

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Le COVID long, une étude analytique rétrospective au sein de la cohorte
LICORNE**

Présentée et soutenue publiquement le 20 Octobre 2022 à 18h00
Au Pôle Recherche

Par Antoine MEHEUT

JURY

Président :

Madame le Professeur Karine FAURE

Assesseurs :

Madame le Professeur Anne GOFFARD

Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE

Madame le Docteur Fanny VUOTTO

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Karine FAURE

AVERTISSEMENT

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

Abréviations

- LICORNE : Lille covid research network
- SARSCoV2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- COVID-19 : Coronavirus disease 2019
- HCoV : Human coronavirus
- SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère
- MERS : Middle-East respiratory syndrome
- ACE2 : Angiotensin converting enzyme 2
- ELISPOT : Enzyme linked immunospot
- Ig : Immunoglobulines
- SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue
- ISARIC : International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium
- IMC : Indice de masse corporel
- HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
- RT-PCR : Reverse transcriptase- polymerase chain reaction
- CT : Cycle Threshold
- HAS : Haute Autorité de Santé
- CAMI : Centre Ambulatoire de Maladies Infectieuses
- CIC : Centre d'investigation clinique
- CRF : Case Report Form
- ASAT : Aspartate amino-transférase
- ALAT : Alanine amino-transférase
- CPK : Créatine phosphokinase
- CRP : protéine C réactive
- INF- γ : Interferon gamma
- SFC : Spot forming cells
- SFU : Spot forming units

Table des matières

Introduction	page 3
Matériels et Méthodes	page 6
I. Présentation de l'étude	page 6
II. Extraction des données	page 10
III. Analyse statistique	page 10
IV. Autorisations éthiques et réglementaires	page 11
Résultats	page 12
I. Diagramme de flux	page 12
II. Comparaison des deux groupes de patients	page 13
III. Suivi des patients COVID long	page 21
Discussion	page 29
Conclusion	page 37
Références	page 38
Annexes	page 42

Introduction

Depuis début 2020, nous faisons face à une pandémie liée au virus du SARS-CoV-2 dont l'épicentre est la ville de Wuhan en Chine (1). Ce virus, de transmission principalement respiratoire par inhalation de gouttelettes (2), fait partie de la famille des *coronaviridae*. Cette famille de virus comprend les coronavirus responsables de simples rhumes tel que le HCoV 229 E, mais depuis quelques années l'émergence de trois nouveaux coronavirus responsables d'infections respiratoires bien plus sévères, le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV2 a modifié l'épidémiologie des infection à coronavirus (3).

Comme inclus dans son nom, avec le « A » pour « Acute », le SARS-CoV2 est décrit pour être responsable d'une infection respiratoire aiguë, mais rapidement les données recueillies ont permis de décrire des atteintes multiples et polymorphes lors de la maladie aiguë, et une maladie de gravité variable selon le terrain des patients, allant de forme asymptomatique à des formes nécessitant une prise en charge en réanimation. La physiopathologie de ces atteintes a été précisée au fur et à mesure de l'avancée de la pandémie, notamment vis-à-vis de la cascade inflammatoire au cours de la maladie. La COVID-19 est responsable d'atteintes respiratoires et extra-respiratoires de degrés de sévérité différents selon les patients et dont les signes les plus fréquemment retrouvés sont la fièvre, la dyspnée et la toux, et en moindre mesure des symptômes digestifs, chez des patients hospitalisés comme relaté dans une étude britannique de 20133 patients (4). On note que chez des patients malades bien que non-hospitalisés, il est retrouvé des symptômes aspécifiques à type de syndrome pseudo-grippal. L'anosmie et la dysgueusie sont fréquemment signalés chez ces patients avec une forme minime. (5,6)

Après la résolution de la phase aiguë, certains patients peuvent présenter des symptômes persistants, mais cette entité n'a été décrite que plusieurs mois après le début

de la pandémie (7). Dans une étude allemande de 958 patients où aucun des patients n'avait été hospitalisé, il était retrouvé 27% de patients encore symptomatique à 4 mois, ces patients présentaient par ordre de fréquence une anosmie, une agueusie, de la fatigue et une dyspnée (8). Dans une autre cohorte chinoise avec 2 249 patients hospitalisés, 76% des patients avaient encore au moins un symptôme lors de leur visites de suivi qui avait lieu en médiane 186 jours après le diagnostic (9). Dans une cohorte française, les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient la fatigue, la dyspnée, les myalgies ou arthralgies (10). Peu d'études de grande ampleur ont évalué la prévalence de troubles neuropsychologiques pouvant être retrouvés (11).

Peu d'études à ce jour se sont intéressées au versant biologique et/ou immunologique de cette pathologie, une équipe belge a par exemple mis en évidence une élévation des D-dimères à 1 mois avec une médiane à 446 µg/l (12). Sur le plan immunologique, quelques études fondamentales mettent en exergue une intensité de la réponse immunitaire avec par exemple une persistance d'un taux élevé de cytokines pro-inflammatoire (13), la persistance d'une réponse T CD4 spécifique anti-S (14) ou l'existence d'un taux de lymphocytes CD8 résidents tissulaires activés avec une corrélation inverse envers la fonction respiratoire (15). D'autres soulignent plutôt une insuffisance de la réponse immunitaire pouvant expliquer une persistance virale dans certains sites (16) ou bien l'existence de taux d'anticorps protecteurs de faible persistance (17).

Le COVID long, ou COVID persistant ou syndrome post-COVID demeure encore mal défini, tant sur le délai et/ou la durée des symptômes après la maladie aiguë, que sur les symptômes, signes cliniques et/ou biologiques retenus (18,19).

Les facteurs de risque décrits sont le sexe féminin, l'âge, un IMC élevé, un nombre important de symptômes lors du diagnostic (au moins 3) (10,20). Une étude récente a mis en évidence quatre facteurs prédictifs de COVID long : la présence de certains auto-

anticorps, un diabète de type 2 pré-existant, des taux sériques d'ARN de SARS-CoV2 et d'ADN d'Epstein-Barr Virus (21).

Plusieurs études ont une approche orientée sur la description clinique sans données biologiques, ou bien une approche orientée vers une spécificité d'organe (pneumologie, ORL par exemple) alors que le nombre d'études ayant une approche clinico-biologique plus globale est limité. Nous nous proposons d'alimenter les connaissances sur le COVID long grâce à une base de données incluant des données cliniques, radiologiques, biologiques et immunologiques collectées chez des patients ayant présenté une infection à SARS-CoV2 confirmé de prise en soins ambulatoire ou en hospitalisation.

L'objectif principal de notre étude est de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et radiologiques des patients atteint de COVID long à différents temps du suivi et de comparer ces données lors de la prise en charge aiguë aux patients qui ne présentent pas de COVID long.

Matériel et Méthodes

I. Présentation de l'étude

Notre travail est une étude nichée dans une cohorte descriptive et analytique utilisant les données recueillies lors des visites de suivi prévus dans la cohorte LICORNE.

a. LICORNE

LICORNE, pour Lille COVID Research NEtwork, est une cohorte monocentrique ayant pour objectif la constitution d'une base de données épidémiologiques, cliniques, biologiques, immunologiques, génétiques, microbiologiques, radiologiques et thérapeutiques, afin de répondre aux besoins de la recherche sur la maladie COVID-19. Les inclusions ont été réalisées de manière rétrospective puis prospective à partir de Mars 2020 jusqu'en Avril 2021.

Les critères d'inclusion étaient tout patient majeur suspect, cas possible, cas probable ou cas confirmé (définitions des cas en annexe 1) d'une infection à SARS-CoV-2 admis au CHU de Lille en ambulatoire, en hospitalisation ou en réanimation.

Les critères de non inclusion étaient les patients mineurs, les patients sous tutelle ou curatelle, le refus de participation à l'étude, les patients pour lesquels le recueil du consentement était impossible.

Les différents moments de visites de LICORNE sont résumés dans le schéma ci-après (figure 1).

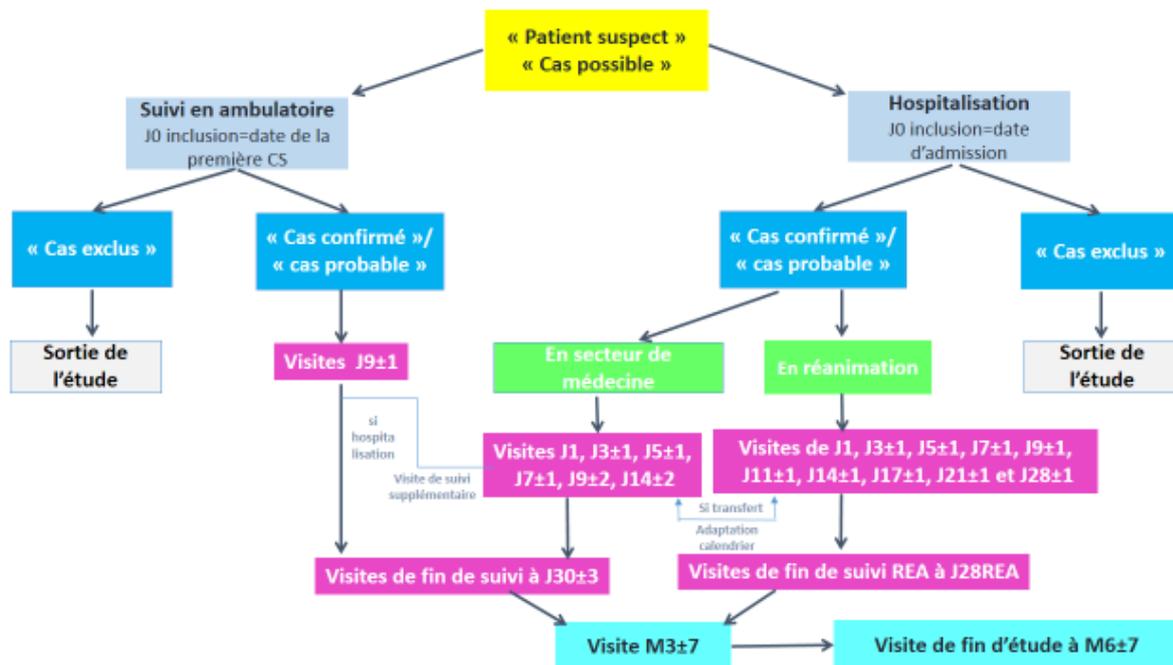


FIGURE 1 : ORGANISATION DU SUIVI DES PATIENTS INCLUS DANS LA COHORTE LICORNE (SCHEMA REPRIS DU CRF COMMUN DE L'ETUDE LICORNE)

b. Le suivi

Les visites de suivi en ambulatoire étaient réalisées dans une structure dédiée à cette activité, le CAMI (Centre Ambulatoire des Maladies Infectieuses). Un suivi a été proposé à tous les patients symptomatiques infectés par le SARS-CoV-2 admis au CHU de Lille où ils ont bénéficié d'une consultation médicale, d'une radiographie de thorax et d'un bilan biologique. Selon les anomalies retrouvées, le patient était adressé en consultation spécialisée notamment d'ORL, de neuropsychologie, de psychologie ou de pneumologie, etc...

Les visites de suivi pour les patients encore hospitalisés étaient réalisées au sein des service du CHU.

Les patients asymptomatiques ne nécessitant pas de consultation médicale étaient dirigés au centre de recherche clinique pour faire les prélèvements biologiques prévus dans l'étude.

c. Définition du COVID long

Plusieurs propositions existent dans la littérature scientifique pour définir l'entité de « COVID long » ou « COVID persistant » ou encore « syndrome post-COVID ». L'OMS propose les définitions suivantes : (1) COVID symptomatique persistant s'il y a persistance des symptômes pour une durée comprise entre 4 semaines et 12 semaines, (2) le syndrome post-COVID défini par de nouveaux signes ou symptômes développés pendant ou après une infection par le SARS-CoV-2, existant plus de 12 semaines et n'étant pas expliqués par un diagnostic alternatif.

Pour ce travail, nous avons décidé de retenir la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS) de symptômes prolongés après un épisode initial de COVID-19 confirmé qui est l'association de trois critères : (1) une maladie COVID-19 confirmée par PCR positive ou test antigénique SARS-CoV 2 positif ou sérologie SARS-CoV 2 positive, une anosmie/agueusie prolongée de survenue brutale, un scanner thoracique typique (pneumonie bilatérale en verre dépoli...), (2) la présence d'au moins un des symptômes initiaux, au-delà de 4 semaines suivant le début de la phase aiguë de la maladie, (3) des symptômes initiaux et prolongés non expliqués par un autre diagnostic sans lien connu avec la Covid-19.(19)

d. Les patients de notre étude

Dans notre travail, nous avons inclus, à partir de la cohorte LICORNE, les cas confirmés d'une infection à SARS-CoV-2 (par RT-PCR ou sérologie) et ayant bénéficié d'au moins une visite de suivi en ambulatoire (J30, M3 ou M6). Les critères d'exclusions étaient les cas possibles, les cas probables et les cas non confirmés.

e. Les données recueillies

1. Au moment du diagnostic de la maladie COVID-19

- Les données épidémiologiques : le sexe, l'âge, le statut de tabagisme et le secteur de prise en charge.
- L'existence de comorbidités : l'obésité avec l'IMC, la présence de pathologies chronique cardiaque, respiratoire ou rénale chronique, l'existence d'une cirrhose, d'un diabète, d'une drépanocytose, l'existence d'une néoplasie maligne active, l'existence d'une immunodépression acquise (médicamenteuse, VIH non contrôlé, consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, l'existence d'une pathologie hématologique maligne ou autres), la somme des comorbidités.
- Les signes cliniques et leur nombre (0, 1,2 ou ≥ 3) : fièvre ou sensation fébrile, rhinorrhée, obstruction nasale, toux, hémoptysie, dyspnée, douleur thoracique, odynophagie, otalgie, conjonctivite, myalgies, arthralgies, anosmie, dysgueusie ou agueusie, diarrhée, nausées ou vomissements, céphalées, confusion, une rupture de l'état antérieur, d'autres signes neurologiques, des signes cutanés.
- La description de l'imagerie thoracique (radiographie de thorax ou tomodensitométrie thoracique) avec estimation de l'atteinte du parenchyme pulmonaire exprimé en pourcentage.
- Les données biologiques : le taux de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes, la créatininémie, les ASAT, ALAT, la CRP, la ferritine, les D-dimères, le taux de fibrinogène, l'IL6, le taux d'IgM et d'IgG.

2. Lors des visites à J30, M3 et M6

- Les signes cliniques : l'existence de signes persistants notamment la dyspnée cotée avec l'échelle mMRC (annexe 2), le score de Nijmegen (annexe 3), s'il y a une

reprise de l'activité professionnelle, si le patient a bénéficié d'un suivi spécialisé notamment le suivi neuropsychologique.

- Les données biologiques : le taux d'hémoglobine, le taux des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes, la créatininémie, l'albuminémie, les ASAT et ALAT, la CRP, la ferritine, les D-dimères, le taux de fibrinogène, le *CoVspot* (évaluant la réponse lymphocytaire T spécifique) (22)

II. Extraction des données

L'extraction des données de LICORNE a été réalisée par l'équipe de Datamanagement du CHU de Lille.

La quasi-totalité des données ont été colligées dans l'eCRF de LICORNE. Le diagnostic de COVID long a été ajouté dans l'eCRF par nos soins, de même que le pourcentage d'atteinte scannographique.

Le recueil concernant les données quantitatives du *CoVspot* a été réalisé en croisant notre liste de patients et celles de l'équipe d'immunologie du CHU au temps prévus des visites.

Le recueil concernant le suivi neuropsychologique a été réalisé en croisant notre liste de patients et celle des patients rencontrés par l'équipe de neuropsychologie du CHU.

III. Analyse statistique

Nous avons réalisé une analyse descriptive des données cliniques, biologiques et scannographiques présentes au diagnostic de maladie COVID-19 au sein des deux groupes de patients : (1) ceux présentant un COVID long et (2) ceux étant asymptomatiques à 4 semaines. Pour les patients présentant un COVID long, nous avons réalisé une analyse descriptive des signes cliniques, biologiques, radiologiques et des suivis spécialisés à M3 et M6.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et la distance interquartile. La distribution des valeurs chiffrées était non normale. Les patients avec un COVID long ont été comparé aux patients sans COVID long à l'aide du test Khi2 pour les variables qualitatives (ou test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) et à l'aide du test de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées par l'équipe de biostatistique du CHU de Lille.

IV. Autorisations éthiques et réglementaires

LICORNE a reçu l'autorisation de la CNIL et du CPP. Notre travail a reçu l'accord du conseil scientifique de LICORNE en Septembre 2021.

Résultats

I. Diagramme de flux

Parmi les 757 patients inclus dans LICORNE, 439 patients COVID confirmés ont bénéficié d'au moins une consultation de suivi. Parmi ces 439, 327 patients étaient encore symptomatiques à J30 et parmi eux, 313 sont vus cliniquement à la visite M3 puis 168 à M6.

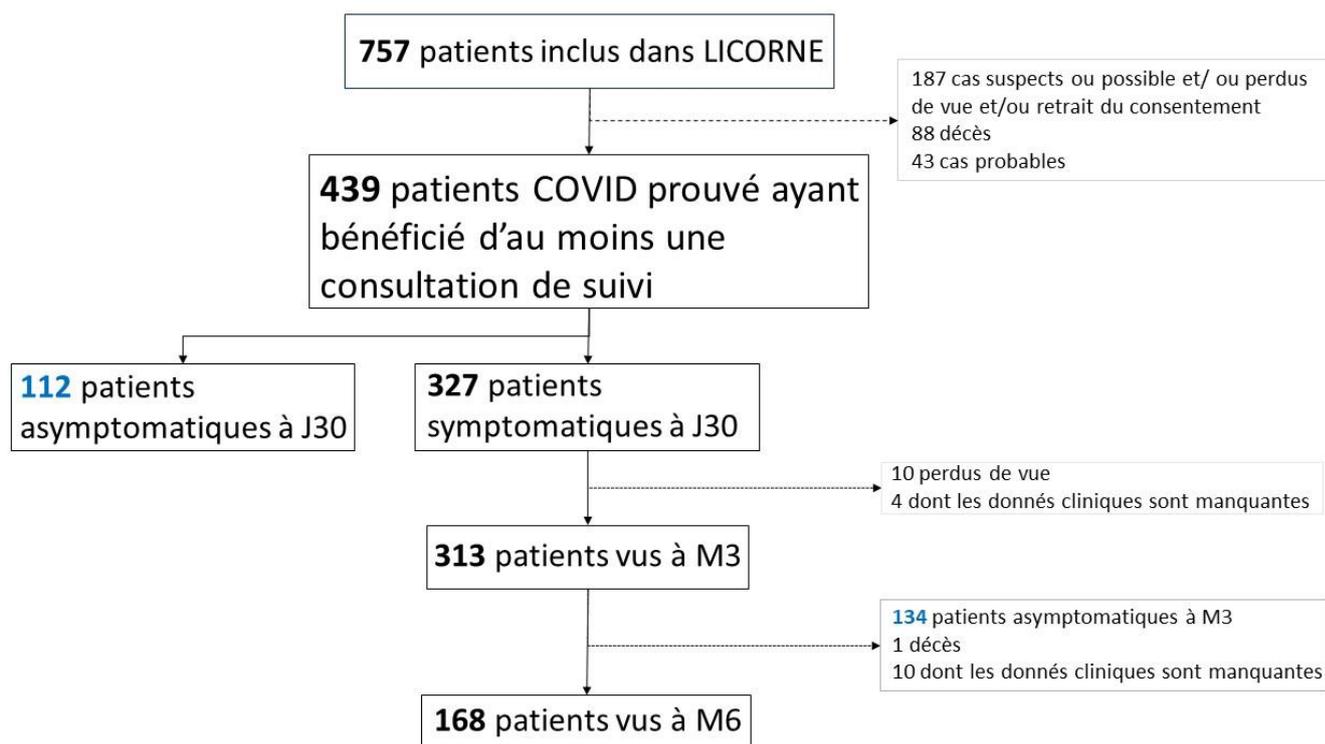


FIGURE 1 DIAGRAMME DE FLUX

II. Comparaison des deux groupes de patients

a. Données épidémiologiques

Dans notre population, il y a significativement plus d'hommes que de femmes dans le groupe COVID long que dans le groupe sans COVID long ($p= 0,035$). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant les autres variables (âge, IMC, lieu de prise en charge initiale, tabagisme) (Tableau 1).

Variables		sans COVID long N= 112	COVID long N= 327	Comparaison <i>p</i>
Sexe N (%)	Homme	59 (52.7)	209 (63.9)	0.035
	Femme	53 (47.3)	118 (36.1)	
Age	<i>Données manquantes</i>	0	1	0.22
	Médiane (Q1 ; Q3)	60.5 (43.5 ; 71.0)	58.0 (45.0 ; 67.0)	
	Minimum Maximum	18.0 95.0	20.0 99.0	
	<i>Données manquantes</i>	44	90	
IMC calculé	Médiane (Q1 ; Q3)	28.1 (26.2 ; 31.8)	29.4 (25.5 ; 33.9)	0.63
	Minimum Maximum	17.6 55.4	14.6 50.8	
	<i>Données manquantes</i>			
Lieu de prise en charge N (%)	Ambulatoire	35 (32.4)	72 (23.6)	0.062
	Réanimation	28 (25.9)	114 (37.4)	
	Hospit. conventionnelle	45 (41.7)	119 (39.0)	
	<i>Données manquantes</i>	4	22	
Tabagisme actif N (%)	Non	109 (97.3)	315 (96.3)	0.77
	Oui	3 (2.7)	12 (3.7)	

Tableau 1 : Données démographiques

b. Comorbidités

Dans notre étude, il y a significativement plus de patients diabétiques dans le groupe sans COVID long que dans le groupe COVID long ($p = 0,046$). Il n'y a pas de différence significative parmi les autres comorbidités (maladie pulmonaire chronique, maladie rénale chronique, néoplasie active, immunodépression). De même, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant le nombre de comorbidités par patient (Tableau 2).

Tableau 2 : comorbidités

Variables		sans COVID long N= 112	COVID long N= 327	Comparaison <i>p</i>
Maladie pulmonaire chronique N (%)		14 (12.5)	52 (16.0)	0.37
<i>Données manquantes</i>		0	3	
Maladie rénale chronique N (%)		9 (8.0)	12 (3.7)	0.064
<i>Données manquantes</i>		0	2	
Diabète équilibré ou non N (%)		34 (30.4)	69 (21.1)	0.046
<i>Données manquantes</i>		0	0	
Néoplasie maligne active N (%)		3 (2.7)	12 (3.7)	0.77
<i>Données manquantes</i>		0	2	
Immunodépression N (%)		5 (4.5)	27 (8.3)	0.19
<i>Données manquantes</i>		1	1	
Nombre de comorbidités	0	43 (38.4)	124 (37.9)	
	1	28 (25.0)	113 (34.6)	0.38
	2	29 (25.9)	58 (17.7)	
	≥3	12 (10.7)	32 (9.8)	

c. Signes cliniques et symptômes

Parmi les signes cliniques et symptômes présents lors du diagnostic initial de maladie COVID-19, la toux et la dyspnée sont significativement plus fréquents dans le groupe COVID long (respectivement 62.5% vs 50.0%, $p= 0.023$ et 66.9% vs 54.6%, $p= 0.022$). A l'inverse, les céphalées sont significativement plus fréquentes lors du diagnostic dans le groupe sans COVID long (22.2% vs 13.2%, $p= 0.026$). Il n'y a pas de différence significative concernant le nombre total de signes cliniques et symptômes par patient entre les 2 groupes (Tableau 3).

Tableau 3 : Signes cliniques et symptômes

Variables	sans COVID long N= 112	COVID long N= 327	Comparaison p
Fièvre ou sensation fébrile N (%)	43 (39.8)	158 (49.8)	
<i>Données manquantes</i>	4	10	0.071
Rhinorrhée N (%)	8 (7.4)	14 (4.4)	
<i>Données manquantes</i>	4	10	0.23
Obstruction nasale N (%)	5 (4.6)	4 (1.3)	
<i>Données manquantes</i>	4	10	0.050
Toux N (%)	54 (50.0)	198 (62.5)	
<i>Données manquantes</i>	4	10	0.023
Dyspnée N (%)	59 (54.6)	212 (66.9)	
<i>Données manquantes</i>	4	10	0.022
Douleur thoracique N (%)	9 (8.3)	18 (5.7)	
<i>Données manquantes</i>	4	10	0.33
Odynophagie N (%)	4 (3.7)	5 (1.6)	
<i>Données manquantes</i>	4	10	0.24
Myalgie N (%)	22 (20.4)	70 (22.1)	
<i>Données manquantes</i>	4	10	0.71
Arthralgie N (%)	7 (6.5)	17 (5.4)	
<i>Données manquantes</i>	4	10	0.66

Anosmie N (%)		20 (18.5)	57 (18.0)	
<i>Données manquantes</i>		4	10	0.90
Dysgueusie N (%)		17 (15.7)	57 (18.0)	
<i>Données manquantes</i>		4	10	0.60
Diarrhée N (%)		16 (14.8)	57 (18.0)	
<i>Données manquantes</i>		4	10	0.45
Nausée/vomissement N (%)		12 (11.1)	20 (6.3)	
<i>Données manquantes</i>		4	10	0.10
Douleur abdominale N (%)		6 (5.6)	16 (5.0)	
<i>Données manquantes</i>		4	10	0.84
Céphalée N (%)		24 (22.2)	42 (13.2)	
<i>Données manquantes</i>		4	10	0.026
Syndrome confusionnel aigu N (%)		5 (4.6)	3 (0.9)	
<i>Données manquantes</i>		4	10	0.028
Rupture état antérieur N (%)		4 (3.7)	4 (1.3)	
<i>Données manquantes</i>		4	10	0.12
Nombre de symptômes	0	7 (6.5)	21 (6.6)	
N (%)	1	12 (11.1)	50 (15.8)	
	2	29 (26.9)	72 (22.7)	0.59
	≥3	60 (55.6)	174 (54.9)	
	<i>D. manquantes</i>	4	10	

d. Données radiologiques

Il y a significativement plus de radiographie de thorax initiale anormale dans le groupe COVID long (80,8% contre 61,9%, $p < 0.001$). Par contre, le type d'atteinte parenchymateuse n'est pas différent entre les 2 groupes (atteinte alvéolaire, interstitielle ou condensation) (Tableau 4).

Tableau 4 : Données radiographiques

Variables	sans COVID long N= 112	COVID long N= 327	Comparaison p
Radio anormale dans les 7er jours N (%)	60 (61.9)	214 (80.8)	<0.001
<i>Données manquantes</i>	15	62	
Atteinte alvéolaire N (%)	25 (42.4)	67 (31.8)	0.13
<i>Données manquantes</i>	53	116	
Atteinte interstitielle N (%)	47 (79.7)	169 (80.1)	0.94
<i>Données manquantes</i>	53	116	
Condensation N (%)	18 (30.5)	66 (31.3)	0.91
<i>Données manquantes</i>	53	116	

Initialement, 50% des patients du groupe COVID long ont bénéficiés d'un scanner thoracique et 36,6% dans le groupe sans COVID long. Ces scanners présentaient des anomalies dans la quasi-totalité des cas (97,6% et 99,4% respectivement). Par contre, le degré d'atteinte pulmonaire n'était pas significativement différent entre les deux groupes (Tableau 5).

Tableau 5 : Données scannographiques

Variables	sans COVID long N= 112	COVID long N= 327	Comparaison p	
Scanner thoracique réalisés dans les 7ers jours N (%)	41 (36.6)	164 (50.1)	∅	
Scanner thoracique anormal	40 (97.6)	163 (99.4)	∅	
	[0-10% [1 (4.5)	7 (5.7)	
	[10-25% [6 (27.3)	28 (22.8)	
Atteinte pulmonaire scanographique	[25-50% [6 (27.3)	44 (35.8)	0.61

N (%)	[50-75% [5 (22.7)	34 (27.6)
	[75-100%	4 (18.2)	10 (8.1)
	<i>Donnés manquantes</i>	18	40

e. Données biologiques

Concernant les résultats de sérologie, les IgG sont significativement plus souvent positives dans le groupe sans COVID long que dans le groupe COVID long (64.3% vs 28.3%, $p = 0.013$). Au niveau du syndrome inflammatoire biologique, la médiane des polynucléaires neutrophiles est dans la norme du laboratoire et sans différence entre les 2 groupes, la médiane des lymphocytaires montre une lymphopénie modérée sans différence entre les 2 groupes. Par contre, il existe une différence significative entre les 2 groupes concernant la réponse inflammatoire évaluée à travers la CRP, la ferritinémie et le fibrinogène, plus élevés dans le groupe COVID long pour les 3 paramètres. Par contre il n'existe pas de différence significativement entre les 2 groupes concernant les D-dimères (Tableau 6).

Tableau 6 : Données biologiques inflammatoires et immunologiques

Variables		COVID non persistant N= 112	COVID long N= 327	Comparaison <i>P</i>
IgG positifs N (%)		9 (64.3)	26 (28.3)	0.013
	<i>Données manquantes</i>	98	235	
IgM positifs N (%)		12 (60.0)	53 (44.5)	0.20
	<i>Données manquantes</i>	92	208	
Neutrophiles (G/l)	Médiane (Q1; Q3)	4.6 (3.1 ; 5.9)	4.7 (3.4 ; 6.7)	0.24
	Minimum Maximum	0.2 17.2	0.3 28.5	
	<i>Données manquantes</i>	60	169	
Lymphocytes (G/l)	Médiane (Q1; Q3)	0.9 (0.7 ; 1.3)	0.9 (0.6 ; 1.2)	0.60
	Minimum Maximum	0.2 3.0	0.0 4.6	
	<i>Données manquantes</i>	60	169	
CRP (mg/l)	Médiane (Q1; Q3)	55.0 (24.0 ; 109.0)	91.0 (43.0 ; 164.0)	0.007
	Minimum Maximum	5.0 346.0	3.0 465.0	
	<i>Données manquantes</i>	31	80	
Ferritinémie (ng/ml)	Médiane (Q1; Q3)	596.0 (260.0 ; 1118)	1136 (587.0 ; 1783)	<0.001
	Minimum Maximum	20.0 6631	5.0 28723	
	<i>Données manquantes</i>	42	135	
D-dimères (mg/l)	Médiane (Q1; Q3)	1.2 (0.8 ; 2.1)	1.3 (0.9 ; 2.4)	0.66
	Minimum Maximum	0.5 11.9	0.5 145.3	
	<i>Données manquantes</i>	47	162	
Fibrinogène (g/l)	Médiane (Q1; Q3)	5.8 (4.7 ; 7.2)	6.6 (5.2 ; 7.8)	0.019
	Minimum Maximum	2.8 10.7	2.5 11.8	
	<i>Données manquantes</i>	29	84	

Concernant les autres paramètres biologiques, seul le taux d'ASAT est significativement différent entre les 2 groupes, plus élevé dans le groupe COVID long (36,5 UI/l vs 31,5 UI/l, $p = 0.022$) (Tableau 7).

Tableau 7 : Données biologiques

Variables		Covid non persistant N= 112	Covid long N= 327	Comparaison P
Créatinine (mg/l)	Médiane (Q1; Q3)	9.0 (7.0 ; 11.0)	9.0 (7.0 ; 11.0)	0.42
	Minimum Maximum	4.0 29.0	4.0 141.0	
	<i>Données manquantes</i>	27	72	
ASAT (UI/l)	Médiane (Q1; Q3)	31.5 (18.0 ; 46.0)	36.5 (24.0 ; 57.0)	0.022
	Minimum Maximum	8.0 371.0	8.0 302.0	
	<i>Données manquantes</i>	30	81	
ALAT (UI/l)	Médiane (Q1; Q3)	44.0 (30.0 ; 61.0)	47.5 (36.0 ; 69.0)	0.097
	Minimum Maximum	15.0 561.0	14.0 307.0	
	<i>Données manquantes</i>	30	81	
Albumine (g/l)	Médiane (Q1; Q3)	30.0 (27.0 ; 38.0)	30.0 (26.0 ; 36.0)	1.00
	Minimum Maximum	17.0 46.0	14.0 53.0	
	<i>Données manquantes</i>	85	205	
Hémoglobine (g/dl)	Médiane (Q1; Q3)	13.0 (11.9 ; 14.3)	13.5 (12.3 ; 14.5)	0.14
	Minimum Maximum	5.6 18.9	7.4 18.3	
	<i>Données manquantes</i>	25	75	

III. Suivi des patients COVID long

a. Suivi clinique

A 1 mois de la prise en soins de la maladie COVID-19, 74,5% des patients de notre cohorte sont symptomatiques (327/439), 40,8% (179/439) demeurent symptomatiques à M3 et 18,5% (81/439) à M6 (Figure 3).

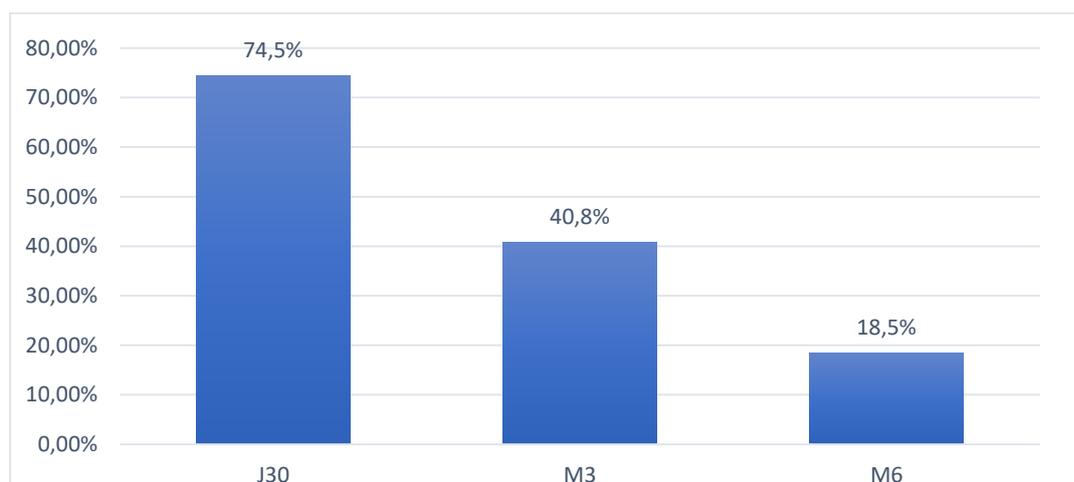


Figure 3 Pourcentage de patients symptomatiques au cours du temps : M1, M3, M6 après la maladie COVID-19 initiale

A la consultation à 3 mois nous avons 57,2% (179/313) de patients symptomatiques avec 33,9% des patients qui n'avaient qu'un seul symptôme. La dyspnée est l'un des deux symptômes les plus représentés, présente chez 39,6% des patients, celle-ci est présente à l'effort dans la très grande majorité des cas (95,7%), le 2nd symptôme étant l'asthénie notée chez 39,6% des patients. Viennent ensuite la toux (13,4%) et les myalgies (10,2%). La dysgueusie et l'anosmie sont encore présentes chez 8,6% et 8,3% des patients respectivement. Il existe à distance de l'infection aiguë à 3 mois, des phénomènes d'alopécie dans 8,6% des cas.

A la consultation à 6 mois, nous avons 48,2% (55/168) des patients rencontrés encore symptomatique avec 32,7% des patients qui n'avaient qu'un seul symptôme. La dyspnée et l'asthénie sont les plus représentées avec 36,3% et 27,7% respectivement. La toux est encore présente dans 10,7% des cas, la dysgueusie et l'anosmie dans 5,4% 7,74% des

cas, les arthralgies chez 2,98% des patients vus à M6. Enfin l'alopecie est presente chez 3,6% des patients vus à M6 (Tableau 8).

Tableau 8 : Description des symptomes lors du suivi à M3 et M6

		M3	M6
Patients symptomatiques	1 symptome	106/313 (33.9%)	55/168 (32,7%)
	2 symptomes	47/313 (15%)	15/168 (8,9%)
	≥ à 3 symptomes	26/313 (8.3%)	11/168 (6.55%)
	Total	179/313 (57,2%)	81/168 (48,2%)
Dyspnée	Toutes dyspnée à l'effort	124/313 (39.6%)	61/168 (36.3%)
	Echelle mMRC	N=88/124	N=52/61
	médiane (Q1 ; Q3)	1 (1 ;2)	1 (1 ;2)
	Echelle Nijmegen	N=29/313	N=21/168
	médiane (Q1 ; Q3)	8 (5 ;20)	11 (3 ;17)
Asthénie		104/313 (33.2%)	46/168 (27.7%)
Toux		42/313 (13,4%)	18/168 (10,7%)
Myalgies		32/313 (10,2%)	11/168 (6,6%)
Alopecie		27/313 (8,6%)	6/168 (3,6%)
Anosmie		27/313 (8,6%)	13/168 (7.74%)
Dysgueusie		26/313 (8.3%)	9/168 (5.4%)
Arthralgie		23/313 (7,35%)	5/168 (2,98%)
Douleur/oppression thoracique		14/313 (4.5%)	5/168 (2,97%)
Obstruction nasale		9/313 (2,9%)	2/168 (1,2%)

b. Suivi radiologique

Concernant les données radiologiques au cours du suivi, peu de scanner thoracique ont été nécessaire dans le suivi de nos patients (20 renseignés à M3 et 20 renseignés à M6). Les radiographies de thorax ont été réalisées chez 217/313 patients à M3 et 75/168 à M6, elles étaient anormales dans 66,8% des cas à M3 et 61,3% des cas à M6. Dans la très grande majorité des cas une atteinte interstitielle était présente et l'atteinte était souvent bilatérale (Tableau 9).

Tableau 9 : Description radiographique lors du suivi à M3 et à M6

	M3	M6
Radiographie de thorax anormale	145/217 (66,8%)	46/75 (61,3%)
Atteinte interstitielle	138/144 (95,8%)	46/46 (100%)
Atteinte alvéolaire et condensation	17/144 (11,8%)	0/46 (0%)
Atteinte bilatérale	110/144 (76,4%)	37/46 (80,4%)

c. Suivi biologique

Paramètres inflammatoires

Les paramètres inflammatoires diminuent tous à 1 mois avec une franche diminution de la CRP, mais demeurent supérieurs à la normale hormis pour l'IL-6 qui se normalise (Tableau 10).

Tableau 10 : Description des données inflammatoires lors du suivi à M1, M3, M6

		J0	J30	M3	M6
		N= 437	N= 343	N= 317	N= 178
CRP (mg/l)	<i>Données manquantes</i>	101	231	243	139
	Médiane (Q1 ; Q3)	79.5 (36.5;155.5)	7.0 (5.0;12.5)	6.5 (4.0;10.0)	6.0 (4.0;10.0)
	Minimum Maximum	3.0 465.0	3.0 254.0	3.0 57.0	3.0 47.0

Ferritinémie (ng/ml)	<i>Données manquantes</i>	173	240	317	178
	Médiane	976.0	266.0	∅	∅
	(Q1 ; Q3)	(507.0; 1740)	(134.0 ; 469.0)		
	Minimum Maximum	5.0 28723	15.0 1439	∅	∅
D-dimères (mg/l)	<i>Données manquantes</i>	206	291	317	178
	Médiane	1.3	0.8	∅	∅
	(Q1 ; Q3)	(0.8 ; 2.2)	(0.6 ; 1.3)		
	Minimum Maximum	0.5 145.3	0.5 8.0	∅	∅
Fibrinogène (g/l)	<i>Données manquantes</i>	107	99	317	178
	Médiane	6.5	4.2	∅	∅
	(Q1 ; Q3)	(5.1 ; 7.6)	(3.4 ; 5.1)		
	Minimum Maximum	2.6 11.8	1.9 10.0	∅	∅
IL6 (pg/ml)	<i>Données manquantes</i>	431	258	317	178
	Médiane	47.0	3.1	∅	∅
	(Q1 ; Q3)	(22.6 ; 51.9)	(1.9 ; 5.6)		
	Minimum Maximum	10.5 109.0	0.8 1481	∅	∅

Paramètres immunologiques

La lymphopénie constatée initialement avec une médiane à 0,8 G/l, se normalise dès J30 avec une médiane à 1,8 G/L.

La cinétique de positivité des IgM est croissante de J0 à J30, allant de 15,4% à 87,1% des patients respectivement, puis décroissante jusqu'à M6. A l'inverse, le nombre de patients présentant des IgG positifs augmentent de J0 (14,1%) à J30 (37,8%) à M3 et à M6 (89,7%) (Tableau 11).

Le *Covspot* n'a pas été réalisé en phase initiale car il vise à évaluer la réponse immunitaire cellulaire T. Il est positif chez 95% des patients qui ont bénéficiés de ce dosage à M1. De façon quantitative on note une diminution progressive du nombre de spots lors du suivi avec une médiane à 100,5 SFC à J30 contre 78 à M6. On constate que l'intervalle interquartile reste plutôt stable sur les 3 moments de suivi (Tableau 12).

Tableau 11 : description des données immunologiques de suivi à M1, M3, M6

		J0	J30	M3	M6
		N= 437	N= 343	N= 317	N= 178
Lymphocytes (G/l)	Médiane	0.8	1.8	1.8	1.8
	(Q1 ; Q3)	(0.6 ; 1.2)	(1.4 ; 2.2)	(1.5 ; 2.2)	(1.4 ; 2.3)
	Minimum Maximum	0.0 4.6	0.3 6.0	0.4 24.3	0.6 5.0
	<i>Données manquantes</i>	227	79	38	28
Sérologie IgM N (%)	positif	12 (15.4)	203 (87.1)	140 (56.2)	44 (37.9)
	négatif	64 (82.1)	25 (10.7)	105 (42.2)	61 (52.6)
	indéterminée	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (1.7)
	non fait	2 (2.6)	5 (2.1)	1 (0.4)	9 (7.8)
	<i>Données manquantes</i>	359	110	68	62
Sérologies IgG N (%)	positif	11 (14.1)	88 (37.8)	154 (61.8)	104 (89.7)
	négatif	53 (67.9)	4 (1.7)	9 (3.6)	7 (6.0)
	indéterminée	1 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)
	non fait	13 (16.7)	140 (60.1)	86 (34.5)	2 (1.7)
	<i>Données manquantes</i>	359	110	68	62

Tableau 12 : Données de suivi Covspot à M1, M3, M6

	J30	M3	M6
	N= 233	N= 129	N= 53
Médiane	100,5	90	78
(Q1 ; Q3)	(54 ; 195)	(44 ; 166)	(49 ; 158)
IQR	141	122	109
Minimum / Maximum	2 / 571	5 / 509	15 / 479

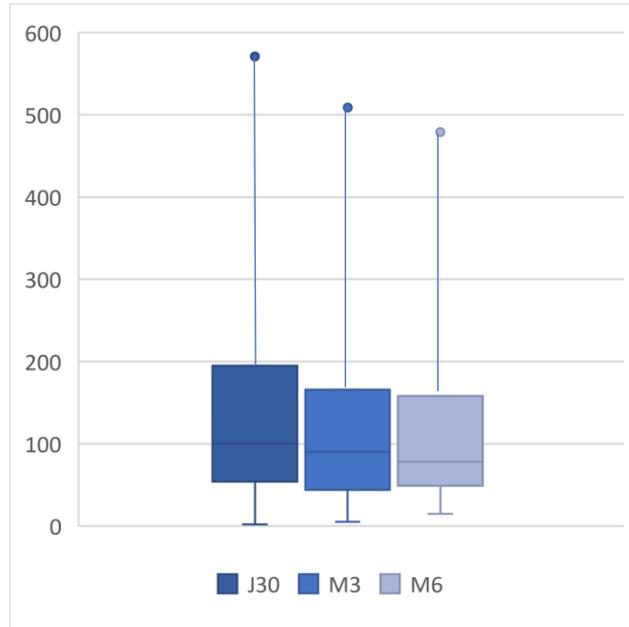


Figure 4 : Box plot des données de suivi Covspot

Autres données biologiques

Les taux d'ALAT et d'ASAT modérément élevé à J0 se normalisent à J30 avec une médiane respectivement à 24 et 29 UI/l. Le taux d'albumine modérément abaissée lors de la visite initiale avec une médiane à 30 g/l, se corrige à partir de J30 avec une médiane à 40 g/l. Concernant les autres paramètres biologiques, aucune anomalie n'a été relevée (Tableau 13).

Tableau 13 : Description des autres données biologiques durant le suivi à M1, M3, M6

		J0 N= 437	J30 N= 343	M3 N= 317	M6 N= 178
Neutrophiles (G/l)	<i>D. manquantes</i>	227	79	38	28
	Médiane	4.7	3.8	3.9	4.0
	(Q1 ; Q3)	(3.2 ; 6.6)	(2.9 ; 4.9)	(3.1 ; 5.0)	(3.2 ; 4.9)
	Minimum Maximum	0.2 28.5	0.9 17.7	1.2 23.3	1.3 12.2
Créatinine (mg/l)	<i>D. manquantes</i>	88	77	39	26
	Médiane	9.0	8.0	8.0	9.0
	(Q1 ; Q3)	(7.0 ; 11.0)	(7.0 ; 10.0)	(7.0 ; 10.0)	(7.0 ; 10.0)
	Minimum Maximum	4.0 141.0	4.0 91.0	4.0 61.0	5.0 95.0
ASAT (UI/l)	<i>D. manquantes</i>	103	89	317	178
	Médiane	35.0	29.0	∅	∅
	(Q1 ; Q3)	(23.0 ; 54.0)	(21.0 ; 44.0)		
	Minimum Maximum	8.0 371.0	7.0 335.0	∅	∅
ALAT (UI/l)	<i>D. manquantes</i>	103	89	317	178
	Médiane	46.0	24.0	∅	∅
	(Q1 ; Q3)	(34.0 ; 66.0)	(20.0 ; 32.0)		
	Minimum Maximum	14.0 561.0	11.0 168.0	∅	∅
Albumine (g/l)	<i>D. manquantes</i>	271	102	144	64
	Médiane	30.0	41.0	43.0	42.0
	(Q1 ; Q3)	(26.0 ; 36.0)	(37.0 ; 44.0)	(41.0 ; 45.0)	(40.0 ; 44.0)
	Minimum Maximum	14.0 51.0	18.0 52.0	26.0 51.0	25.0 50.0
Hémoglobine (g/dl)	<i>D. manquantes</i>	89	77	38	26
	Médiane	13.4	13.0	13.8	13.9
	(Q1 ; Q3)	(12.2 ; 14.4)	(11.9 ; 14.1)	(12.5 ; 14.8)	(13.1 ; 14.8)
	Minimum Maximum	5.6 18.9	6.2 16.7	8.4 17.6	9.1 17.2

d. Suivis spécialisés

Concernant les suivis spécialisés, le principal suivi nécessaire était pneumologique avec 80,5% des patients de M3 et 70,0% des patients vu à M6. Ensuite, un suivi psychologique était nécessaire chez 28% des patients vu à M3, un suivi neuropsychologique pour des troubles cognitifs était réalisé chez 7,5% des patients à M3 (Tableau 14).

Tableau 14 : Suivis spécialisés

	M3	M6
Suivi spécialisé	200/320 (62.5%)	79/168 (47%)
pneumologique	161/200 (80,5%)	56/79 (70,9%)
cardiologique	24/200 (12%)	12/79 (15,2%)
neurologique	18/200 (9%)	7/79 (8,9%)
psychologique	28/200 (28%)	7/79 (8,9%)
autres	86/200 (43%)	28/79 (35,4%)

autres : suivi ORL, endocrinologique, neuropsychologique

Discussion

Notre étude était destinée à identifier et décrire les symptômes, les signes cliniques, biologiques, immunologiques et radiologiques des patients atteints de COVID long, du premier jour du diagnostic jusqu'au suivi à 6 mois après la maladie aiguë COVID-19, au sein d'une cohorte rétrospective et prospective de patients pris en charge au CHU de Lille pour une infection à SARS-CoV-2. Nous avons identifié 439 patients avec une infection confirmée à SARS-CoV-2 ayant bénéficié d'au moins une consultation de suivi. Les patients présentant des symptômes ou signes cliniques persistants à M1 ont été classés atteints de COVID long selon la définition de la Haute Autorité de Santé (19). Les données de ces patients ont fait l'objet d'une étude descriptive de J0 à M6. Une étude comparative des caractéristiques clinico-biologiques et radiologiques au moment du diagnostic, a été réalisée entre les patients atteints de COVID long et ceux sans COVID long.

Nous décrivons un sex ratio et une médiane d'âge superposable à l'étude multicentrique française de la French cohort. Cependant contrairement à la French cohort où à l'étude de Sudre et al, nous ne retrouvons pas l'âge plus avancé, le sexe féminin ou un IMC élevé plus fréquents parmi le groupe COVID long (10,20).

Comme d'autres cohortes, la distribution des comorbidités est similaire et ne permet pas d'identifier une ou plusieurs comorbidités plus fréquentes chez les patients atteints de COVID long (23). Par contre, nous décrivons significativement plus de patients diabétiques dans le groupe sans COVID long. L'étude de Fernandez de las penas qui s'intéressait plus particulièrement au diabète, ne retrouvait pas d'association entre le diabète et le COVID long (24).

Une autre étude espagnole menée par la même équipe retrouvait que le nombre de

comorbidités et un nombre important de symptômes à la phase initiale étaient des facteurs de risque de COVID long (25). Nos résultats sont discordants avec l'étude de Fernandez de la Penas, puisque nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le groupe COVID long et le groupe sans COVID long concernant le nombre de comorbidité, ni le nombre de symptômes à la phase initiale.

Dans notre étude, la dyspnée et la toux lors de la maladie aiguë étaient significativement plus fréquents dans le groupe de COVID long. Les données sont contradictoires dans la littérature concernant ces signes cliniques. En effet, la dyspnée n'est pas retrouvée comme un facteur de risque de COVID long dans l'étude de Augustin et al. incluant une majorité de patients ayant eu une maladie COVID peu marquée, alors que la diarrhée, l'agueusie et l'anosmie étaient identifiés comme facteur de risque (8). Par contre, dans l'étude de Cirulli et al., il était retrouvé la présence initiale d'une dyspnée et une douleur à l'inspiration comme facteurs de risque de COVID long, bien que la majorité des cas soient des infections à SARS-CoV-2 légères (26). Ceci est concordant avec la plupart des études où la sévérité de la maladie initiale est décrite comme un facteur de risque de COVID long (12,27,28). Dans notre étude, nous n'avons pas comparé la gravité de la maladie initiale entre le groupe de patients COVID long et le groupe sans COVID long.

Notre travail a permis de montrer qu'au sein de notre cohorte, trois-quarts de nos patients sont encore symptomatiques 1 mois après la maladie aiguë, résultats concordant avec l'étude de Huang et al. qui retrouve 76% de patients symptomatiques parmi une cohorte de 1733 patients. La plupart des patients de cette étude avaient été majoritairement pris en charge en hospitalisation/réanimation (74,6%) comme dans notre travail (67,6%) (9). Concernant le suivi des patients à 3 mois et 6 mois, la proportion de patients encore symptomatiques retrouvée dans la littérature est largement dépendante de la gravité initiale

de la maladie. Dans notre travail où la part de patients de prise en charge ambulatoire initiale est faible (24,3%), le nombre de patients encore symptomatiques est plus élevée comparativement à des études dont presque tous les patients avaient une maladie COVID modérée 48% dans notre étude, 40% et 34,8% à 6 mois respectivement pour Peghin et al. et Augustin et al. (8,27). L'étude publiée de la cohorte nationale française (French COVID cohort) rapporte à 3 et 6 mois, 68% et 60% de patients encore symptomatiques respectivement. Cette différence avec nos résultats peut être expliquée par un nombre plus important de patients oxygéo-requérant lors de la maladie initiale dans leur cohorte (10).

Concernant les caractéristiques cliniques, nos données sont similaires à celles de la French COVID cohort et celles de Huang et al. avec la dyspnée, l'asthénie et la toux au premier plan. Ainsi, nous ne retrouvons pas au 1^{er} plan les troubles du goût et de l'odorat qui sont plus marqués dans les cohortes où les patients non hospitalisés ou ayant eu une maladie COVID légère à modérée étaient les plus représentés (8,23,29).

Concernant les données radiologiques, peu d'études décrivent le suivi radiologique par radiographie thoracique des patients COVID. Une étude chinoise retrouvait 71% d'anomalies radiologiques parmi 55 patients au scanner thoracique de contrôle à 3 mois (30). Ce taux est similaire pour nos radiographies de thorax réalisée au même moment. Une étude bosniaque objectivait des anomalies persistantes à 2 mois chez des patients dont l'état était sévère à l'admission alors qu'elles disparaissent pour les patients ayant une infection COVID légère à modérée (31). Dans une étude indienne, les anomalies à J30 sont plus fréquemment bilatérales à type de condensation, ceci diffère avec les images radiologiques de nos patients à J30 et à 3 mois qui montrent des atteintes interstitielles (32). Néanmoins, l'épidémiologie des complications respiratoires n'est probablement pas la même en Europe et en Inde.

Contrairement à notre cohorte, une étude espagnole où les patients (à 65,7% avec une forme sévère au diagnostic) étaient revus à 2 mois, retrouvait 50,1% de patient atteints de COVID

long parmi lesquels seulement 18,9% présentaient des anomalies significatives à la radiographie de thorax. Ces patients avaient pourtant une dyspnée persistante dans la même proportion que notre étude (33).

L'atteinte radiographique ou scannographique lors du diagnostic peut refléter le degré de gravité initial (34). Bien que la radiographie thoracique soit moins sensible que le scanner thoracique, une radiographie initiale anormale avec des opacités chez les patients nécessitant une hospitalisation, est un facteur de risque de COVID long dans l'étude de Moreno-Perez et al. avec un OR à 2,87 (IC 1,13-7,32) ce qui colle avec nos résultats radiologiques (33).

Dans notre étude, les paramètres biologiques des patients atteints de COVID long et leur évolution est comparable à l'étude belge de Darcis et al. (12), notamment en ce qui concerne la CRP et la ferritine qui se normalisent à J30, alors que leur taux était significativement plus élevé dans le groupe COVID long. Plusieurs études ont rapporté que la CRP, l'IL-6 et les D-dimères étaient des facteurs de risque de lésions ou de dysfonction respiratoire à 3 mois (35,36). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative pour les D-dimères entre les 2 groupes, et l'IL6 n'a été que trop peu dosé au sein de notre cohorte pour dégager une interprétation. Enfin, à notre connaissance, il n'a pas été montré dans la littérature, qu'un taux de ferritine initialement élevé avait un impact sur la survenue de COVID long

Une autre étude souligne, en plus de la CRP élevée, un taux initialement bas de lymphocytes qui était très souvent retrouvé chez des patients ayant des symptômes persistants de COVID-19 (37). Dans notre étude, il existait une lymphopénie modérée au sein des 2 groupes sans différence significative.

En synthèse, nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'un état inflammatoire important à

la phase initiale peut avoir un rôle dans la survenue de symptômes de COVID persistant. Aussi, une étude fondamentale britannique montrait une persistance d'un état pro-inflammatoire entre 40 et 60 jours après le diagnostic pouvant suggérer le rôle de l'inflammation dans la survenue d'un syndrome post-COVID (38).

Concernant les données sérologiques, nous avons de nombreuses données manquantes sur la sérologie à J0. Néanmoins, on remarque une baisse non significative de la séroprévalence en IgM chez les patients avec un COVID long, comme dans l'étude de Huang et al (9). Nous retrouvons également une différence significative de la séroprévalence des IgG, plus basse dans le groupe COVID long. En lien avec ce résultat fragile, on peut s'appuyer sur l'étude d'Augustin et al. où il avait été retrouvé une association entre une séroprévalence basse d'IgG lors de leur 1^{ère} visite de suivi (médiane à 1,7 mois) et l'existence d'un COVID long (8).

Concernant l'évolution de la séroprévalence des IgG, elle augmente constamment entre J0 et M6, ce qui diffère de l'étude de Huang et al. où le taux d'IgG était stable à J0 et à 6 mois chez 94 patients. Il est difficile d'interpréter nos résultats du fait de la diminution du nombre de patients prélevés entre chaque suivi et de l'absence de suivi systématique de la sérologie chez tous les patients. Une étude tchèque retrouvait une décroissance de la séroprévalence des IgG au cours du temps mais l'association entre un nombre de symptômes importants à J0 et la persistance des IgG avait par ailleurs été retrouvée (39).

La technique d'ELISPOT a été développée pour être une technique sensible détectant une immunité cellulaire active contre un antigène spécifique par l'intermédiaire de la production d'INF- γ (annexe 4). L'équipe du laboratoire d'immunologie du CHU de Lille (Drs Demaret et Lefèvre) a mis au point et appliqué cette technique pour le SARS-CoV-2 (*Covspot*) (22). En appliquant cette méthode avec des prélèvements réalisés en début de prise en charge, ils ont mis en évidence qu'il existe une plus grande activité cellulaire adaptative chez les patients

les plus sévères. Avec cette technique, nous avons suivi ce marqueur immunologique chez nos patients lors du suivi programmé. Nous avons constaté que la grande majorité (95%) de nos patients avaient un *Covspot* positif à M1 ; cette activité cellulaire T diminuait progressivement au fil du temps avec un taux de positivité restant néanmoins élevé. Une étude italienne retrouvait des résultats similaires chez des patients convalescents (dont trois-quarts avaient eu un COVID minime) persistants à 1 an (97%). La médiane de l'intensité de la réponse anti-S était à 65 INF- γ SFU/10⁶ (40). De même, l'étude chinoise de Guo et al. retrouve également à 1 an un taux élevé d'ELISPOT positif à 90% parmi 80 patients, ils objectivaient des taux hétérogènes d'interféron selon les patients et selon l'antigène cible. De façon intéressante, ils mettaient en évidence une production d'INF- γ chez des patients qui ne présentaient plus d'anticorps neutralisants (15/16 patients) (41).

Nous pouvons donc supposer que la réponse immunitaire cellulaire anti-SARS-CoV-2 diminue sans se négativer à 1 an et pourrait persister plus longtemps que la réponse humorale.

Forces et limites

Notre travail repose sur la cohorte LICORNE qui a le mérite d'avoir le suivi de 439 patients, ce qui en fait l'une des études monocentriques les plus importantes en termes de population suivie. La base de données associe à la fois des critères cliniques et des données biologiques considérables, ce qui n'est pas le cas de la plupart des cohortes, notamment de l'étude multicentrique réalisée en France (French cohort).

L'une des forces de notre travail est que nous avons pu décrire et comparer notre population de patients avec un COVID long à ceux n'ayant pas de COVID long 1 mois après la maladie aiguë, alors que beaucoup d'études n'avaient pas de groupe comparatif.

Cependant l'une des limites majeures est l'existence d'un biais d'attrition important par le nombre de données manquantes notamment pour certains paramètres, ce qui a été un frein pour pouvoir faire une analyse multivariée. A titre d'exemple, les données scanographiques n'étaient pas toujours disponibles car de nombreux scanners thoraciques étaient réalisés en dehors de l'étude (données sur l'atteinte souvent manquante, des scanners initiaux et de suivi réalisé en dehors du CHU).

Le suivi médical n'était reprogrammé d'une consultation à l'autre que pour les patients demeurants symptomatiques, il est possible que les patients devenus asymptomatique ne se soient pas présentés au CIC pour poursuivre l'étude.

La cohorte LICORNE n'était pas prévue initialement pour pouvoir suivre les troubles cognitifs du COVID long plusieurs fois décrit dans les études comme le « brain fog » (42,43), ces données sont donc absentes de notre étude.

L'impact des différents variants n'a pas été mesuré car leur apparition n'a pas pu être anticipée lors de la création du CRF de la cohorte, le séquençage n'a pas été réalisé systématiquement.

Sur le plan sérologique nous ne pouvions pas suivre le titre du taux d'IgG dans notre étude car nous n'avons que des données qualitatives disponibles dans la cohorte LICORNE.

Enfin, nous avons pris le parti de fixer à 4 semaines (comme la HAS) la limite pour parler de post-COVID ou COVID long mais nous sommes conscients qu'il existe d'autres définitions du post COVID utilisées dans d'autres études.

Conclusion

A la lumière de notre travail, nous rapportons que 75% des patients sont encore symptomatiques 1 mois après la maladie COVID-19 initiale, au sein d'une population majoritairement hospitalisée pour la prise en charge de la maladie COVID-19 aiguë. Ces patients étaient plus souvent des hommes, présentant une toux et/ou une dyspnée au diagnostic initial, un syndrome inflammatoire biologique plus élevé et une absence d'IgG spécifiques anti-spike. Aucune différence concernant les comorbidités, le cumul de comorbidités, le nombre de symptômes initiaux et l'étendue de l'atteinte radiologique n'a été retrouvée dans notre étude avec les limites qu'elle comporte. Près de 18% de ces patients étaient encore symptomatiques 6 mois après l'infection initiale malgré une prise en charge. Nos résultats confortent les données de la littérature sur le syndrome inflammatoire biologique initial et la place de la réponse immunitaire spécifique à travers l'approche sérologique et par ELISPOT.

Références

1. Novel Coronavirus – China [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>
2. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 27 mars 2020;12(4):372.
3. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 15 sept 2020;883:173375.
4. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 22 mai 2020;369:m1985.
5. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *JCM*. 5 juin 2020;9(6):1753.
6. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. juill 2020;10(7):821-31.
7. 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.
8. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. juill 2021;6:100122.
9. 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.
10. 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*. juill 2021;27(7):1041.e1-1041.e4.
11. Widmann CN, Wieberneit M, Bieler L, Bernsen S, Gräfenkämper R, Brosseron F, et al. Longitudinal Neurocognitive and Pulmonological Profile of Long COVID-19: Protocol for the COVIMUNE-Clin Study. *JMIR Res Protoc*. 11 nov 2021;10(11):e30259.
12. Darcis G, Bouquegneau A, Maes N, Thys M, Henket M, Labye F, et al. Long-term clinical follow-up of patients suffering from moderate-to-severe COVID-19 infection: a monocentric prospective observational cohort study. *Int J Infect Dis*. août 2021;109:209-16.
13. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, Durstenfeld MS, Ho H en, Goldberg SA, et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 déc 2021;224(11):1839-48.

14. Files JK, Sarkar S, Fram TR, Boppana S, Sterrett S, Qin K, et al. Duration of post–COVID-19 symptoms is associated with sustained SARS-CoV-2–specific immune responses. *JCI Insight*. 6(15):e151544.
15. Cheon IS, Li C, Son YM, Goplen NP, Wu Y, Cassmann T, et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. *Science Immunology*. 6(65):eabk1741.
16. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*. 2 juin 2021;13(596):eabf8396.
17. Hu F, Chen F, Ou Z, Fan Q, Tan X, Wang Y, et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cellular and Molecular Immunology*. :1.
18. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. avr 2022;22(4):e102-7.
19. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés à la suite d'une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. 2021;28.
20. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. avr 2021;27(4):626-31.
21. 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.
22. Demaret J, Lefèvre G, Vuotto F, Trauet J, Duhamel A, Labreuche J, et al. Severe SARS-CoV-2 patients develop a higher specific T-cell response. *Clin Transl Immunol [Internet]*. janv 2020 [cité 28 août 2022];9(12). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cti2.1217>
23. Messin L, Puyraveau M, Benabdallah Y, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S, et al. COVEVOL: Natural Evolution at 6 Months of COVID-19. *Viruses*. 25 oct 2021;13(11):2151.
24. Fernández-de-Las-Peñas C, Guijarro C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, Plaza-Canteli S, Hernández-Barrera V, et al. Diabetes and the Risk of Long-term Post-COVID Symptoms. *Diabetes*. déc 2021;70(12):2917-21.
25. Fernández-de-Las-Peñas C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo E, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guijarro C, et al. Symptoms Experienced at the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection as Risk Factor of Long-term Post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Int J Infect Dis*. mars 2022;116:241-4.
26. Cirulli ET, Barrett KMS, Riffle S, Bolze A, Neveux I, Dabe S, et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population [Internet]. *medRxiv*; 2020 [cité 19 août 2022]. p. 2020.10.07.20208702. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.07.20208702v3>
27. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect [Internet]*. 7 juin 2021 [cité 30 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8180450/>
28. Wynberg E, van Willigen HDG, Dijkstra M, Boyd A, Kootstra NA, van den Aardweg JG, et al.

Evolution of COVID-19 symptoms during the first 12 months after illness onset. *Clin Infect Dis*. 2 sept 2021;ciab759.

29. Bell ML, Catalfamo CJ, Farland LV, Ernst KC, Jacobs ET, Klimentidis YC, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One*. 4 août 2021;16(8):e0254347.
30. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. août 2020;25:100463.
31. Prnjavorac B, Mujaković A, Prnjavorac L, Bego T, Jusufović E, Begić E, et al. Chest x-ray resolution after SARS-CoV-2 infection. *Med Glas (Zenica)*. 1 août 2021;18(2):370-7.
32. Gupta A, Garg I, Iqbal A, Talpur AS, Mañego AMB, Kavuri RK, et al. Long-Term X-ray Findings in Patients With Coronavirus Disease-2019. *Cureus*. 13(5):e15304.
33. 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*. mars 2021;82(3):378-83.
34. Leonardi: Role of computed tomography in predicting... - Google Scholar [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=2020&author=A+Leonardi&author=R+Scipione&author=G+Alfieri&title=Role+of+computed+tomography+in+predicting+critical+disease+in+patients+with++COVID19+pneumonia%3A+a+retrospective+study+using+a+semi-automatic+quantitative+method
35. Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L, Mancini C, Ramponi S, Uccelli M. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis*. oct 2020;99:485-8.
36. Liao B, Liu Z, Tang L, Li L, Gan Q, Shi H, et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. *Int J Med Sci*. 2021;18(1):29-41.
37. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. « Long-COVID »: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. avr 2021;76(4):396-8.
38. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res*. 8 janv 2021;9:1349.
39. Štěpánek L, Janošíková M, Štěpánek L, Nakládalová M, Boríková A. The kinetics and predictors of anti-SARS-CoV-2 antibodies up to 8 months after symptomatic COVID-19: A Czech cross-sectional study. *J Med Virol*. août 2022;94(8):3731-8.
40. Cassaniti I, Percivalle E, Bergami F, Piralla A, Comolli G, Bruno R, et al. SARS-CoV-2 specific T-cell immunity in COVID-19 convalescent patients and unexposed controls measured by ex vivo ELISpot assay. *Clin Microbiol Infect*. juill 2021;27(7):1029-34.
41. Guo L, Wang G, Wang Y, Zhang Q, Ren L, Gu X, et al. SARS-CoV-2-specific antibody and T-cell responses 1 year after infection in people recovered from COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Microbe*. mai 2022;3(5):e348-56.

42. Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, de Alba IGF, Ortiz-González-Serna R, Serrano-Ortiz Á, Fernández-Martínez NF, et al. Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes—a multicentre cohort study. *BMC Med.* 23 févr 2022;20:92.
43. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 15 mars 2022;434:120162.

Annexes

Annexe 1 Définitions des cas selon Santé publique France



Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19)

Mise à jour le 21/01/2021

En raison de l'émergence et de la diffusion de nouveaux variants caractérisés par une transmissibilité plus élevée, des modifications ont été apportées à la définition d'un contact à risque par rapport à la version du 16/11/2020 :

- les masques grand public en tissu de catégorie 2 ou de masque de fabrication artisanale ne sont plus considérés comme des mesures de protection efficaces, en raison de leur pouvoir filtrant inférieur aux masques à usage médical ou en tissu de catégorie 1 ;
- la distance physique séparant un cas confirmé d'une personne-contact en dessous de laquelle le contact est considéré comme à risque, passe de 1 à 2 mètres.

Cas possible

Toute personne, ayant ou non été en contact à risque (voir définition ci-dessous) avec un cas confirmé dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes, présentant des signes cliniques évocateurs de COVID-19 : infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre, ou toute autre manifestation clinique suivante, de survenue brutale, selon [l'avis du HCSP](#) relatif aux signes cliniques d'orientation diagnostique du COVID-19 :

- En population générale : asthénie inexpliquée ; myalgies inexpliquées ; ophthalmies en dehors d'une pathologie migraineuse connue ; anosmie ou hyposmie sans rhinite associée ; agueusie ou dysgueusie.
- Chez les personnes âgées de 80 ans ou plus : altération de l'état général ; chutes répétées ; apparition ou aggravation de troubles cognitifs ; syndrome confusionnel ; diarrhée ; décompensation d'une pathologie antérieure.
- Chez les enfants : tous les signes sus-cités en population générale ; altération de l'état général ; diarrhée ; fièvre isolée chez l'enfant de moins de 3 mois.
- Chez les patients en situation d'urgence ou de réanimation : troubles du rythme cardiaque récents ; atteintes myocardiques aiguës ; événement thromboembolique grave.

Cas probable

Toute personne présentant des signes cliniques et des signes visibles en tomo-densitométrie thoracique évocateurs de COVID-19.

Cas confirmé

Toute personne, symptomatique ou non, avec un résultat biologique confirmant l'infection par le SARS-CoV-2, par amplification moléculaire (RT-PCR, RT-LAMP), par test antigénique ou sérologie (dans le cadre d'un diagnostic de rattrapage, conformément aux [recommandations de la HAS](#)).

Annexe 2 : score MRC (collège de pneumologie)

Echelle de dyspnée du Medical Research Council (MRC) :

Stade 0 : je suis essoufflé uniquement pour un effort important

Stade 1 : je suis essoufflé quand je me dépêche à plat ou quand je monte une pente légère

Stade 2 : je marche moins vite que les gens de mon âge à plat ou je dois m'arrêter quand je marche à mon pas à plat

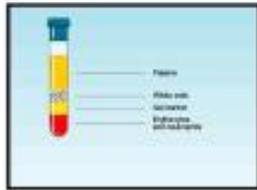
Stade 3 : je m'arrête pour respirer après 90 mètres ou après quelques minutes à plat

Stade 4 : je suis trop essoufflé pour quitter ma maison ou je suis essoufflé rien qu'à m'habiller

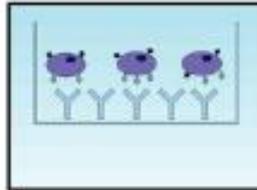
Annexe 3 : score de Nijmegen (Revue médicale Suisse)

Tableau 2. Score de Nijmegen Score positif si $\geq 23/64$; sensibilité 91%, spécificité 95%.					
	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 péri-buccaux					

Tests IGRAs : technique ELISPOT



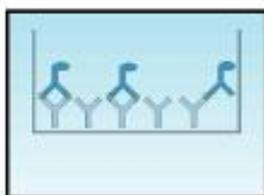
Cellules mononucléées du sang (PBMC) après Ficoll



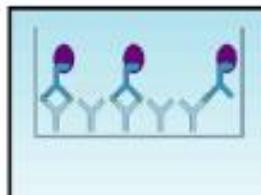
Antigènes et PBMC
Les Ly T spécifiques mémoire
sécrètent l'IFN-g



Capture de l'IFN-g par les anticorps.
Incubation



Lavage et ajout de l'anticorps
conjugué



Ajout du substrat



Apparition des spots en 7min
Chaque spot représente une cellule
sécrétrice d'IFN-g

AUTEUR : Nom : MEHEUT

Prénom : Antoine

Date de soutenance : 20 Octobre 2022

Titre de la thèse : Le COVID long, une étude analytique rétrospective au sein de la cohorte LICORNE

Thèse - Médecine - Lille - 2022

Cadre de classement : Maladies Infectieuses et Tropicales

DES + FST/option : DES de Maladies Infectieuses et Tropicales

Mots-clés: COVID-19, COVID long, Lille Covid Research Network, suivi, biologie, ELISPOT

Résumé :

Introduction : Le SARS-CoV2 est apparu au début de l'année 2020 et a provoqué l'émergence d'une pandémie qui perdure encore actuellement. Responsable d'une infection respiratoire aiguë de gravité variable selon le terrain sur lequel survient l'infection, la COVID-19 peut présenter des formes polymorphes. Face à ce risque émergent biologique, la cohorte LICORNE a été créée pour étudier la maladie lors de la prise en charge initiale et lors du suivi au CHU de Lille. Dès Août 2020, des symptômes persistants plusieurs semaines après la maladie aiguë ont été décrits. A partir de la cohorte LICORNE, notre objectif était de décrire les données cliniques, biologiques, immunologiques et radiologiques des patients atteints de COVID long au cours du suivi jusqu'à M6, et de comparer ces données lors de la prise en charge initiale, aux patients sans COVID long.

Méthodes : Ce travail est une étude descriptive analytique nichée dans la cohorte LICORNE dont les données ont été recueillies de façon rétrospective puis prospective de Mars 2020 à Avril 2021 chez les patients suspects, probable ou confirmés COVID-19 et pris en charge au CHU de Lille. Pour notre étude, nous avons inclus les patients avec une maladie COVID-19 confirmée ayant bénéficié d'au moins une consultation de suivi. Nous avons extrait et analysé les données cliniques, radiologiques et biologiques et immunologiques lors du diagnostic et lors du suivi.

Résultats : Parmi les 439 patients inclus, 327 patients ont un COVID long. Notre cohorte comprend une majorité de patients suivis en hospitalisation/réanimation (67,6%) et une prédominance masculine (sex ratio à 1,6). Les patients atteints de COVID long étaient plus souvent des hommes (63,9% vs 52,7%, $p=0,03$), présentaient plus souvent au moment du diagnostic, une toux (62,5% vs 50%, $p=0,023$) et une dyspnée (66,9% vs 54,6%, $p=0,022$), des paramètres inflammatoires plus élevés (CRP 91 mg/l vs 55 mg/l, $p=0,007$; ferritine 1136 ng/ml vs 596 ng/ml, $p<0,001$) par rapport aux patients sans COVID long. Le taux d'IgG à la phase initiale était plus souvent positif chez les patients n'ayant pas de COVID long (64,3% vs 28,3%, $p=0,013$). A M6, 18,5% des patients avec un diagnostic de COVID long sont encore symptomatique. Les signes persistants les plus représentés à M3 et M6 sont la dyspnée d'effort, l'asthénie et la toux. Les paramètres inflammatoires se sont normalisés dès M1. Une réponse immunitaire cellulaire est présente dès M1 chez 95% des patients testés, avec une diminution dans le temps mais restant positive à M6.

Conclusion : Dans notre cohorte de patients majoritairement hospitalisés pour de la prise en charge initiale, le sexe masculin, la toux, la dyspnée, l'inflammation biologique et la sérologie négative en IgG étaient plus fréquents à J0 chez les patients atteints de COVID long. Ces patients restent symptomatiques à 6 mois dans 18,5% des cas, malgré une prise en charge spécifique. Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature et apportent un éclairage supplémentaire sur la réponse immunitaire cellulaire spécifique.

Composition du Jury :

Président : Pr Karine FAURE

Assesseurs : Pr Anne GOFFARD, Dr Guillaume LEFEVRE, Dr Fanny VUOTTO

Directeur de thèse : Pr Karine FAURE