécifique en font un symptôme complexe nécessitant une évaluation approfondie pour en appréhender les mécanismes et proposer une prise en charge appropriée. L'objectif de ce travail est d'évaluer les composantes physique et affective de la dyspnée persistant au-delà de 3 mois d'une infection à SARS-CoV-2 et d'identifier les facteurs associés à ces 2 composantes.

Objectifs : L'objectif principal de notre étude était de décrire les dimensions physiques et affectives de la dyspnée post-COVID-19 selon la gravité initiale. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'évolution de la dyspnée, de corrélérer la dyspnée à l'hyperventilation, à l'anxiété-dépression, à la fonction respiratoire, à l'atteinte radiologique initiale et à la durée d'hospitalisation lors de l'infection.

Méthode : Cette étude prospective monocentrique incluait les patients consultant en pneumologie au CHU de Lille après un COVID-19 en raison d'une dyspnée ou d'anomalies radiologiques identifiées lors d'une consultation systématique à 3 mois de l'infection. Les composantes physiques et affectives de la dyspnée étaient évaluées par le questionnaire Dyspnea-12. Ces scores étaient corrélés aux scores de Nijmegen et d'anxiété-dépression (HAD), à la fonction respiratoire réalisée lors de cette consultation.

Résultats : Entre juin 2020 et avril 2021, 114 patients ont bénéficié d'une évaluation à 143,5 jours en médiane de leur infection Covid. Il s'agissait à 75,4% d'hommes d'âge moyen 61,3 ans et d'IMC médian 29,2 kg/m². Lors de l'infection, 68 patients ont bénéficié d'une prise en charge en soins intensifs dont 30 ont nécessité une ventilation mécanique, les 46 restant étaient hospitalisés en médecine. Le Dyspnea-12 mettait en évidence des scores de 4±4,6 pour la composante physique et 1,2±2,8 pour la composante affective sans différence significative selon le service de prise en charge initiale (p=0,18). Le score total était corrélé aux scores de Nijmegen (r=0,64, p<0,001) et HAD (r=0,54, p<0,001) sans corrélation à l'atteinte radiologique initiale (p=0,19), la durée d'hospitalisation (p=0,24), la DLCO (p=0,57) ou la CPT (p=0,94). Les patients avec des scores physiques ou affectifs augmentés avaient des scores Nijmegen et HAD significativement plus élevés (p<0,001).

Conclusion : Dans une population de patients hospitalisés pour un COVID-19, la dyspnée à 5 mois prédomine sur la dimension physique. Elle évolue favorablement entre les évaluations à M5 et M8. La dyspnée n'est corrélée ni à l'intensité initiale de l'infection, ni à l'atteinte radiologique, ni à la fonction respiratoire. Elle est corrélée à l'hyperventilation, l'anxiété et la dépression.

Composition du Jury :

Présidente : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseurs : Madame la Docteure Stéphanie FRY, Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Directrice de thèse : Madame la Docteure Louise DUTHOIT