



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Séquelles respiratoires de l'infection à SARS-CoV-2 chez le sujet âgé

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2023 à 17h30
au Pôle Formation
par **Emma MULATO**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Madame le Docteur Yaohua CHEN

Monsieur le Docteur Jean-Marc DEGREEF

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Florie TAVERNIER

Avertissement

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

Liste des abréviations

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

OMS : Organisation Mondiale De La Santé

RT-PCR : Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction

SFR : Société Française De Radiologie

HTA : Hypertension Artérielle

AVC : Accident Vasculaire Ischémique

PaO₂ : Pression Artérielle En Oxygène

PaCO₂ : Pression Artérielle En Dioxyde De Carbone

CRP : Protéine C-Réactive

PCT : Procalcitonine

IL-6 : Interleukine 6

TNF- α : Facteur De Nécrose Tumoral Alpha

IL-1 β : Interleukine 1 β

ARN : Acide Ribonucléique

DREES : La direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

CHD : Centre Hospitalier De Douai

CHB : Centre Hospitalier De Boulogne-Sur-Mer

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

SIVIC : Système D'information Pour Le Suivi Des Victimes D'attentats Et De Situations
Sanitaires Exceptionnelles

MMSE : Mini Mental State Examination

HAS : Haute Autorité De Santé

IMC : Indice De Masse Corporelle

ADL : Activities of Daily Living

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

VNI : Ventilation Non Invasive

OHD : Oxygénothérapie Haut Débit

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Par Seconde

CV : Capacité Ventilatoire

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

DLCO : Diffusion Du Monoxyde De Carbone

CVF : Capacité Vitale Forcée

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

Table des matières

I. Introduction.....	1
II. Méthodes	7
1. Design de l'étude.....	7
2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	7
3. Déroulement de l'étude.....	8
4. Variables recueillies	10
5. Ethique	13
6. Analyses statistiques	14
III. Résultats.....	15
1. Description de la population	15
2. Résultats des EFR à 3 et 6 mois de l'infection COVID.....	18
a. Analyse descriptive des EFR à 3 mois et 6 mois	18
b. Variables des EFR à 3 et 6 mois.....	19
c. Comparaison des EFR entre 3 mois et 6 mois.....	19
3. Images scanographiques à 3 et 6 mois de l'infection COVID	20
a. Analyse descriptive des scanners thoraciques à 3 mois et 6 mois.....	20
b. Comparaison des scanners thoraciques entre 3 mois et 6 mois	21
4. Symptômes respiratoires à 3 et 6 mois de l'infection COVID.....	22
5. Facteurs de risque d'EFR anormale à 3 mois.....	22
IV. Discussion.....	25
1. Synthèse des résultats.....	25
2. Cohérence des résultats	26
a. Population	26
b. Algorithme de suivi	27
c. Symptômes résiduels	28
d. Sévérité de la pathologie	30
e. Évolution des séquelles.....	31
3. Forces et limites	32
V. Conclusion	34
VI. Bibliographie.....	35
VII. Annexes.....	39

I. Introduction

Depuis décembre 2019, le monde fait face à une crise sanitaire inédite causée par le coronavirus 2. Le 9 janvier 2020, la découverte du nouvel agent infectieux appelé 2019-nCoV, puis SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) est annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'OMS (Organisation Mondiale De La Santé). Cette pathologie a été déclarée comme une urgence de santé publique par l'OMS du fait d'une propagation très importante et rapide interhumaine. Le 11 mars 2020, elle est déclarée comme pandémie.

A ce jour, la maladie à coronavirus 2019 constitue 767 millions de cas confirmés d'infection et 6,9 millions de décès dans le monde, selon Santé Publique France.

Le diagnostic de la COVID, s'établit par un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.

Concernant les arguments cliniques, cette pathologie se présente sous de nombreuses formes. La principale forme est la pneumopathie. Elle peut s'étendre du symptôme respiratoire bénin à la détresse respiratoire aiguë jusqu'aux symptômes extra-respiratoires (gastro-intestinaux, cardiologiques, neurologiques). (1) Chez les personnes âgées, les symptômes peuvent être frustrés comme dans la plupart des pathologies rencontrées chez cette population. On retrouve notamment : une chute, un syndrome confusionnel, une somnolence, une majoration des troubles cognitifs, une altération de l'état général avec anorexie, une asthénie, des symptômes digestifs à type de diarrhée, ou encore, une décompensation d'une comorbidité. (2)

Sur le plan paraclinique, le diagnostic est confirmé à l'aide de la RT-PCR (Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction) par prélèvement nasopharyngé ou par prélèvement profond et/ou d'un test antigénique rapide en prélèvement nasopharyngé (3) (4). On y associe également les résultats du scanner thoracique si les images sont typiques (crazy paving, verre dépoli, localisation en sous pleurale) selon les critères scanographiques publiés par la SFR (Société Française de Radiologie) (5) (annexe 1).

Parmi les nombreuses formes cliniques et paracliniques, on retrouve des formes légères pouvant être traitées en ambulatoires, à sévères, nécessitant une hospitalisation conventionnelle ou en réanimation. Il existe alors des facteurs de gravité. Ces facteurs de risque de forme grave retrouvés dans la littérature sont : l'âge de plus de 65 ans, les pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle compliquée, chirurgie cardiaque, coronaropathie, insuffisance cardiaque grave), l'antécédent d'AVC (accident vasculaire cérébral), les pathologies respiratoires chroniques non équilibrées, le diabète insulino-requérant compliqué, l'insuffisance rénale chronique dialysée, l'immunodépression, le cancer ou l'hémopathie sous traitement.

Ces nombreuses comorbidités retrouvées dans la population âgée motivent donc plus facilement le recours à une hospitalisation. Les critères d'hospitalisation de l'infection à SARS-CoV-2 peuvent être comparés à ceux des pneumopathies aiguës communautaires que nous connaissons à travers la littérature : atteinte des fonctions supérieures ou vitales (polypnée avec une fréquence respiratoire $> 30/\text{min}$, tachycardie avec des pulsations $> 120/\text{min}$, hypothermie $< 35^{\circ}\text{C}$ ou hyperthermie $\geq 40^{\circ}\text{C}$, hypotension artérielle $< 90 \text{ mmHg}$), isolement social, décompensation de comorbidités, inobservance thérapeutique prévisible, complications de la pneumopathie, immunodépression. Si l'un des facteurs de risque est présent associé à l'âge ≥ 65 ans, une hospitalisation est nécessaire. (2) (6)

En fonction des éléments cliniques (symptômes respiratoires sévères ou non), biologiques (tels que la PaO₂, PaCO₂, le syndrome inflammatoire avec la CRP et PCT, la fonction rénale, la leucopénie), et scanographiques (degré d'atteinte du parenchyme pulmonaire), il est possible de stratifier les grades de sévérité de la COVID. En fonction de la sévérité, un traitement adapté est mis en place, comme le type d'oxygénothérapie à savoir une oxygénothérapie nasale, une oxygénothérapie à haut débit, une ventilation non invasive, ou une ventilation invasive.

En effet, il existe plusieurs stades de sévérité liés au terrain et aux différents stades physiopathologiques de la pneumopathie. La physiologie de la pneumopathie est divisée en deux étapes. La première est la phase virale caractérisée par la réplication virale entraînant des lésions tissulaires. Puis la deuxième phase est conditionnée par la première, elle se caractérise par le recrutement de cellules inflammatoires engendrant une réponse inflammatoire locale et systémique pouvant persister même après l'élimination virale et pouvant engendrer des lésions tissulaires et entraîner les séquelles. (7)

En fonction du niveau de sévérité, cette infection virale pourrait alors entraîner l'apparition des séquelles post-COVID (8). Celles-ci sont appelées « COVID long » lorsqu'elles altèrent la qualité de vie du patient. Elles sont définies par l'OMS comme la persistance des symptômes trois mois après le début de l'infection COVID-19 durant généralement au moins deux mois et ne pouvant pas être expliquées par une autre pathologie. Des hypothèses physiopathologiques ont été émises. La première hypothèse est la persistance d'un réservoir infectieux dans les tissus induisant une inflammation chronique avec hyperstimulation de l'immunité innée avec certaines interleukines élevées (IL-6, le TNF- α et l'IL-1 β). Des traces d'ARN viral sont retrouvées dans le tube digestif, la

vésicule biliaire et les ganglions lymphatiques jusqu'à 180 jours après une PCR nasopharyngée négative. (9). La seconde serait celle du déclenchement d'une auto-immunité après une infection virale aiguë. Elle repose sur le fait qu'il y aurait des similarités entre les antigènes des agents infectieux et les antigènes de nos cellules. (10) Ensuite, la troisième étiologie serait une dysbiose du microbiome et/ou du virome (agents infectieux que l'humain héberge). Des études ont démontré que l'infection à SARS-CoV-2 serait d'intensité plus sévère chez les patients exprimant le virus Epstein-Barr. (11)

Enfin, la quatrième et dernière cause serait la persistance de tissus endommagés entraînant des lésions durables dans certains organes tels que les poumons, le cœur, les vaisseaux sanguins, ou encore le cerveau. Effectivement, dans cette étude publiée dans le *Lancet de psychiatrie*, il pourrait y avoir des effets néfastes de l'infection COVID qui engendreraient des lésions du tissu nerveux et pourraient conduire à des troubles cognitifs à long terme. (12)

Devant des séquelles potentielles post-COVID, des algorithmes de suivi ont été publiés. Dans le journal *Thorax*, Peter M George *et al.* conseillent un scanner thoracique de contrôle à 12 semaines. Si celui-ci est normal et que le patient est asymptomatique, un arrêt du suivi est préconisé. En revanche, si le patient présente des symptômes ou des anomalies radiologiques, la réalisation de tests fonctionnels respiratoires plus approfondis est conseillée (13).

Nous avons donc certaines connaissances à propos des séquelles respiratoires de l'infection à SARS-CoV-2. De nombreuses études ont recherché les séquelles du COVID-19. Elles se sont intéressées au suivi à trois mois des survivants de la COVID-19 et des conséquences de cette infection sur le plan général, respiratoire, cardiovasculaire, psychologique. La fibrose pulmonaire pourrait être une conséquence de l'infection à COVID-

19 et pourrait avoir un impact sur la qualité de vie des patients. (14) (15) (16) En effet, dans la littérature, nous retrouvons une altération de la fonction pulmonaire (des troubles de la diffusion, des troubles ventilatoires restrictifs), des anomalies résiduelles du parenchyme pulmonaire (destruction diffuse de l'épithélium alvéolaire, des lésions/saignements des capillaires, la formation de membranes hyalines, la prolifération fibreuse septale alvéolaire et de la consolidation pulmonaire) (17).

Il existerait une absence d'évolutivité dans les études de suivi à 12 mois des séquelles, mais une stagnation des séquelles expliquée par les lésions irréversibles de l'épithélium alvéolaire. (18)

Il existe également des séquelles extra-respiratoires comme une diminution des capacités physiques, une perte de masse musculaire, une anxiété, une dépression, un déclin cognitif plus prononcé, un état de stress post-traumatique, une asthénie... Ces domaines de santé ont été étudiés pour la plupart à 3 mois, 6 mois, jusque 12 mois post-COVID. (8) (19) (20) (21).

Toutefois, ces études qui nous apprennent beaucoup sur les séquelles respiratoires post-covid de la population en général ne se sont jamais exclusivement intéressées aux personnes âgées. Or, « 72 % des individus hospitalisés pour l'infection à SARS-CoV-2 ont 60 ans ou plus, contre 27 % de l'ensemble de la population » selon la DRESS (La Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques). De plus, la population mondiale est vieillissante et les sujets âgés deviennent un enjeu de santé publique par leur risque de complications en cascade et d'hospitalisations à répétition.

C'est pourquoi, nous avons souhaité réaliser une étude sur les séquelles respiratoires de l'infection à SARS-CoV-2 chez le sujet âgé pour pouvoir prévenir et anticiper les complications potentielles liées à l'infection COVID.

Notre intérêt pour ce sujet est également en lien avec ma spécialité de gériatre, et mon projet de pneumo-gériatrie. A travers mes différents stages, que ce soit en gériatrie, en infectiologie, en pneumologie, j'ai travaillé dans les unités COVID en phase aiguë. Concernant le choix du lieu de l'étude, nous avons souhaité réaliser une analyse multicentrique, afin d'obtenir un plus grand nombre de patients recrutés. Notre choix s'est alors tourné vers deux hôpitaux de mon lieu d'exercice en tant qu'interne de gériatrie dans les services COVID, à savoir, le CHD (Centre Hospitalier De Douai), et CHB (Centre Hospitalier De Boulogne-Sur-Mer).

L'objectif principal de l'étude est le suivant :

- Évaluer les séquelles respiratoires paracliniques à trois et six mois post infection COVID, en analysant les EFR (Explorations Fonctionnelles Respiratoires) des patients âgés de plus de 70 ans ayant contracté une infection COVID hospitalorequérante.

Les objectifs secondaires concernent :

- L'évaluation des images scanographiques à trois et six mois post-COVID chez les patients de plus de 70 ans.
- L'évaluation clinique des signes fonctionnels respiratoires à trois et six mois post-COVID chez les patients de plus de 70 ans.

II. Méthodes

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, longitudinale, rétrospective, multicentrique, non randomisée, se déroulant du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2021 au CHD et au CHB.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

- Nous avons inclus les patients âgés de 70 ans et plus, hospitalisés aux CHD et CHB, pendant la période concernée, ayant contracté une infection à SARS-CoV-2 et nécessitant une hospitalisation ou ayant contracté une infection COVID nosocomiale. Le COVID 19 pouvait donc être le motif principal ou secondaire d'hospitalisation du patient âgé.
- Le diagnostic devait être confirmé par microbiologie en utilisant la RT-PCR COVID (prélèvement nasopharyngé) ou par imagerie en utilisant les critères scanographiques édités par la SFR. (5)
- Ils devaient être hospitalisés en unité dédiée aux infections COVID. En fonction de l'hôpital, ces unités étaient dirigées par des pneumologues, infectiologues, gériatres ou des médecins généralistes de médecine polyvalente.
- Nous avons également recruté les patients âgés hospitalisés en réanimation ou soins continus pour infection COVID (motif d'entrée ou infection nosocomiale).

- Ils devaient avoir bénéficié d'une consultation par un médecin pneumologue 3 mois et/ou 6 mois après leur infection à SARS-CoV-2 avec ou sans EFR et/ou scanner thoracique.
- Les patients âgés hospitalisés positifs au COVID-19 ont été inclus, quel que soit le niveau de sévérité du COVID, leur durée d'hospitalisation, leur devenir, et qu'ils aient bénéficié d'une ré hospitalisation ou non.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Patients strictement âgés de moins de 70 ans.
- Patients n'ayant pas bénéficié de consultation pneumologique de contrôle dans les suites de l'hospitalisation.
- Patients n'ayant pas souhaité participer à l'étude.

3. Déroulement de l'étude

Pour les deux centres hospitaliers de l'étude, nous avons obtenu la liste des patients hospitalisés pour une infection COVID via la base de données « SIVIC » (« Système d'Information pour le Suivi des Victimes d'Attentats et de Situations Sanitaires Exceptionnelles »). Cette base de données contient deux fichiers dont nous avons besoin : le fichier « SI-DEP » (Système d'Information National de Suivi et de Dépistage) contenant le recensement des tests COVID positifs, et le fichier « Contact-COVID » pour le suivi des cas positifs et la conduite des enquêtes sanitaires.

Puis le Département d'Information Médicale (DIM) nous a transféré la liste des patients qui étaient éligibles aux critères demandés :

- Patients âgés de 70 ans et plus

- Et, hospitalisés sur la période de janvier 2020 à décembre 2021
- Et, avec comme diagnostic principal ou associé : COVID 19
- Et, ayant bénéficié d'une consultation pneumologique dans les 6 mois après l'hospitalisation

Les consultations pneumologiques de contrôle étaient pratiquées dans ces centres à trois et/ou six mois après l'infection avec évaluation clinique associée parfois à des EFR et/ou des scanner(s) thoracique(s), par un praticien hospitalier pneumologue.

Des évaluations gériatriques par des gériatres ont pu être effectuées lors de l'hospitalisation des patients âgés en unité COVID au CH de Douai uniquement.

Le recueil de données a été réalisé en récupérant les données médicales à travers la lecture des dossiers médicaux informatisés puis en analysant les comptes rendus d'hospitalisation, les courriers de consultation, les résultats de biologie, les comptes rendus d'imagerie, et les EFR. Si besoin, un complément d'information a été effectué par recherche dans le dossier médical papier, notamment concernant les données des EFR. Les dates des consultations pneumologiques étaient vérifiées de façon à obtenir des consultations à trois et six mois suivant l'hospitalisation pour infection COVID.

L'information au patient a été transmise :

- Au CHD : information de l'étude à postériori par un envoi de courrier informatif rédigé par nos soins.
- Au CHB : information délivrée au préalable de l'hospitalisation par le livret d'accueil.

4. Variables recueillies

Les données ont été recueillies après lecture des dossiers médicaux informatisés du CHD et CHB. Elles sont divisées en plusieurs catégories :

- Les données démographiques : âge, sexe, lieu d'habitation
- Les comorbidités, divisées en plusieurs sous-catégories :
 - Facteurs de risque cardiovasculaire : HTA (hypertension artérielle), obésité, dyslipidémie, diabète, tabagisme actif
 - Antécédents pneumologiques : antécédents de pneumopathie infectieuse, de syndrome d'apnées du sommeil, de traumatisme thoracique, de bronchopneumopathie chronique obstructive, d'asthme, de dilatations des bronches, de plaques pleurales, de pneumopathie interstitielle diffuse, d'insuffisance respiratoire chronique, de cancer pulmonaire, d'oxygénothérapie longue durée.
 - Antécédents cardiologiques : fibrillation atriale, pacemaker, dysfonction sinusale, cardiopathie de tout type, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
 - Antécédents néoplasiques : tumeur solide ou hémopathie
 - Insuffisance rénale chronique
 - Antécédents endocrinologiques : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, pathologies surrénaliennes
 - Antécédents neurologiques : AVC, maladie de Parkinson ou autres syndromes parkinsoniens, neuropathie
- Les syndromes gériatriques ont été retrouvés via l'évaluation réalisée lors de l'hospitalisation :

- Troubles de la marche
- Troubles neurocognitifs, avec un score MMSE (Mini Mental State Examination) < 25/30 (annexe 2).
- Dénutrition protéino-énergétique définie via les critères de la HAS (Haute Autorité de Santé) :
 - IMC < 22 kg/m²
 - Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois ou ≥ 10 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie
 - Albumine < 30 g/l
- Polymédication définie par la prise de 5 traitements ou plus
- Indépendance fonctionnelle évaluée par l'ADL (Activities of Daily Living) (annexe 3)
- Le score de CHARLSON, qui est le score de comorbidités utilisé chez les personnes âgées (annexe 4). Plus celui-ci est élevé, plus le nombre de comorbidités est élevé.
- Données du scanner thoracique classées en fonction du pourcentage d'atteinte du parenchyme pulmonaire :
 - Absence de lésion
 - Sévérité minime < 10% d'atteinte du parenchyme pulmonaire
 - Modérée : 10 à 25% d'atteinte du parenchyme pulmonaire
 - Étendue : 25 à 50% d'atteinte du parenchyme pulmonaire
 - Sévère : 50 à 75% d'atteinte du parenchyme pulmonaire
- Données biologiques recueillies : CRP et gaz du sang.
- Type de ventilation reçu :
 - Oxygénothérapie nasale, masque moyenne concentration, masque haute concentration

- OHD (Oxygénothérapie Haut Débit)
- Type de ventilation : CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), VNI (Ventilation Non Invasive), intubation orotrachéale
- Lieu d'hospitalisation (médecine, et/ou réanimation)

Nous avons pu recueillir les données de la consultation pneumologique à 3 et 6 mois :

- Résultats des explorations fonctionnelles respiratoires objectivant :
 - EFR normale
 - Trouble ventilatoire obstructif (rapport de Tiffeneau diminué VEMS/CV < 75%)
 - Trouble ventilatoire restrictif (diminution de la CPT < 80%)
 - Trouble ventilatoire restrictif et de la diffusion (diminution de la CPT < 80% et de la DLCO < 70%)
 - Trouble de la diffusion seul (diminution isolée de la DLCO < 70%)
 - Trouble mixte (obstructif et restrictif)
- Images du scanner thoracique classées en 2 catégories, en comparaison au scanner de l'hospitalisation :
 - « Amélioration ». Ce terme regroupe une normalisation complète du scanner avec disparition des signes ou une amélioration avec nettoyage partiel des images scanographiques
 - « Séquelles ». Ce terme regroupe des images de :
 - Séquelles fibrosantes bilatérales prédominant en sous pleural
 - Bronchectasies
 - Réticulations sous pleurales, septales et non septales
 - Images de fibrose pulmonaire
 - Verre dépoli

- Symptômes résiduels respiratoires rapportés dans les comptes rendus de consultation pneumologique : dyspnée, toux.

5. Ethique

Cette recherche intitulée « Séquelles respiratoires de l'infection à sars cov2 chez les sujets âgés : SRI-COVID » entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé » (MR-004 modifiée).

Le Centre Hospitalier de Douai (CHD), responsable du traitement des données, a réalisé une déclaration de conformité de sa procédure de gestion des données au référentiel de méthodologie de référence MR-004 auprès de la CNIL avec pour référence 22222569 v 0.

Cette étude fera l'objet d'une inscription au registre des traitements de données du CHD conformément aux dispositions du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données).

6. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard, les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartile. La normalité des variables quantitatives a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La recherche des facteurs de risque d'EFR anormale à 3 mois a été réalisée par un modèle de régression logistique. Les facteurs significatifs en analyse univariée ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivarié. Les odds ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été rapportés comme taille d'effet.

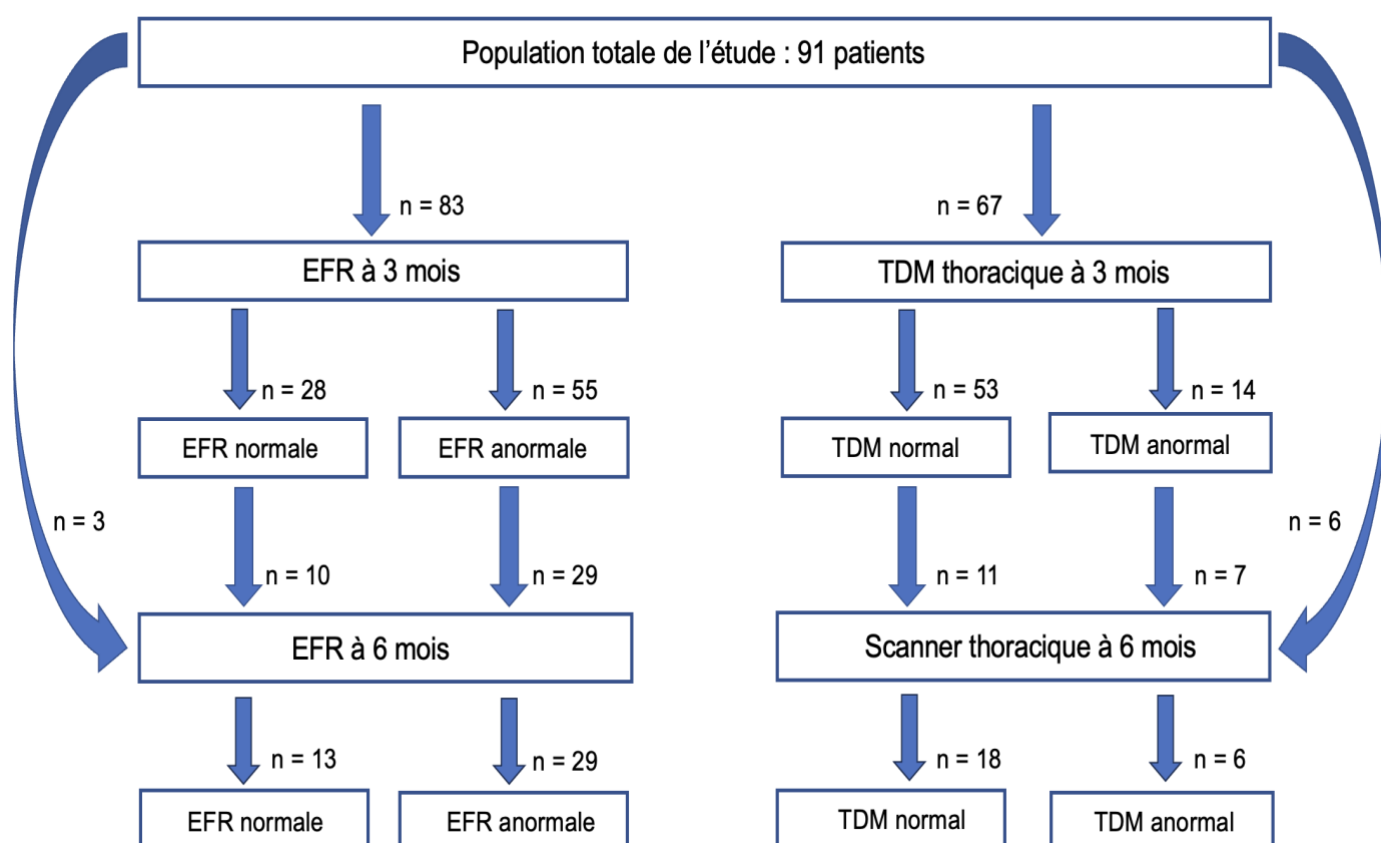
Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4) par l'Unité de Méthodologie, Biostatistique et Data Management du CHRU de Lille, dans le cadre de la collaboration avec le G2RC (Groupement Régional de Recherche Clinique).

III. Résultats

1. Description de la population

Figure 1 : Flow Chart



91 patients ont été inclus dans l'étude. Ils ont donc tous bénéficié d'une consultation pneumologique. Toutefois, cinq d'entre eux n'ont réalisé aucun examen paraclinique (ni EFR ni scanner thoracique) car ils ne présentaient pas de symptôme fonctionnel résiduel lors de la consultation de suivi à 3 mois.

Les scanners thoraciques sans lésion du parenchyme pulmonaire ou en amélioration ont été considérés « normal ».

Les caractéristiques des patients étudiés sont représentées par le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée (population totale, n = 91)

CARACTERISTIQUES	Population, N = 91
Âge *	
Âge	78,8 ± 5,5
Sexe **	
Homme	49 (53,9)
Femme	42 (46,2)
Comorbidités **	
FDR cardiovasculaires **	
HTA	63 (69,2)
Obésité	18 (19,8)
Dyslipidémie	34 (37,4)
Diabète	33 (36,3)
Tabagisme actif	5 (5,6)
Autres comorbidités **	
Cardiologiques	36 (39,6)
Respiratoires	43 (47,3)
Néoplasiques	24 (26,4)
Rénales	10 (11)
Endocrinologiques	17 (18,7)
Neurologiques	11 (12,1)
Syndromes gériatriques **	
Troubles de la marche	18 (21,9)
Troubles neurocognitifs	13 (16,9)
Dénutrition	32 (42,1)
Polymédication	47 (52,8)
Autonomie, ADL / 6 **	
0	1 (1,3)
2.5	1 (1,3)
4.5	4 (5,1)
5	8 (10,1)

6	65 (82,3)
Score de Charlson *	
Score de Charlson	5 ± 2
Lésions pulmonaires au scanner thoracique **	
Absence de lésion	11 (12)
Minime < 10%	12 (13)
Modérée 10-25%	21 (23)
Étendue 25-50%	29 (32)
Sévère 50-75%	18 (20)
Étendue des lésions au scanner	
Biologie *	
CRP	116,1 ± 90,5
PaO ₂	72 ± 17,4
PaCO ₂	35,2 ± 7,6
Ventilation **	
OHD	30 (33)
VNI	35 (38.5)
IOT	5 (5,5)
Lieu d'hospitalisation **	
Médecine	91 (100)
Réanimation	20 (22)

* moyenne±écart-type

** n (%)

La population étudiée a un âge moyen de 78,8 ans. Elle est composée quasiment d'autant d'hommes (53,9%) que de femmes. Les principales comorbidités représentées sont les facteurs de risque cardiovasculaire (l'hypertension artérielle (63,9%), la dyslipidémie (37,4%), le diabète (36,3%)), les antécédents cardiologiques (39,6%), et les antécédents respiratoires (47,3%).

Concernant les syndromes gériatriques, 16,9% sont atteints de troubles neurocognitifs, 42,1% présentent une dénutrition protéino-énergétique modérée ou sévère, et 52,8% déclarent une polymédication. Ce sont principalement des patients indépendants

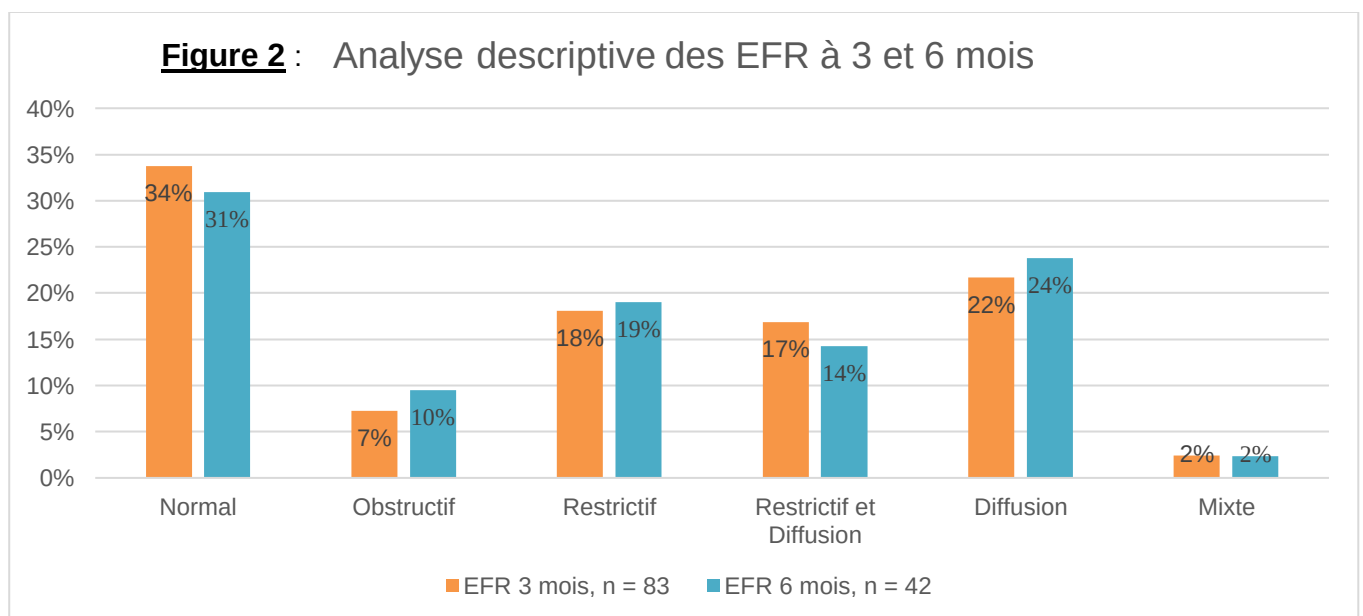
sur le plan fonctionnel avec un ADL à 6/6 dans 82,3% des cas, et un score moyen de Charlson qui est relativement faible à 5.

Les patients présentent un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP moyenne à 116 mg/l. Plus de 50% des sujets âgés présentent une atteinte initiale au scanner thoracique étendue ou sévère, soit à plus de 25% d'atteinte du parenchyme pulmonaire. Moins d'un quart sont hospitalisés en réanimation (22%). Un peu plus d'un tiers reçoivent de l'oxygénothérapie à haut débit (33%) et de la ventilation non invasive (38,5%).

2. Résultats des EFR à 3 et 6 mois de l'infection COVID

Parmi les 91 patients de l'étude, 83 d'entre eux ont bénéficié d'EFR à 3 mois et 42 à 6 mois. 39 patients ont pu réaliser des EFR à 3 mois ET six mois (cf [figure 1](#)).

a. Analyse descriptive des EFR à 3 mois et 6 mois



Les EFR sont normales dans plus d'un tiers des cas à 3 et 6 mois.

Les principaux troubles observés à 3 et 6 mois sont : le trouble de la diffusion seul (respectivement 22% et 24%), le trouble ventilatoire restrictif (18% puis 19%), ou les deux associés (17% puis 14%).

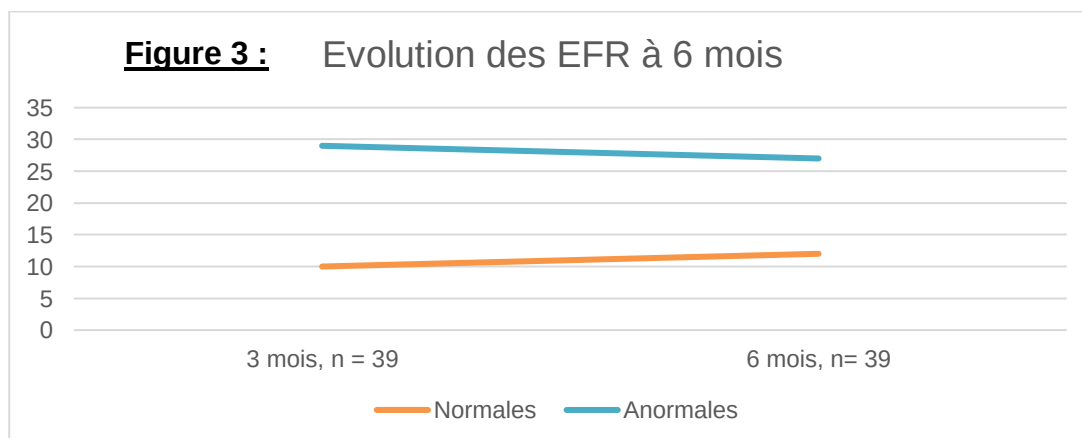
b. Variables des EFR à 3 et 6 mois

Tableau 2 : Variables des EFR à 3 et 6 mois (M±DS)

Variables	3 mois, n = 83	6 mois, n= 42
VEMS (en L)	1,89 ± 0,7	1,84 ± 0,6
Tiffeneau (en %)	76 ± 2	78±1,2
CV (en L)	2,28 ± 0,9	2,17 ± 0,8
CPT (en %)	79 ± 2	76 ± 2
DLCO (en %)	57 ± 2	75 ± 2

La moyenne des VEMS, CV, et CPT reste quasiment stable. En revanche la DLCO s'améliore sur les 6 mois, elle passe de 57% à 3 mois à 75% à 6 mois.

c. Comparaison des EFR entre 3 mois et 6 mois



Quelques EFR se sont normalisées sur les 6 mois.

A 3 mois parmi les 39 patients, 10 ont des EFR normales et 29 ont des EFR anormales.

A 6 mois parmi les 39 patients, 12 ont des EFR normales et 27 ont des EFR anormales.

7 EFR sont restées normales sur les 6 mois, 5 EFR se sont normalisées, et 3 EFR normales sont devenus anormales.

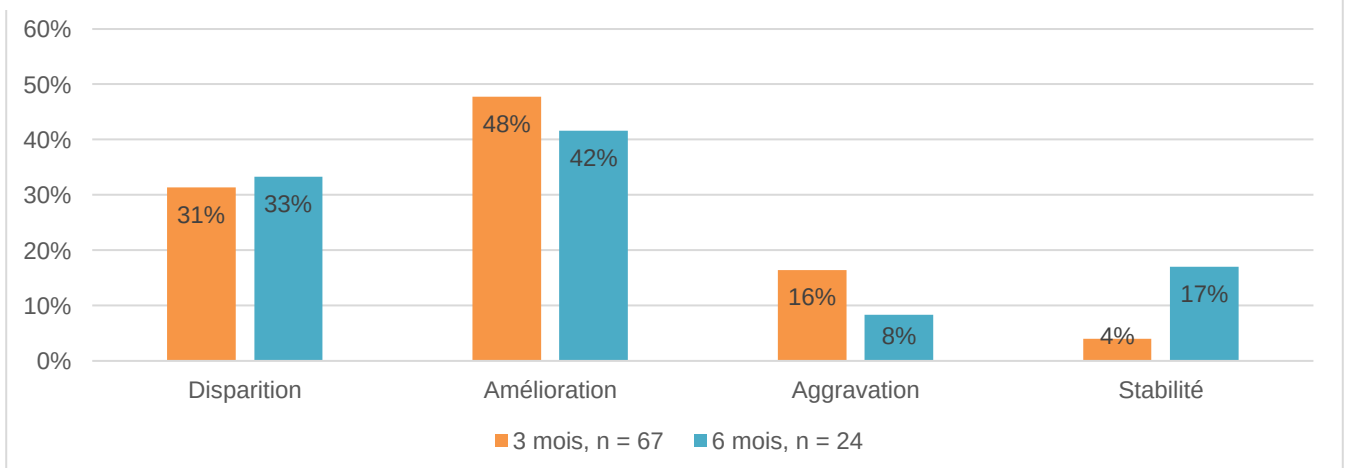
3. Images scanographiques à 3 et 6 mois de l'infection COVID

Parmi les 91 patients étudiés, 67 ont réalisé un scanner thoracique à 3 mois, et 24 à 6 mois.

18 sujets ont pu réaliser un scanner thoracique à 3 mois ET six mois (cf [figure 1](#)).

a. Analyse descriptive des scanners thoraciques à 3 mois et 6 mois

Figure 4 : Analyse descriptive des scanners thoraciques à 3 et 6 mois

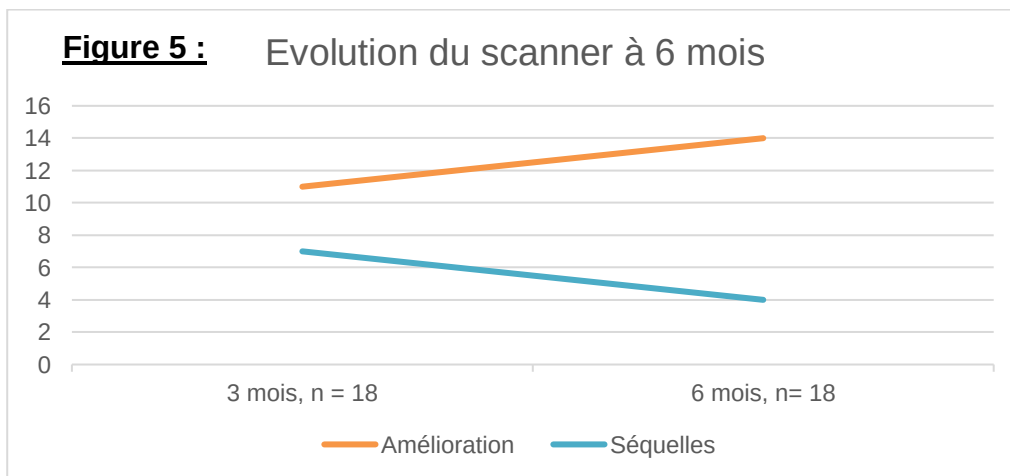


L'analyse descriptive des scanners thoraciques à 3 et 6 mois par rapport au scanner d'hospitalisation, objective :

- Une disparition des lésions pulmonaires chez un tiers des sujets à 3 et 6 mois
- Une amélioration des lésions pulmonaires chez presque la moitié des sujets à 3 mois, et chez 42% des sujets à 6 mois

- Une aggravation des lésions pulmonaires chez 16% des patient à 3 mois, et 8% à 6 mois
- Une stabilité des lésions pulmonaires chez 4% des patients à 3 mois contre 17% à 6 mois

b. Comparaison des scanners thoraciques entre 3 mois et 6 mois



Pour la comparaison des scanners thoraciques entre 3 et 6 mois, nous avons regroupé en deux groupes les scanners.

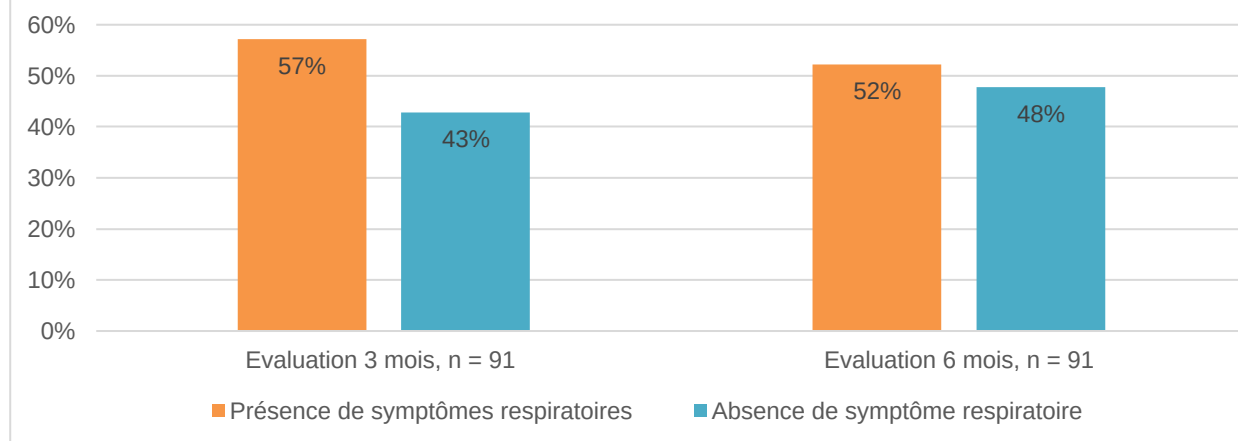
- « Amélioration » : disparition ou diminution des lésions COVID
- « Séquelles » : aggravation ou stabilité des lésions COVID

Le scanner thoracique a tendance à s'améliorer entre 3 et 6 mois post-COVID. Parmi les patients (n=18) qui ont bénéficié de scanners à 3 mois et 6 mois,

- A 3 mois, 7 ont des images séquellaires et 11 présentent une amélioration
- A 6 mois, 4 ont des images séquellaires et 14 présentent une amélioration
- 3 scanners avec des images séquellaires se sont améliorés à 6 mois

4. Symptômes respiratoires à 3 et 6 mois de l'infection COVID

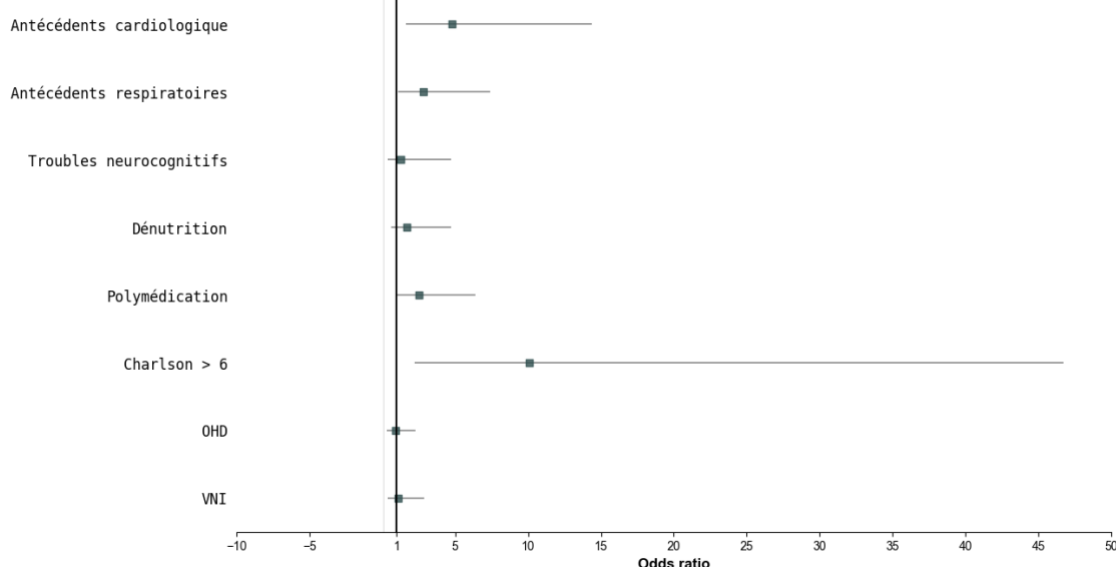
Figure 6 Analyse descriptive des symptômes respiratoires à 3 et 6 mois post COVID



Les symptômes respiratoires étaient le motif d'hospitalisation principal. Tous les sujets de l'étude présentaient une dyspnée et/ou une toux. Ces symptômes ont tendance à diminuer avec le temps. Ils sont présents chez 57% des patients à 3 mois et 52% des patients à 6 mois.

1. Facteurs de risque d'EFR anormale à 3 mois

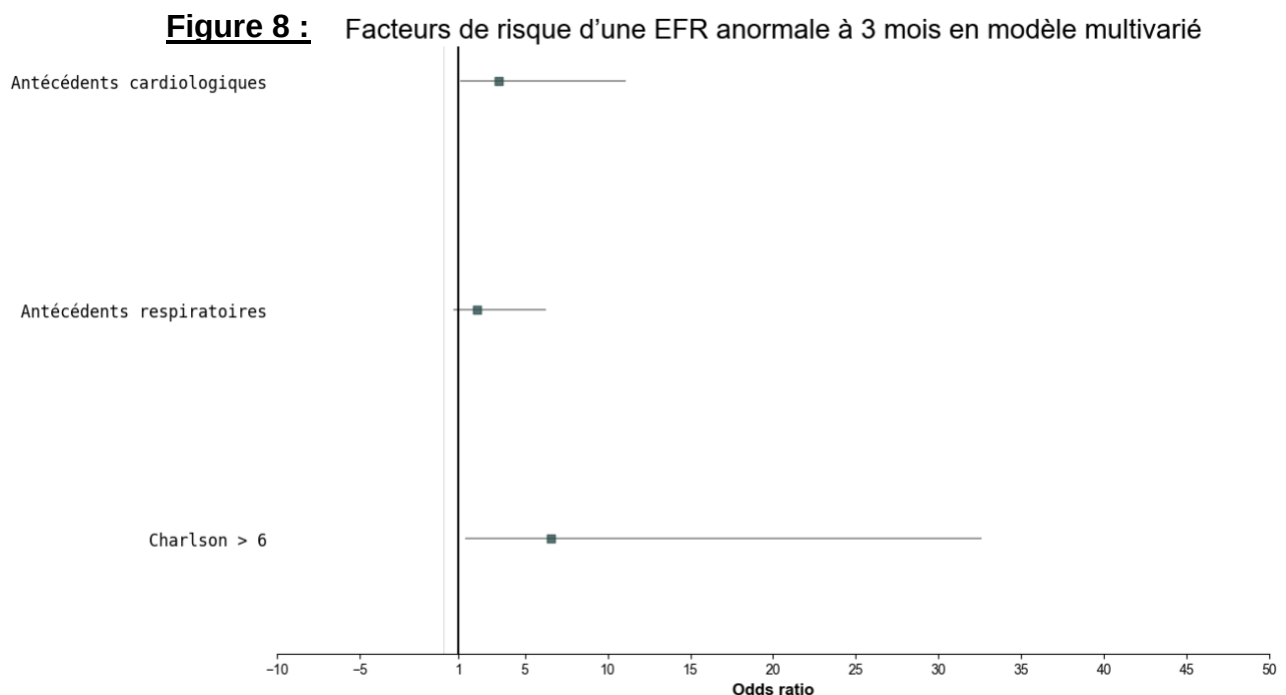
Figure 7 : Facteurs de risque d'une EFR anormale à 3 mois en modèle univarié



En analyse univariée, la présence d'antécédents cardiologiques, respiratoires et un score de CHARLSON supérieur à 6 étaient significativement associés à une EFR anormale (respectivement, OR=2,8 IC95% [1,1 – 7,4], OR=2,8, IC95% [1,1 – 7,4], OR=10,1, IC95% [2,2 – 46,7]).

Cependant, parmi les syndromes gériatriques (troubles neurocognitifs, dénutrition protéino-énergétique, polymédication), aucun d'entre eux n'est associé de manière significative avec des EFR anormales (respectivement, OR=1,3, IC95% [0,4 – 4,7] ; OR=1,7, IC95% [0,6 – 4,7] ; OR=2,5, IC95% [0,9 – 6,4]).

Tout comme pour les types de ventilation utilisés à la phase aiguë de l'infection COVID, aucune association significative n'est retrouvée (respectivement, OR=1,1, IC95% [0,4 – 2,9] ; OR=0,9, IC95% [0,3 – 2,3]).



En analyse multivariée (**ajustement sur les antécédents cardiologiques, respiratoires et score de CHARLSON**), les antécédents cardiologiques et le score de

CHARLSON à 6 sont significativement associés à des EFR anormales (respectivement, OR=3,4, IC95% [1,1 – 11,1], OR=6,6, IC95% [1,4 – 32,6]).

IV. Discussion

1. Synthèse des résultats

L'analyse descriptive retrouve un peu plus de deux tiers d'EFR anormales à 3 et à 6 mois. Les troubles majoritairement observés à 3 et 6 mois sont le trouble de la diffusion (22% et 24%) et le trouble ventilatoire restrictif (respectivement 18% et 19%). Cependant, les moyennes des variables des EFR objectivent une amélioration de la moyenne de la DLCO entre 3 et 6 mois (respectivement, 57% et 75%). La moyenne de la CPT reste stable (79% et 76%). Les troubles de la diffusion seraient donc moins sévères à 6 mois.

Sur le plan radiologique, l'étude des scanners thoraciques à 3 et 6 mois objective une amélioration globale des images scanographiques avec une disparition totale des lésions pulmonaires chez un tiers des sujets de l'étude (respectivement, 31 et 33%) et une amélioration chez presque la moitié des sujets de l'étude (48% à 3 mois et 42% à 6 mois). L'aggravation des lésions pulmonaires est d'autant plus présente à 3 qu'à 6 mois (respectivement, 16% et 8%). En revanche, le pourcentage de sujets présentant une stabilité des lésions pulmonaires augmente entre 3 et 6 mois (4 puis 17%). Au total, l'évaluation radiologique des lésions pulmonaires retrouve une amélioration ou une stabilité. Dans notre étude, un scanner thoracique serait donc plus pertinent à 6 mois qu'à 3 mois pour évaluer les lésions au cours du temps et permettre d'avoir un recul plus important sur les séquelles radiologiques.

Concernant l'évolution des symptômes respiratoires post infection SARS-CoV-2 à 3 et 6 mois, il existe une diminution des symptômes résiduels au cours du suivi.

Les antécédents cardiologiques et respiratoires augmentent quasiment trois fois plus le risque d'obtenir une EFR anormale et le score de CHARLSON supérieur à six, augmente six fois plus le risque d'obtenir d'une EFR anormale.

Notre étude n'a montré aucun lien entre la sévérité de l'infection COVID (avoir bénéficié de VNI ou d'OHD) et le risque d'obtenir une EFR anormale. De même avec les syndromes gériatriques (troubles neurocognitifs, dénutrition protéino-énergétique, polymédication), aucune association significative ne peut être conclue.

2. Cohérence des résultats

a. Population

Aucun groupe d'âge n'est protégé par l'infection à SARS-CoV-2. Cependant les personnes âgées sont plus vulnérables par leurs nombreuses comorbidités, et syndromes gériatriques tels que la perte d'indépendance fonctionnelle, la dénutrition, les troubles neurocognitifs, entraînant une fragilité physique et/ou cognitive et diminuant leurs réserves fonctionnelles. Elles sont donc plus enclines à présenter des formes graves d'infection COVID. (22)

Plus d'un tiers de nos sujets ont bénéficié d'une OHD et/ou de VNI et plus de la moitié présentaient une atteinte au scanner thoracique étendue (plus de 25% du parenchyme pulmonaire). Dans notre étude, la plupart présentaient des comorbidités respiratoires et cardiologiques (respectivement, 47,3% et 39,6%). Cependant, notre population présentait peu de syndromes gériatriques : plus des trois quart avaient un ADL à 6/6, moins d'un quart

des troubles de la marche, et moins d'un cinquième des troubles neurocognitifs. De plus, aucune association significative entre syndrome gériatrique et EFR anormale n'a pu être retrouvée.

Or, l'étude canadienne du *Journal of Infectious Diseases* retrouve une association significative entre la fragilité et la probabilité de guérison après une infection à *influenza* ou une maladie respiratoire aiguë (23). Effectivement, les auteurs expliquent que plus les patients sont fragiles et plus le risque de séquelles est important. Ils définissent les séquelles comme une « chance de guérison plus faible », c'est un dire un taux de décès plus élevé, un déclin fonctionnel plus important ou une altération de la qualité de vie.

Il serait donc intéressant de réaliser une étude avec des sujets présentant un nombre de syndromes gériatriques plus élevé pour évaluer l'impact de ces derniers sur les séquelles respiratoires du COVID.

b. Algorithme de suivi

F. Schlemmer *et al* ont élaboré une approche pragmatique pour le suivi des patients post-COVID en recommandant un suivi clinique et paraclinique à 3 mois (examen clinique, scanner thoracique, EFR, test de marche, questionnaire de qualité de vie), puis à 6 et 12 mois en fonction des résultats des examens des 3 mois (24). Les patients étaient revus à 6 mois s'ils présentaient un des trois critères : symptômes persistants, et/ou DLCO < 70% ou CPT < 80%, et/ou séquelles pulmonaires radiologiques.

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié de la consultation de suivi à 3 mois mais 5 d'entre eux n'ont eu aucun examen paraclinique devant l'absence de symptôme. Parmi les 91 sujets, 3 n'ont pas eu d'EFR à 3 mois mais les ont eu à 6 mois, car le rendez-vous des 3 mois a été manqué et reprogrammé à 6 mois. Au même titre que pour les scanners thoraciques qui n'ont pas été réalisés pour tous les patients.

Le suivi a ensuite été reprogrammé à 6 mois en fonction des résultats de la consultation de 3 mois. Et les critères de consultation à 6 mois sont similaires à ceux de l'étude française (24) : symptômes résiduels, anomalies des EFR et/ou du scanner. Cependant certains patients qui avaient pourtant les critères pour être reconvoqués n'ont pas eu cette consultation pour des raisons multiples (dont le décès, l'isolement social ne permettant pas de se rendre à la consultation, les troubles neurocognitifs ne permettant pas de réaliser les examens paracliniques). En effet, les dates de suivi ont essayé d'être respectées au mieux, mais, avec une population âgée et/ou gériatrique présentant de nombreuses comorbidités dont des troubles neurocognitifs altérant la compréhension et une perte d'indépendance fonctionnelle, l'observance fut plus compliquée que pour une étude en population générale.

De plus, le choix du clinicien a également joué dans la décision de poursuivre le suivi ou non à 6 mois.

c. Symptômes résiduels

Notre étude retrouvait comme principales séquelles respiratoires aux EFR à 3 ou 6 mois : un trouble de la diffusion avec une DLCO altérée, associé ou non à un trouble ventilatoire restrictif. Des symptômes respiratoires pouvaient persister. En revanche les images scanographiques s'amélioraient au cours du suivi. Ces résultats concordent avec les résultats de la littérature à trois mois (25) (26) (27) (28) (29), quatre mois (30) ou six mois (20).

Cette altération de la DLCO pourrait être en lien avec une destruction alvéolaire définitive (17).

Une cohorte monocentrique de patients sévèrement atteints de l'infection à SARS-CoV-2, réalisée à Bruxelles, retrouve des éléments similaires à notre étude (avec un âge

médian des patients de 60 ans). Un suivi à trois mois a pu démontrer une altération de la DLCO avec $DLCO < 60\%$ dans 47% des cas, une persistance des symptômes respiratoires à type de dyspnée et de toux (45% des patients de l'étude), une diminution de l'étendue des lésions scanographiques estimée à 17% (31).

La DLCO est altérée chez 42% des patients de l'étude de Bram van den Borst *et al.*, et chez 91% de ces patients il existe des images résiduelles au scanner de l'infection COVID (21).

Ces résultats concordent avec l'article de K. Martini *et al.* (32).

Sur le plan des séquelles cliniques, une étude romaine met en évidence que 87,4% des patients présentent au moins un symptôme persistant, en particulier la dyspnée ou la fatigue (33). L'étude longitudinale à Wuhan ne retrouve que 39% des patients de la population étudiée présentant un ou plusieurs symptômes respiratoires à trois mois (34). Il existerait un lien entre dyspnée et altération de la fonction respiratoire (les patients présentant une dyspnée auraient tendance à avoir une DLCO plus altérée, des troubles ventilatoires restrictifs plus importants, et une désaturation à l'effort plus importante) (35).

Concernant les séquelles radiologiques, l'étude multicentrique rétrospective chinoise retrouve à trois mois, des images scanographiques persistantes, pour environ la moitié des patients (36). Ces lésions sont majoritairement des lésions en verre dépoli consolidées de distribution sous-pleurale.

d. Sévérité de la pathologie

Les patients de notre étude qui ont bénéficié de support ventilatoire non invasif (VNI, OHD), et qui ont donc présenté une infection sévère, n'ont pas présenté plus de séquelles respiratoires. Effectivement, les analyses ne retrouvent pas d'association significative entre l'utilisation de VNI ou d'OHD et le fait d'avoir une EFR anormale.

Cependant, l'étude observationnelle nationale prospective suisse de *The European Respiratory Journal* met au premier plan que le niveau de gravité de l'infection COVID engendrerait plus d'altération des fonctions pulmonaires. CPT, CVF, VEMS, et la DLCO sont significativement plus faibles dans le groupe atteint sévèrement du COVID (DLCO $73,2 \pm 18,4$ % contre $95,3 \pm 20,3$ %) (37). L'étude italienne corrobore le fait que la sévérité du SDRA semble être associé à une altération des paramètres des EFR (réduction de la DLCO principalement) (38). Pareillement pour l'étude française publiée dans *La Revue des Maladies Respiratoires* qui retrouve plus des séquelles cliniques et radiologiques chez les patients ayant présenté des formes sévères ou critiques de COVID (24).

Des facteurs extrinsèques à la pathologie virale pourraient modifier la gravité de l'infection. La vaccination anti-COVID est le principal traitement préventif de l'infection COVID, le but étant de diminuer le niveau de sévérité. Cependant, nous n'avons pas pu étudier le lien entre vaccination, niveau de gravité, et EFR anormale. Car notre étude a été réalisée sur la période 2020-2021, et la vaccination anti-COVID n'était pas encore disponible.

En comparaison avec l'infection grippale, Caitlin Lee *et al.* retrouvent un lien entre fragilité et séquelles post-infection chez les patients non vaccinés (23). Ce résultat corrobore avec les études indiquant que la vaccination antigrippale pourrait prévenir les complications graves (39) (40). Il pourrait donc être intéressant de comparer les sujets vaccinés et non

vaccinés pour évaluer si la vaccination permet de diminuer le niveau de sévérité et de séquelles respiratoires du COVID.

e. Évolution des séquelles

Les symptômes cliniques respiratoires, les anomalies des EFR et des scanners thoraciques ont tendance à s'améliorer chez nos patients. Toutefois, une étude sur une période plus longue pourrait être intéressante pour évaluer l'évolution des séquelles respiratoires sur plus long terme.

L'étude prospective chinoise a étudié ces dernières à trois, six, neuf, et douze mois (18). Elle objective une évolution favorable de la fonction respiratoire (amélioration de la DLCO et de la CVF), des symptômes de type dyspnée et des images scanographiques (78% présentent des images scanographiques séquellaires à trois mois de l'infection, 48% à six mois, 27% à neuf mois, 24% à douze mois).

L'étude prospective multicentrique française du suivi post-COVID retrouve des résultats similaires avec une tendance à l'amélioration sur une année, concernant la fonction respiratoire et les séquelles radiologiques (24).

Mengqi Liu *et al.* retrouvent chez 61% des patients une résolution complète des images radiologiques et une fibrose pulmonaire chez 29% des patients à sept mois. L'âge élevé et une infection sévère pourraient être plus susceptibles d'engendrer des lésions de fibrose pulmonaire (41).

L'équipe parisienne de pneumologie évoque également qu'une PID (Pneumopathie Interstitielle Diffuse) consécutive à la COVID-19 peut être une conséquence dans les premiers mois suivant l'infection, et serait résolutive dans la majorité des cas (15). Une deuxième étude française publiée dans *La Revue des Maladies Respiratoires* (19) confirme

que le pattern radiologique le plus fréquemment retrouvé sont les images en verre dépoli localisées en sous-pleural évoquant une pneumopathie organisée.

3. Forces et limites

La sélection de notre population âgée de plus de 70 ans est une des principales forces de notre étude. En effet, il n'existe pas d'article dans la littérature s'intéressant uniquement aux séquelles post-COVID du sujet âgé.

Un travail en pluridisciplinarité a pu être réalisé avec une évaluation gériatrique pendant l'hospitalisation dans les unités COVID, principalement au CHD. Nous avons donc ainsi pu connaître les syndromes gériatriques des patients et les intégrer dans nos analyses avec les résultats des EFR.

Le choix de réaliser une étude multicentrique sur deux centres dans les régions du Nord et du Pas-de-Calais, nous a permis d'acquérir un échantillon de patients plus important et donc d'observer des résultats concordants avec la littérature.

Plusieurs patients n'ont pas pu être inclus dans l'étude alors qu'ils auraient pu l'être. En effet, un certain nombre de patient âgé hospitalisés pour infection COVID n'ont pas pu être revus en raison des décès, de l'impossibilité de se rendre aux consultations ou de réaliser des EFR (troubles neurocognitifs majeurs, difficultés de compréhension des consignes). Ces facteurs rendent les études en population gériatrique plus difficilement réalisables, car ils engendrent de nombreuses données manquantes sur les variables des consultations (EFR, scanner thoracique, symptômes).

Le suivi est donc compliqué sur le long terme. Effectivement, dans notre étude, le nombre de patients s'amenuit à six mois. Ce qui rend une comparaison difficilement réalisable entre

trois et six mois. Des études sur un plus grand nombre de patients âgés seraient intéressantes pour évaluer les conséquences de cette infection COVID à plus long terme.

Le caractère rétrospectif de l'étude rend le nombre de données manquantes plus important. Une étude prospective pourrait permettre d'obtenir une surveillance plus rapprochée des patients et d'éviter des données manquantes.

La dernière limite à souligner est le manque de patients gériatriques représentés. Une prochaine étude avec une population plus gériatrique serait intéressante pour étudier un lien entre le niveau de fragilité et les séquelles respiratoires post-COVID.

V. Conclusion

L'infection COVID est une pathologie récente qui a bouleversé la structuration des hôpitaux dans le monde, du fait de son expression polymorphe, sa gravité, sa durée et ses différents symptômes. Cette pathologie touche davantage les populations âgées en raison de leur vulnérabilité, de leurs comorbidités et de leur dépendance fonctionnelle. Cette maladie entraîne donc un grand nombre d'hospitalisations et de formes graves dans cette population.

Notre étude est une des premières en France à s'intéresser aux séquelles respiratoires post-COVID à court terme chez les patients âgés de 70 ans et plus. Cette dernière met en lumière des troubles ventilatoires post-COVID. Les troubles de la diffusion et/ou les troubles ventilatoires restrictif sont ceux qui prédominent. De plus, la persistance de symptômes respiratoires à type de dyspnée ou de toux, et de lésions parenchymateuses au scanner thoracique sont également retrouvés dans la moitié des cas. Cependant, une évolution favorable des symptômes et des images radiologiques est observée à six mois.

Se pose alors la question de pouvoir améliorer ces séquelles respiratoires post-COVID. Une étude interventionnelle sur la question de la réhabilitation post-COVID pour corriger ces troubles ventilatoires serait intéressante. Chez nos populations gériatriques, la rééducation après un évènement aigu est un sujet phare concernant la prévention du déclin fonctionnel. La question de la réhabilitation post-COVID serait donc intéressante à envisager au regard du devenir de patients âgés et gériatriques présentant des séquelles respiratoires après une infection COVID. L'étude proposé par Kai Liu *et al.* a montré une amélioration des paramètres ventilatoires, du périmètre de marche au test de 6 minutes, et de la qualité de vie après 6 semaines de réhabilitation respiratoire (42).

VI. Bibliographie

1. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. oct 2021;21(125):297-303.
2. COVID 19 - Prise en charge et suivi du patient, recommandations du COREB [Internet]. Disponible sur: <https://www.coreb.infectiologie.com/fr/covid-19-prise-en-charge-et-suivi-du-patient-en-medecine-de-ville.html>
3. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 [Internet]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2022/01/Fiche-COVID19_V7.0_05012022.pdf
4. HAS Tests diagnostiques de l'infection COVID [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/fu_covid19_quel_test_faire_19_janvier.pdf
5. Recommandations de la Société Française de Radiologie pour les critères diagnostiques radiologique de l'infection à SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://ebulletin.radiologie.fr/actualit%C3%A9s-covid-19/compte-rendu-tdm-thoracique-iv-0>
6. Recommandations de la SPLF pour les pneumopathies aiguës communautaires [Internet]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_151_INFECTIIONS_RESPIR.pdf
7. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. Science. 11 mars 2022;375(6585):1122-7.
8. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19. Chest. juill 2021;160(1):187-98.
9. 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.
10. 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.
11. Shafiee A, Aghajanian S, Athar MMT, Gargari OK. Epstein–Barr virus and COVID-

19. J Med Virol. sept 2022;94(9):4040-2.
12. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry. mai 2021;8(5):416-27.
13. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. Thorax. nov 2020;75(11):1009-16.
14. Giacomelli C, Piccarducci R, Marchetti L, Romei C, Martini C. Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients. Biochem Pharmacol. nov 2021;193:114812.
15. Vasarmidi E, Ghanem M, Crestani B. Interstitial lung disease following coronavirus disease 2019. Curr Opin Pulm Med. sept 2022;28(5):399-406.
16. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol. 1 févr 2021;320(2):L257-65.
17. Laveneziana P, Sesé L, Gille T. Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors. Breathe. sept 2021;17(3):210065.
18. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. Lancet Respir Med. juill 2021;9(7):747-54.
19. Les séquelles respiratoires post-COVID. Rev Mal Respir Actual. oct 2022;14(2):328-33.
20. Milanese M, Anselmo M, Buscaglia S, Garra L, Goretti R, Parodi L, et al. COVID-19 6 months after hospital discharge: pulmonary function impairment and its heterogeneity. ERJ Open Res. juill 2021;7(3):00196-2021.
21. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis. 7 sept 2021;73(5):e1089-98.
22. CDC COVID-19 Response Team, CDC COVID-19 Response Team, Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 27 mars 2020;69(12):343-6.
23. Lees C, Godin J, McElhaney JE, McNeil SA, Loeb M, Hatchette TF, et al. Frailty

Hinders Recovery From Influenza and Acute Respiratory Illness in Older Adults. *J Infect Dis.* 6 juill 2020;222(3):428-37.

24. Schlemmer F, Valentin S, Boyer L, Guillaumot A, Chabot F, Dupin C, et al. Trajectoires de récupération respiratoire après une infection COVID-19 sévère (RE2COVERI) : résultats d'une étude pragmatique de suivi jusqu'à 1 an. *Rev Mal Respir Actual.* janv 2023;15(1):7-8.

25. Trinkmann F, Müller M, Reif A, Kahn N, Kreuter M, Trudzinski F, et al. Residual symptoms and lower lung function in patients recovering from SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* févr 2021;57(2):2003002.

26. Qin W, Chen S, Zhang Y, Dong F, Zhang Z, Hu B, et al. Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur Respir J.* juill 2021;58(1):2003677.

27. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J.* avr 2021;57(4):2003448.

28. Zhao Y miao, Shang Y min, Song W bin, Li Q quan, Xie H, Xu Q fu, 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.

29. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J Clin Med.* 16 déc 2021;10(24):5913.

30. Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Zhaoyun Y, Torres-Castro R. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 27 juill 2021;9(8):900.

31. 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.

32. Martini K, Larici AR, Revel MP, Ghaye B, Sverzellati N, Parkar AP, et al. COVID-19 pneumonia imaging follow-up: when and how? A proposition from ESTI and ESR. *Eur Radiol.* avr 2022;32(4):2639-49.

33. 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.

34. 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.
35. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol.* juin 2021;288:103644.
36. Zhao Y, Wang D, Mei N, Yin B, Li X, Zheng Y, et al. Longitudinal Radiological Findings in Patients With COVID-19 With Different Severities: From Onset to Long-Term Follow-Up After Discharge. *Front Med.* 21 sept 2021;8:711435.
37. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J.* avr 2021;57(4):2003690.
38. Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, Cosma P, Fugagnoli A, Rossi G, et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J.* sept 2021;58(3):2004015.
39. Castilla J, Godoy P, Domínguez Á, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Outpatient, Inpatient, and Severe Cases of Laboratory-Confirmed Influenza. *Clin Infect Dis.* 15 juill 2013;57(2):167-75.
40. Talbot HK, Griffin MR, Chen Q, Zhu Y, Williams JV, Edwards KM. Effectiveness of Seasonal Vaccine in Preventing Confirmed Influenza-Associated Hospitalizations in Community Dwelling Older Adults. *J Infect Dis.* 15 févr 2011;203(4):500-8.
41. Liu M, Lv F, Huang Y, Xiao K. Follow-Up Study of the Chest CT Characteristics of COVID-19 Survivors Seven Months After Recovery. *Front Med.* 1 mars 2021;8:636298.
42. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* mai 2020;39:101166.

VII. Annexes

Annexe 1 : Modèle d'interprétation de l'angioscanner thoracique pour les infections COVID, d'après la Société Française de Radiologie

TDM Thoracique IV+

INDICATION

Patient âgé de [<>] ans.
[<Aggravation clinique d'une pneumopathie infectieuse par SARS Cov2 (COVID-19).>]
[<Suspicion d'embolie pulmonaire.>]
[<Autre indication>].
Antécédents de [<>].

TECHNIQUE

Acquisition thoracique après injection de produit de contraste au temps artériel pulmonaire.
Bio-nettoyage du scanner à l'aide d'un détergent-désinfectant pour les surfaces au décours de la réalisation de l'examen selon les recommandations des services d'hygiène.
[<Agent de contraste>]
PDL : [<>] mGy.cm

RESULTATS

Anomalies cardio-vasculaires

- Examen conclusif : [< OUI NON >]
- Présence d'une embolie pulmonaire : [< OUI NON >]
- Topographie de l'EP : [<lobaire, segmentaire, sous-segmentaire>]
- Diamètre de l'AP : [<>] mm (N < 29)
- Rapport VD/VG [<>] [<Normal<1,1>]; avec VD [<>] mm, VG [<>] mm
- Épanchement pleural liquidien: [< NON >] [< Unilatéral/bilatéral> <faible/moyenne/grande abondance >]
- Épanchement péricardique : [< NON >]
- Anomalie cardiaque (dilatation oreillettes...) [< NON >]
- Anomalie vasculaire (athérome coronarien calcifié, dilatation de l'aorte thoracique ascendante...) [< NON >]

Anomalies pulmonaires en faveur d'une infection par le COVID-19 :

- Verre dépoli : [< OUI NON >]. Type : [< en plaque / nodulaire >]
- Crazy paving (réticulations au sein du verre dépoli) : [< OUI NON >]
- Condensations : [< OUI NON >]. Type : [< en bande / nodulaire >]
- Topographie lésionnelle globale :
 - *[< sous-pleurale / mixte / péri-bronchovasculaire >]
 - *[< unilatérale / bilatérale >]
 - *prédominance inférieure : [< OUI NON >]

Etendue des anomalies

Degré d'atteinte : [< absent (< 10%) / modéré (10-25%) / étendu (25-50%) / sévère (50-75%) / critique> 75% >]

Anomalies pulmonaires en faveur d'une autre infection :

- Micronodules centrolobulaires : [<NON >]
- Condensation systématisée : [<NON>]
- Sécrétions endobronchiques : [<NON>]
- Autre : [<NON>]

Par ailleurs :

- Anomalie du parenchyme pulmonaire sous-jacent (emphysème, PID...) : [< NON >]
- Anomalie de l'arbre trachéo-bronchique (trachée en lame de sabre, dilatation des bronches,...) : [< NON >]
- [<- Absence de masse ou de nodule pulmonaire suspect.>]
- Adénomégalie thoracique : [< NON >]

[<- Absence d'anomalie significative sur les coupes abdominales hautes.>]

[<- Absence de lésion osseuse significative.>]

CONCLUSION

Scanner [< très évocateur / compatible / non évocateur / normal >] de pneumopathie de type COVID-19 avec une atteinte : [< minime / modérée / étendue/ sévère /critique >] des anomalies.

Aggravation des lésions : [< OUI NON >]

[Absence/présence de diagnostic alternatif : pneumonie franche lobaire aigue, broncho-pneumonie bactérienne, œdème pulmonaire cardiogénique...]

Autre(s) anomalie(s) : [<Pneumopathie interstitielle fibrosante, tuberculose, emphysème...>]

Embolie pulmonaire : [< OUI NON >]

Topographie de l'EP : [< lobaire, segmentaire, sous-segmentaire >]

Signes de retentissement cardio-vasculaire (dilatation du VD) : [< OUI NON >]

[<NB : le scanner peut être négatif dans les 3 premiers jours suivant l'apparition des symptômes.>]

Annexe 2 : score MMSE

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

☐
☐
☐
☐
☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

☐
☐
☐
☐
☐

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

☐
☐
☐

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | ☐ |
| 15. | 86 | ☐ |
| 16. | 79 | ☐ |
| 17. | 72 | ☐ |
| 18. | 65 | ☐ |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

☐
☐
☐

Langage

/ 8

- | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------------|
| Montrer un crayon. | 22. Quel est le nom de cet objet ?* | ☐ |
| Montrer votre montre. | 23. Quel est le nom de cet objet ?** | ☐ |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** | | ☐ |

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

☐
☐
☐

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
28. « Faites ce qui est écrit ».

☐

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

☐

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

☐

Annexe 3 : Échelle d'indépendance fonctionnelle ADL

Tableau 110.1 Les 6 items des activités de la vie quotidienne (ADL).

1. Hygiène corporelle	
Indépendance	1
Aide partielle	0,5
Dépendance	0
2. Habillage	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5
Dépendant	0
3. Aller aux toilettes	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0,5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
4. Transfert	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0,5
Grabataire	0
5. Continence	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0,5
Incontinence urinaire ou fécale	0
6. Repas	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0,5
Dépendant	0
Total des points	
Meilleur score = 6. Score <3 = dépendance majeure ; score = 0 : dépendance totale pour toutes ces activités. Source : Katz S, et al. <i>Progress in the development of the index of ADL.</i> <i>Gerontologist.</i> 1970; 10 : 20-30.	

Annexe 4 : Score de comorbidités de Charlson

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

doi:10.1371/journal.pone.0154627.t003

AUTEUR(E) : Nom : Mulato

Prénom : Emma

Date de soutenance : vendredi 6 octobre 2023

Titre de la thèse : Séquelles respiratoires de l'infection à SARS CoV-2 chez le sujet âgé.

Thèse - Médecine - Lille - 2023

Cadre de classement : Gériatrie

DES + FST/option : DES de Gériatrie

Mots-clés : COVID-19, séquelles respiratoires, suivi, sujet âgé, EFR, scanner thoracique

Résumé :

Introduction : Depuis décembre 2019, le monde fait face à une crise sanitaire inédite causée par le coronavirus 2, avec des conséquences médicosociales dévastatrices. De nombreuses études se sont intéressées au COVID-long et aux séquelles respiratoires post-COVID en population générale. La population âgée a été la plus vulnérable lors de cette pandémie. Quelles sont les conséquences respiratoires post-covid chez le sujet âgé de 70 ans et plus ?

Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, longitudinale, rétrospective, multicentrique du 01/01/2020 au 31/12/2021. Nous avons inclus des patients âgés de 70 ans et plus, hospitalisés au centre hospitalier de Douai ou Boulogne-sur-Mer, ayant eu une infection à SARS-CoV-2, et une consultation pneumologique à 3 mois et/ou 6 mois (avec EFR et/ou scanner thoracique). Données recueillies par la lecture des dossiers médicaux informatisés et manuscrits.

Résultats : 91 patients ont été inclus. L'âge moyen était de $78,8 \pm 5,5$ ans. La population est composée d'autant de femmes que d'hommes (53,9%). 82,3% avaient un ADL à 6/6. 22% étaient hospitalisés en réanimation. 34% des EFR sont normales à 3 mois et 31% à 6 mois avec une tendance à l'amélioration. Les deux troubles majoritairement observés à 3 et 6 mois sont le trouble de la diffusion (respectivement, 22% et 24%), et le trouble ventilatoire restrictif (17% et 19%). Ils sont associés, à 3 mois dans 17% des cas et à 6 mois dans 14% des cas. Concernant le scanner thoracique, 31% présentent une disparition des lésions COVID à 3 mois et 33% à 6 mois. Il existe également une tendance à l'amélioration à 6 mois, tout comme pour les symptômes résiduels. Les antécédents cardiologiques, respiratoires, et un score de Charlson supérieur à 6 semblent associés à une augmentation du risque d'EFR anormales à 3 mois (respectivement, OR=2,8 IC95% [1,1 – 7,4], OR=2,8, IC95% [1,1 – 7,4], OR=10,1, IC95% [2,2 – 46,7]). Mais les syndromes gériatriques (troubles neurocognitifs, dénutrition, polymédication) ne semblent pas être associés à un surrisque d'EFR anormales à 3 mois (respectivement, OR=1,3, IC95% [0,4 – 4,7] ; OR=1,7, IC95% [0,6 – 4,7] ; OR=2,5, IC95% [0,9 – 6,4]).

Conclusion : Le trouble de diffusion et le trouble ventilatoire restrictif sont les principales séquelles respiratoires chez le sujet âgé de plus de 70 ans. Il existe une tendance à l'amélioration des EFR, des images scanographiques et des symptômes résiduels au cours des 6 mois. Ces résultats concordent avec les études réalisées en population générale. Les bénéfices de la réhabilitation respiratoire sur les séquelles respiratoires post-COVID pourraient être étudiés dans une étude interventionnelle.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs : Madame le Docteur Yaohua CHEN, Monsieur le Docteur Jean-Marc DEGREEF

Directrice de thèse : Madame le Docteur Florie TAVERNIER