

Affection Post Covid/ Covid-Long: Portrait Robot en fin 2022



Dr François GOEHRINGER

2^{ème} journée scientifique nationale sur le covid-long, Nancy

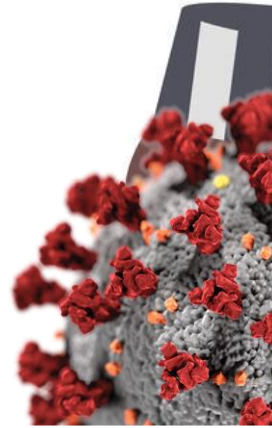
Jeudi 08 décembre 2022



Affection Post Covid

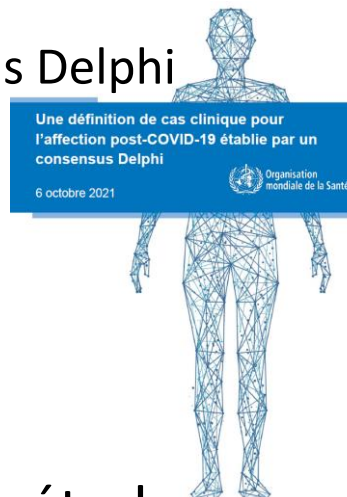
1. Quelle fréquence?
2. Quels symptômes?
3. Qui est Atteint/ Facteurs de risques?
4. Quelle Evolution dans le temps?

1. Quelle fréquence?



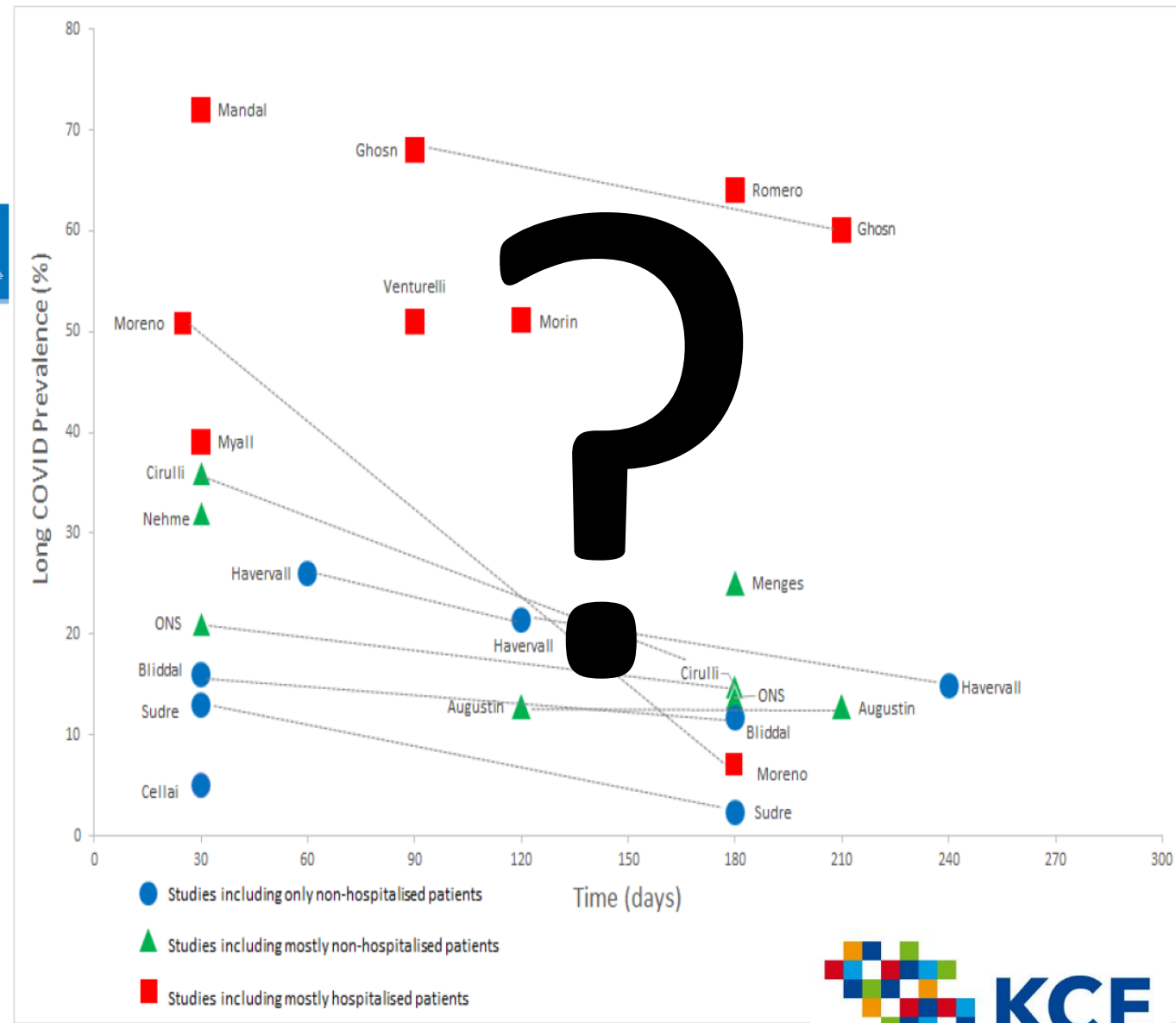
- Absence de signe pathognomonique
- Absence de biomarqueur sensible et spécifique

- Définition clinique, consensus Delphi
OMS 06/10/2021



- Prévalence variable dans les études selon méthodologie:

- Cohortes longitudinales vs. études transversales
- Définition (symptômes/durée d'évolution)
- Population d'intérêt
 - Ambulatoire vs. Hospitalisé
 - Population générale vs. professionnels de santé, militaires, adultes, enfants ...
- Sélection des patients
 - Consécutifs vs. appels participatifs



→ Les prévalences peuvent varier d'un facteur 30 selon les cas de figure !!!

Estimation en population générale des symptômes post-covid > 3 mois sur une période donnée



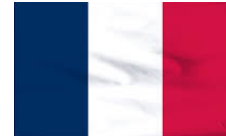
Office for
National Statistics

03/11/2022

2,8%

Enquête **03/09/2022-01/10/2022**, auprès de 226 223 répondants (âge >2 ans), symptômes déclarés

- 1,8 million de personnes déclarent des symptômes plus de 3 mois après l'infection
- 1,1 million > 1an
- 500 000 > 2 ans
- 333 000 très limités dans leurs activités
- 30% souche initiale, 12% Alpha, 19% Delta, 35% Omicron
- Fatigue 70%, Troubles de concentration 45%, Dyspnée 42%, Myalgies 42%
- > prévalence: femmes, 35-69 ans, milieux défavorisés, sans-emploi, comorbidité associée



21/07/2022

4%

Enquête **22/03/2022-08/04/2022**, auprès de 27 537 répondants (âge >18 ans), symptômes déclarés

- 2,06 million de personnes déclarent des symptômes plus de 3 mois après l'infection (30% des covid+)
- 1,5 million > 18 mois
- > prévalence: femmes, actifs, et Covid hospitalisés
- Plus de consommation de soins (MG, Radio, Cardio, ORL, interniste, pneumo, HGE, neuro, psy, infectio)

Photographie à un moment donnée

Tous symptômes pas forcément imputables

Importance de bras contrôle

Une étude Prospective populationnelle avec bras contrôle



Ballering et al. Lancet, Aout 2022

- Cohorte prospective en base populationnelle, nord des Pays-Bas: 76422 participants, questionnaires répétés 24 fois entre 31/03/2020 et Aout 2021 (période alpha ou antérieur). 23 symptômes, 4231 covid(+) et un bras contrôle apparié covid- de 6462 sujet
- Recul de **90 à 150 jours** suite à infection Covid
- **12,7%** présentaient des symptômes d'intensité modérée à sévère **imputables** parmi 10 en aggravation significative vs. contrôles (21,4% chez covid(+) - 8,7% dans bras contrôle)



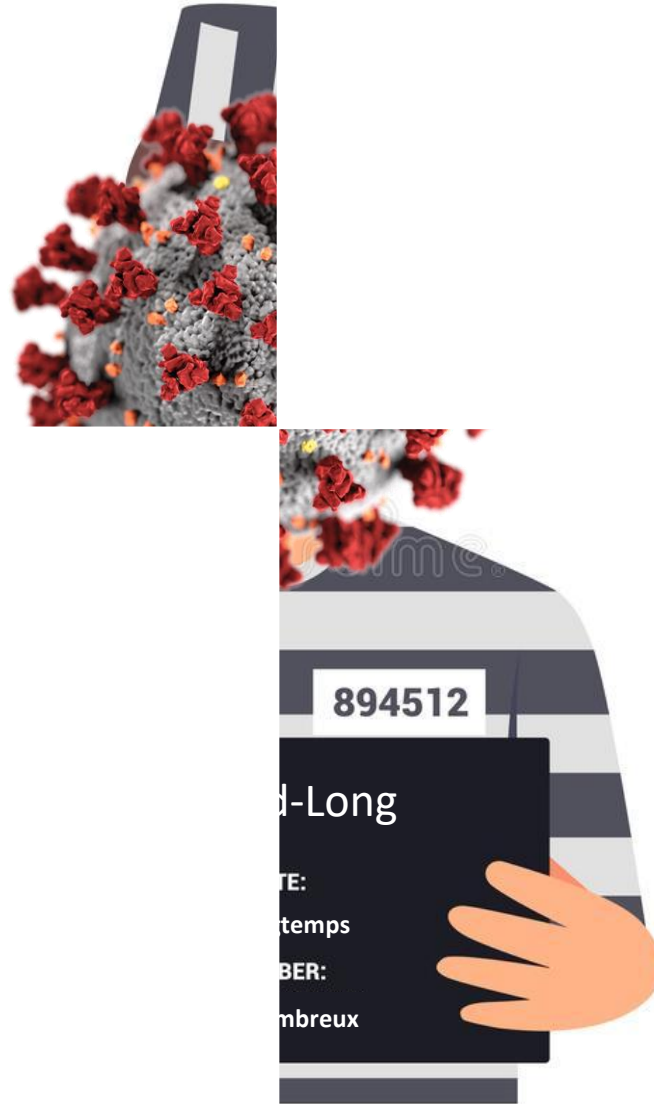


Données poolées en méta-analyse

- 10 cohortes participatives + 54 études publiées + 2 base de données de santés, **≈ 1,2 millions covid (+), 22 pays**
- Affection post covid définie comme présence à **3 mois** post infection **d'au moins un des 3 clusters** de symptômes
 - Fatigue persistante avec myalgies ou sautes d'humeurs
 - Troubles cognitifs (mémoire, concentration, brouillard cérébral)
 - Troubles respiratoires (dyspnée et toux persistante comme symptôme principal)
- 279 885 hospit/ 882 913 ambulatoires
- **Prévalence estimée 6,2% des Covids survivants**

| Location | Pandemic start | Symptomatic infections during 2020-2021 ^b (UI) | New cases of Long COVID during 2020 (UI) | New cases of Long COVID during 2021 (UI) |
|--------------------------|----------------|---|--|--|
| United States of America | January 2020 | 77,800,000 (62,000,000–92,300,000) | 1,020,000 (425,000–2,160,000) | 3,620,000 (1,480,000–7,490,000) |
| Southern Latin America | February 2020 | 11,600,000 (8,220,000–16,000,000) | 183,000 (70,600–393,000) | 533,000 (202,000–1,180,000) |
| Argentina | February 2020 | 8,290,000 (5,440,000–12,400,000) | 130,000 (48,900–286,000) | 388,000 (140,000–861,000) |
| Chile | February 2020 | 2,790,000 (2,040,000–3,640,000) | 52,100 (19,500–114,000) | 112,000 (42,200–243,000) |
| Uruguay | February 2020 | 520,000 (387,000–669,000) | 450 (142–1,060) | 33,100 (13,300–71,300) |
| Western Europe | December 2019 | 72,700,000 (58,100,000–87,400,000) | 898,000 (371,000–1,840,000) | 3,080,000 (1,280,000–6,310,000) |
| Andorra | February 2020 | 34,400 (23,800–45,700) | 564 (206–1,220) | 1,210 (457–2,860) |
| Austria | February 2020 | 1,530,000 (1,150,000–2,050,000) | 7,590 (3,030–16,600) | 67,000 (24,900–143,000) |
| Belgium | February 2020 | 3,050,000 (2,270,000–3,930,000) | 40,700 (16,400–88,800) | 108,000 (43,300–228,000) |
| Cyprus | February 2020 | 153,000 (117,000–202,000) | 292 (107–683) | 7,640 (3,110–16,000) |
| Denmark | February 2020 | 659,000 (500,000–859,000) | 6,140 (2,260–13,000) | 23,800 (9,610–48,800) |
| Finland | December 2019 | 420,000 (300,000–589,000) | 3,730 (1,500–7,900) | 13,600 (5,530–28,700) |
| France | February 2020 | 12,500,000 (8,970,000–17,800,000) | 175,000 (65,000–378,000) | 513,000 (203,000–1,090,000) |
| Germany | January 2020 | 10,900,000 (8,560,000–13,400,000) | 55,800 (23,200–114,000) | 424,000 (173,000–874,000) |
| Greece | February 2020 | 1,190,000 (918,000–1,460,000) | 3,110 (1,120–7,100) | 56,700 (22,700–120,000) |
| Iceland | February 2020 | 21,900 (16,800–27,800) | 292 (115–621) | 627 (256–1,310) |
| Ireland | February 2020 | 847,000 (597,000–1,250,000) | 9,480 (3,300–21,300) | 30,000 (11,300–65,800) |
| Israel | February 2020 | 1,540,000 (1,200,000–1,910,000) | 25,700 (10,400–53,800) | 67,200 (26,800–146,000) |
| Italy | January 2020 | 8,540,000 (6,620,000–10,800,000) | 107,000 (44,800–219,000) | 433,000 (180,000–907,000) |
| Luxembourg | February 2020 | 117,000 (89,000–148,000) | 1,180 (455–2,540) | 5,210 (2,070–11,000) |
| Malta | February 2020 | 47,800 (36,800–59,300) | 349 (149–743) | 2,720 (1,150–5,620) |
| Monaco | February 2020 | 6,150 (4,570–8,090) | 29 (13–62) | 268 (118–541) |
| Netherlands | February 2020 | 3,790,000 (2,860,000–5,330,000) | 42,000 (16,100–92,100) | 145,000 (57,400–302,000) |
| Norway | February 2020 | 486,000 (348,000–678,000) | 4,150 (1,570–9,260) | 16,300 (6,670–34,500) |
| Portugal | February 2020 | 1,670,000 (1,210,000–2,270,000) | 13,800 (5,230–30,700) | 94,100 (38,000–198,000) |

2. Quels symptômes?



Tous les symptômes post covid ne se valent pas!

La encore pour réponse fiable, il faut des données prospectives en population générale avec comparaison cas/témoin

Problème de définition de patients!

- Phase initiale:
 - Preuve paraclinique?
 - Tous n'ont pas accès à un diagnostic virologique
 - Sensibilité des test RT-PCR > Sérologie (surtout tardive)
 - Diagnostic clinique?
 - Il y a d'autres causes à un syndrome pseudo grippal, l'anosmie associée semble augmenter sensibilité...
- Phase post Covid:
 - Pas de biomarqueur

→ «Do what you can, with what you've got, where you are» (Théodore Roosevelt)





Cohorte en population générale CONSTANCES: 25 910 personnes avec sérologies (buvar) prélevées entre mai-nov 2020 questionnaire post covid entre dec 2020 et fev 2021 classés en 4 groupes selon diagnostic covid aigu clinique ECDC +/- et statut serologie SARS-CoV-2 +/-

| | Sero- N = 24888 | Sero+ N = 1022 | OR [95% CI] | p | aOR* [95% CI] | p |
|---|--------------------|-------------------|---------------------|---------|-------------------|---------|
| Number of persistent symptoms (med [IQR]) | 0 [0-2] | 0 [0-1] | - | - | - | - |
| At least one persistent symptom | 5926 (24.7%) | 318 (31.1%) | 1.33 [1.16-1.52] | <0.0001 | 1.04 [0.90-1.21] | 0.57 |
| Dysgeusia/anosmia | 101 (0.4%) | 65 (6.4%) | 16.67 [12.08-22.85] | <0.0001 | 8.98 [6.03-13.28] | <0.0001 |
| Cardiothoracic complaints | | | | | | |
| Cough | 178 (0.7%) | 14 (1.4%) | 1.93 [1.06-3.21] | 0.019 | 0.90 [0.46-1.64] | 0.76 |
| Dyspnea | 235 (0.9%) | 39 (3.8%) | 4.16 [2.91-5.8] | <0.0001 | 1.82 [1.20-2.68] | 0.004 |
| Thoracic pain | 172 (0.7%) | 21 (2.1%) | 3.01 [1.85-4.65] | <0.0001 | 1.27 [0.73-2.10] | 0.38 |
| Palpitations | 195 (0.8%) | 22 (2.2%) | 2.79 [1.74-4.25] | <0.0001 | 1.40 [0.82-2.30] | 0.20 |
| Pains | | | | | | |
| Backpain | 1531 (6.2%) | 63 (6.2%) | 1 [0.77-1.29] | 0.99 | 0.79 [0.59-1.04] | 0.11 |
| Arthralgia | 1790 (7.2%) | 65 (6.4%) | 0.88 [0.67-1.12] | 0.31 | 0.90 [0.67-1.18] | 0.45 |
| Myalgia | 834 (3.4%) | 40 (3.9%) | 1.17 [0.84-1.6] | 0.33 | 0.91 [0.62-1.30] | 0.61 |
| Headache | 356 (1.4%) | 28 (2.7%) | 1.94 [1.29-2.81] | 0.0008 | 1.01 [0.63-1.54] | 0.97 |
| Digestive complaints | | | | | | |
| Nausea | 56 (0.2%) | 3 (0.3%) | 1.31 [0.32-3.54] | 0.65 | 0.68 [0.16-1.95] | 0.53 |
| Diarrhoea | 155 (0.6%) | 8 (0.8%) | 1.26 [0.57-2.4] | 0.53 | 0.61 [0.26-1.27] | 0.22 |
| Constipation | 374 (1.5%) | 16 (1.6%) | 1.04 [0.6-1.67] | 0.87 | 0.78 [0.42-1.33] | 0.39 |
| Abdominal pain | 390 (1.6%) | 12 (1.2%) | 0.75 [0.4-1.27] | 0.32 | 0.42 [0.21-0.74] | 0.006 |
| Other complaints | | | | | | |
| Asthenia | 694 (2.8%) | 86 (8.4%) | 3.2 [2.52-4.02] | <0.0001 | 1.43 [1.08-1.86] | 0.01 |
| Cognitive complaints | 590 (2.4%) | 57 (5.6%) | 2.43 [1.82-3.19] | <0.0001 | 1.27 [0.91-1.74] | 0.15 |
| Fever | 23 (0.1%) | 2 (0.2%) | 2.12 [0.34-7.17] | 0.31 | 0.64 [0.09-2.72] | 0.60 |
| Cranial nerves abnormalities | 16 (0.1%) | 0 (0.0%) | - | - | - | - |
| Auditive disorders | 455 (1.8%) | 12 (1.2%) | 0.64 [0.34-1.08] | 0.13 | 0.66 [0.33-1.18] | 0.20 |
| Sensory disorders | 491 (2.0%) | 14 (1.4%) | 0.69 [0.39-1.13] | 0.17 | 0.62 [0.33-1.05] | 0.10 |
| Talk abnormalities | 54 (0.2%) | 4 (0.4%) | 1.81 [0.55-4.42] | 0.25 | 0.80 [0.18-2.48] | 0.73 |
| Dizziness | 160 (0.6%) | 13 (1.3%) | 1.99 [1.07-3.38] | 0.017 | 1.40 [0.69-2.60] | 0.31 |
| Vertigo | 13 (0.1%) | 0 (0.0%) | - | - | - | - |
| Sleep disorders | 2589 (10.4%) | 103 (10.1%) | 0.97 [0.78-1.18] | 0.74 | 0.83 [0.66-1.04] | 0.11 |
| Skin disorders | 607 (2.4%) | 17 (1.7%) | 0.68 [0.4-1.06] | 0.12 | 0.50 [0.28-0.82] | 0.01 |

Table 2: Persistent symptoms lasting more than 2 months according to serological results.

* aOR were adjusted for sex, age, educational level, comorbidities lasting more than 6 months and the number of symptoms declared during the first wave of the pandemic. OR odds-ratio; aOR: Adjusted odds-ratio; CI: confidence interval.

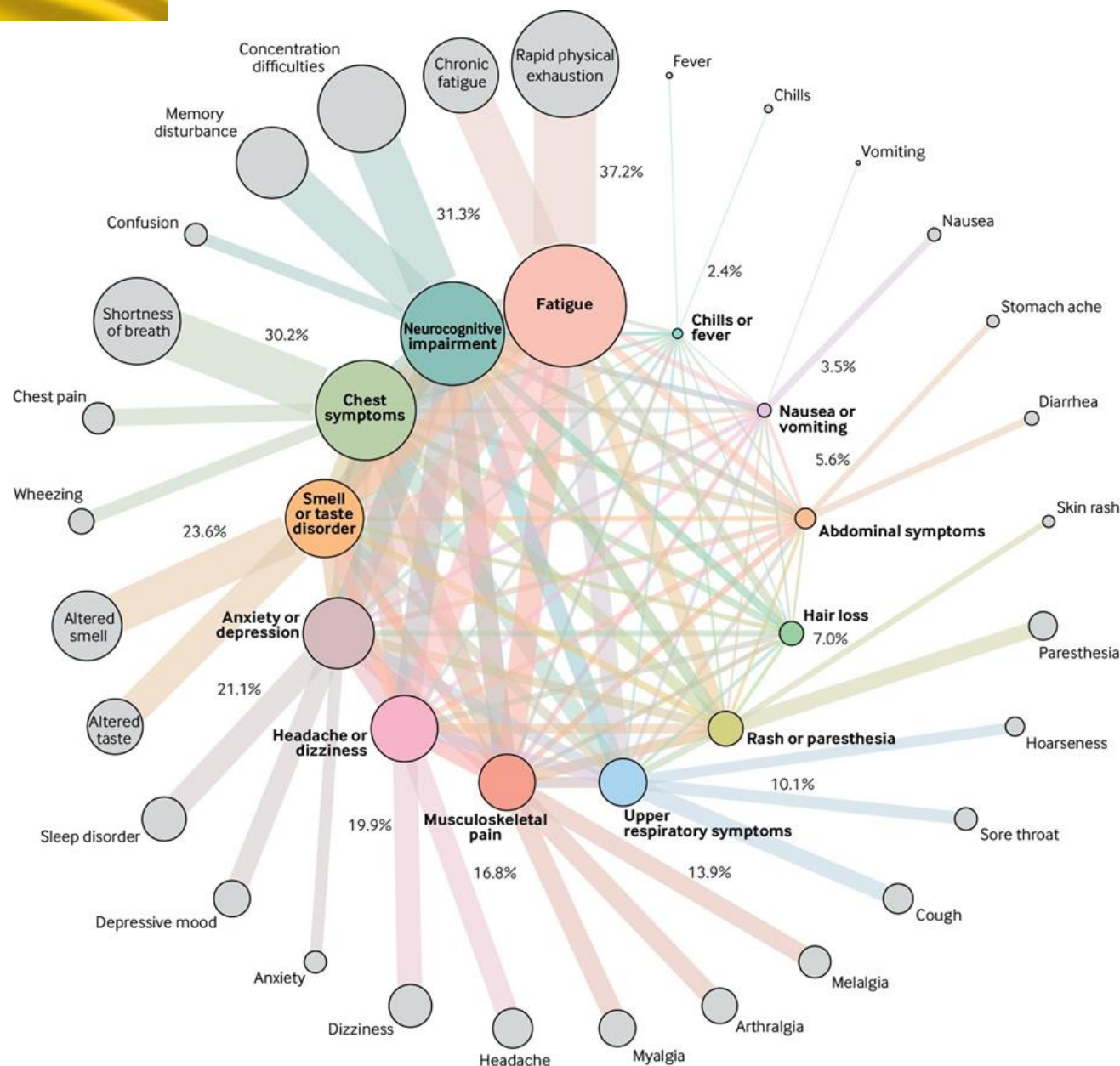
-Symptôme persistants fréquents en population générale, mais certains sont plus fréquents chez les sujets séropositifs (n'élimine pas possibilités de covid long chez séro (-) ou autre cause chez séro (+))

| | ECDC+/Sero- N=3534 | ECDC+/Sero+ N=494 | OR [95% CI] | p | aOR* [95% CI] | p |
|---------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|---------|-------------------|---------|
| At least one persistent symptom | 1364 (38.6%) | 213 (43.1%) | 1.21 [1-1.46] | 0.05 | 1.14 [0.91-1.42] | 0.25 |
| Dysgeusia/anosmia | 65 (1.8%) | 64 (13.0%) | 7.94 [5.54-11.39] | <0.0001 | 6.83 [4.47-10.42] | <0.0001 |
| Cardiothoracic complaints | | | | | | |
| Cough | 118 (3.3%) | 13 (2.63%) | 0.78 [0.42-1.35] | 0.41 | 0.70 [0.33-1.31] | 0.29 |
| Dyspnea | 134 (3.8%) | 35 (7.1%) | 1.93 [1.32-2.81] | 0.0008 | 1.69 [1.07-2.60] | 0.02 |
| Thoracic pain | 85 (2.4%) | 19 (3.9%) | 1.62 [0.95-2.63] | 0.06 | 1.15 [0.61-2.06] | 0.65 |
| Palpitations | 74 (2.1%) | 16 (3.2%) | 1.57 [0.87-2.64] | 0.11 | 1.23 [0.63-2.26] | 0.53 |
| Pains | | | | | | |
| Backpain | 356 (10.1%) | 38 (7.7%) | 0.74 [0.52-1.04] | 0.10 | 0.78 [0.52-1.15] | 0.22 |
| Arthralgia | 364 (10.3%) | 48 (9.7%) | 0.94 [0.68-1.27] | 0.69 | 1.02 [0.69-1.46] | 0.92 |
| Myalgia | 206 (5.8%) | 28 (5.7%) | 0.97 [0.63-1.43] | 0.89 | 0.82 [0.49-1.31] | 0.42 |
| Headache | 119 (3.37%) | 23 (4.66%) | 1.40 [0.87-2.17] | 0.15 | 1.11 [0.64-1.85] | 0.69 |
| Digestive complaints | | | | | | |
| Nausea | 17 (0.5%) | 0 (0.0%) | - | - | - | - |
| Diarrhoea | 51 (1.4%) | 6 (1.2%) | 0.84 [0.32-1.82] | 0.68 | 0.61 [0.21-1.48] | 0.31 |
| Constipation | 75 (2.1%) | 7 (1.4%) | 0.66 [0.28-1.35] | 0.30 | 0.38 [0.11-0.99] | 0.08 |
| Abdominal pain | 126 (3.6%) | 11 (2.2%) | 0.62 [0.31-1.10] | 0.13 | 0.51 [0.24-0.96] | 0.05 |
| Other complaints | | | | | | |
| Asthenia | 260 (7.4%) | 70 (14.2%) | 2.08 [1.56-2.74] | <0.0001 | 1.48 [1.05-2.07] | 0.02 |
| Cognitive complaints | 190 (5.4%) | 45 (9.1%) | 1.76 [1.24-2.45] | 0.0011 | 1.47 [0.98-2.16] | 0.06 |
| Fever | 17 (0.5%) | 2 (0.4%) | 0.84 [0.13-2.94] | 0.82 | 0.68 [0.10-2.84] | 0.64 |
| Cranial nerves abnormalities | 9 (0.3%) | 0 (0.0%) | - | - | - | - |
| Sensory disorders | 126 (3.6%) | 7 (1.4%) | 0.39 [0.16-0.78] | 0.02 | 0.40 [0.16-0.85] | 0.03 |
| Talk abnormalities | 22 (0.6%) | 4 (0.8%) | 1.30 [0.38-3.42] | 0.63 | 1.00 [0.21-3.41] | >0.99 |
| Auditive disorders | 107 (3.0%) | 9 (1.8%) | 0.59 [0.28-1.12] | 0.14 | 0.62 [0.25-1.32] | 0.26 |
| Dizziness | 45 (1.3%) | 10 (2.0%) | 1.60 [0.76-3.07] | 0.18 | 1.54 [0.65-3.35] | 0.30 |
| Vertigo | 7 (0.2%) | 0 (0.0%) | - | - | - | - |
| Sleep disorders | 556 (15.7%) | 56 (11.3%) | 0.68 [0.51-0.91] | 0.01 | 0.69 [0.49-0.95] | 0.02 |
| Skin disorders | 136 (3.9%) | 13 (2.6%) | 0.68 [0.36-1.16] | 0.18 | 0.61 [0.29-1.15] | 0.15 |

Table 3: Persistent symptoms lasting more than 2 months according to the presence of ECDC symptoms during the first wave of the pandemic and to the serological results.

* aOR were adjusted for sex, age, educational level, comorbidities, and the number of symptoms at the acute phase. OR odds-ratio; aOR: Adjusted odds-ratio; CI: confidence interval.

-Définition clinique de l'épisode initial insuffisante
-Dans population dans laquelle la probabilité que le covid soit la cause des symptômes persistants est la plus grande, ECDC (+)/séro (+), se dessine un « symptom core » Dysgueusie/anosmie; Dyspnée; Asthénie; Troubles cognitifs



- Cohorte à base populationnel EPILOC analyse de près de 12 000 sujets adultes de 18 à 65 ans (+) en RT-PCR SARS-CoV-2 entre 01/10/2020 et 01/04/2021 (alpha-delta), sur 50 457 éligible (taux de réponse **24%**), Lander Baden-Württemberg. Questionnaire Post-Covid 6 à 12 mois après infection, en moyenne 8,5 mois DS(1,6)
- Analyse statistique avec ajustements multiples: symptômes avant covid, caractéristiques des sujets, intensité des symptômes, impact sur qualité de vie...
- Age moyen 44 ans, **Femmes 58,8%**, <4% de prise en charge hospitalière
- 13 clusters de symptômes identifiés ainsi que leurs interactions entre eux
 - **Cluster fatigue** souvent associé à douleurs musculo-squelettiques, céphalée/vertige, anxiété/dépression, anosmie/dysgueusie
 - **Cluster neurocognitif** souvent associé à signes respiratoires hauts, douleurs musculo-squelettiques, Céphalée/Vertige, Anxiété/dépression, Anosmie/Dysgueusie
 - **Cluster thoracique** souvent associé à céphalées/vertiges, douleurs musculo-squelettiques, signes respiratoires hauts



Cohorte post hospitalière 4 hôpitaux de Moscou, 2649 sur 4765 éligibles (56%), inclus d'avril à juillet 2020
Suivi 6-8 mois

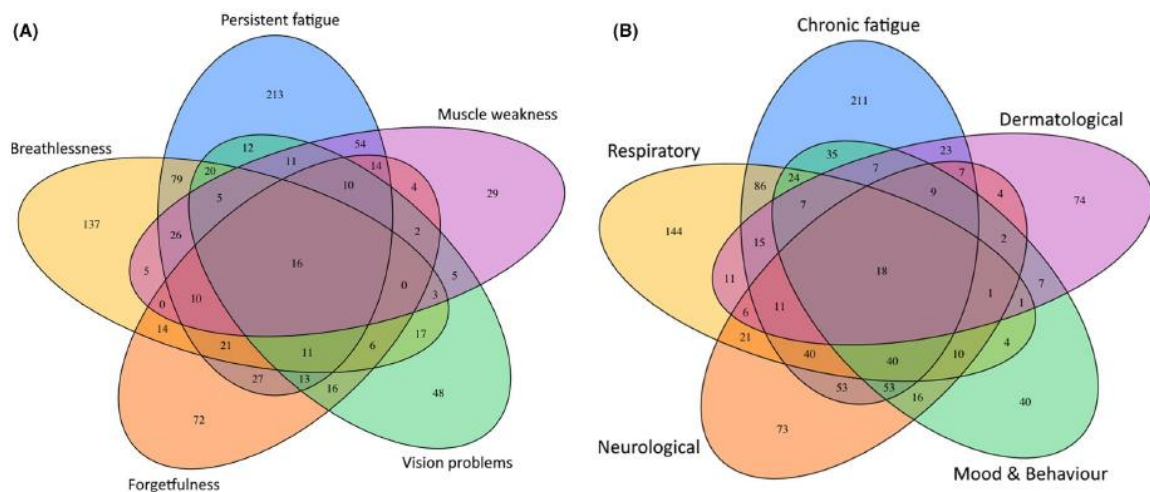
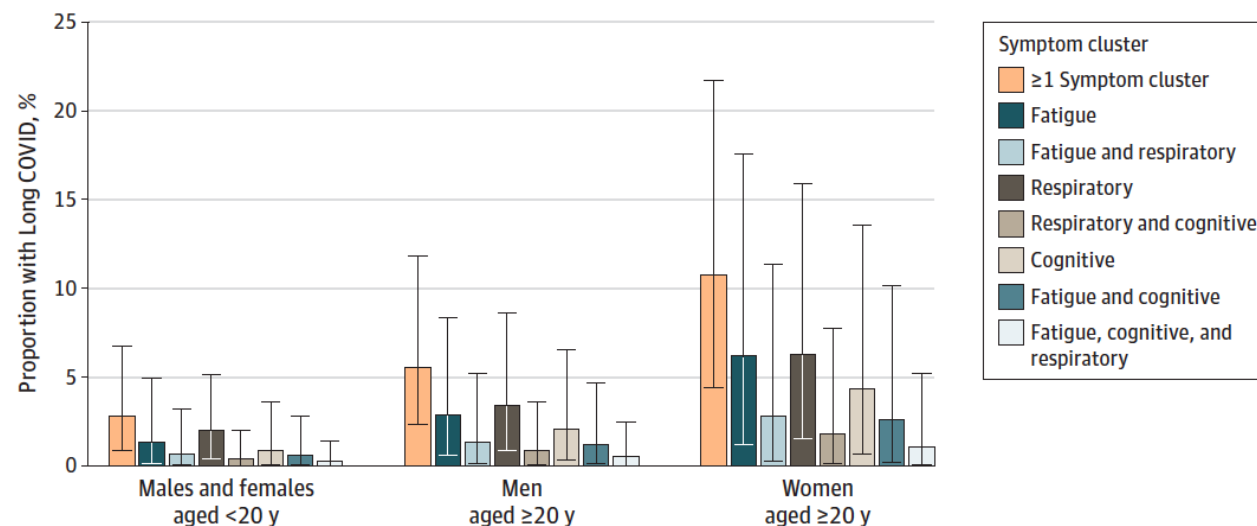


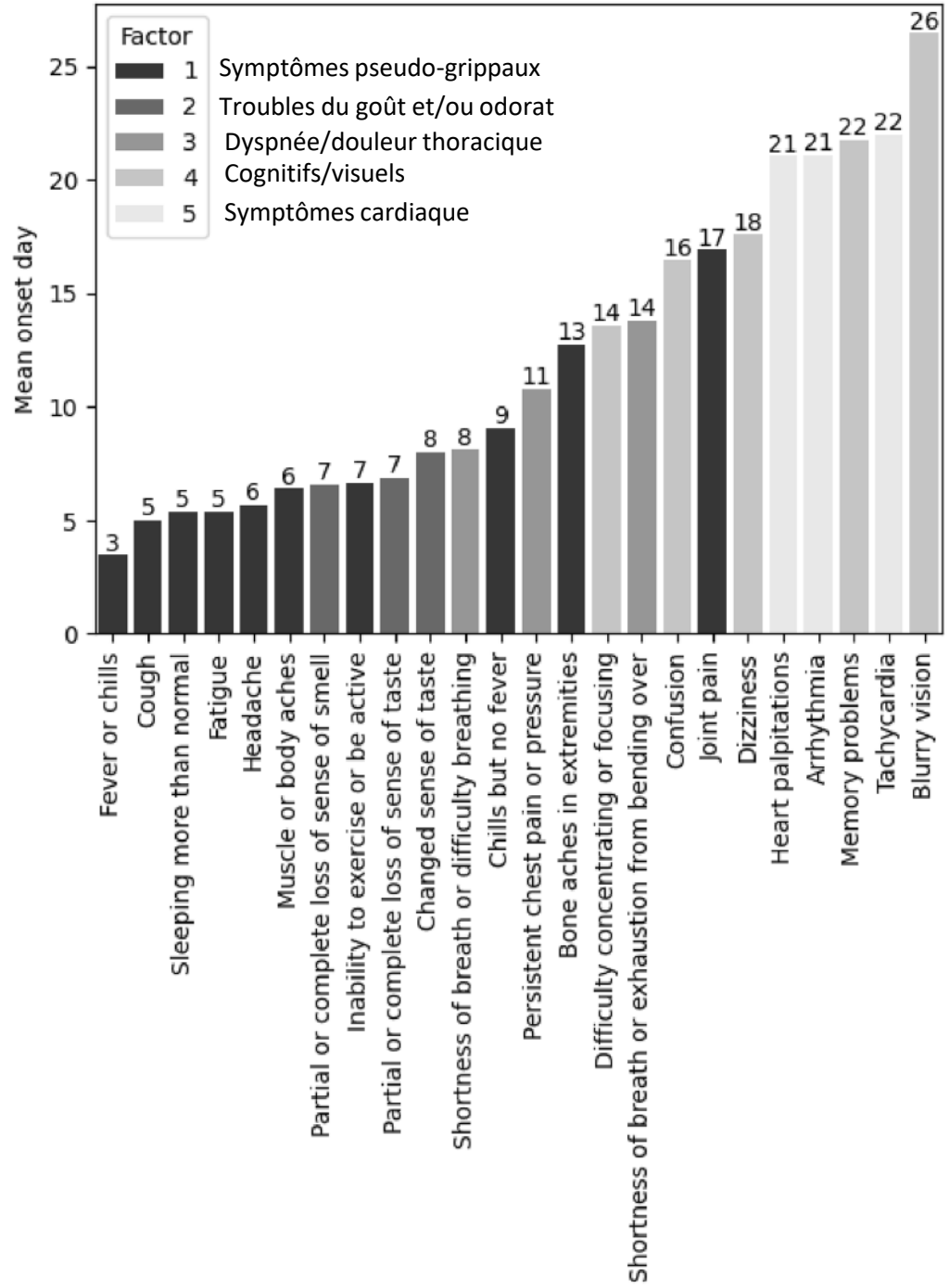
FIGURE 2 Venn plot presenting coexistence of (A) five most common persistent symptoms and (B) five most common categories of persistent symptoms at the time of the follow-up interview



Et en reprenant La méta-Analyse du JAMA...
On peut évaluer la prévalence de 3 clusters: Fatigue, respiratoire, cognitif selon l'âge et le sexe.

Figure 2. Proportion of Individuals Who Survived Symptomatic SARS-CoV-2 Infection and Who Experienced at Least 1 of the 3 Long COVID Symptom Clusters in 2020 and 2021





Chronologie des symptômes

Enquête transversale entre Aout 2020 et Février 2022, **5136** PACS avec covid ambulatoire répondant sur tous les USA.

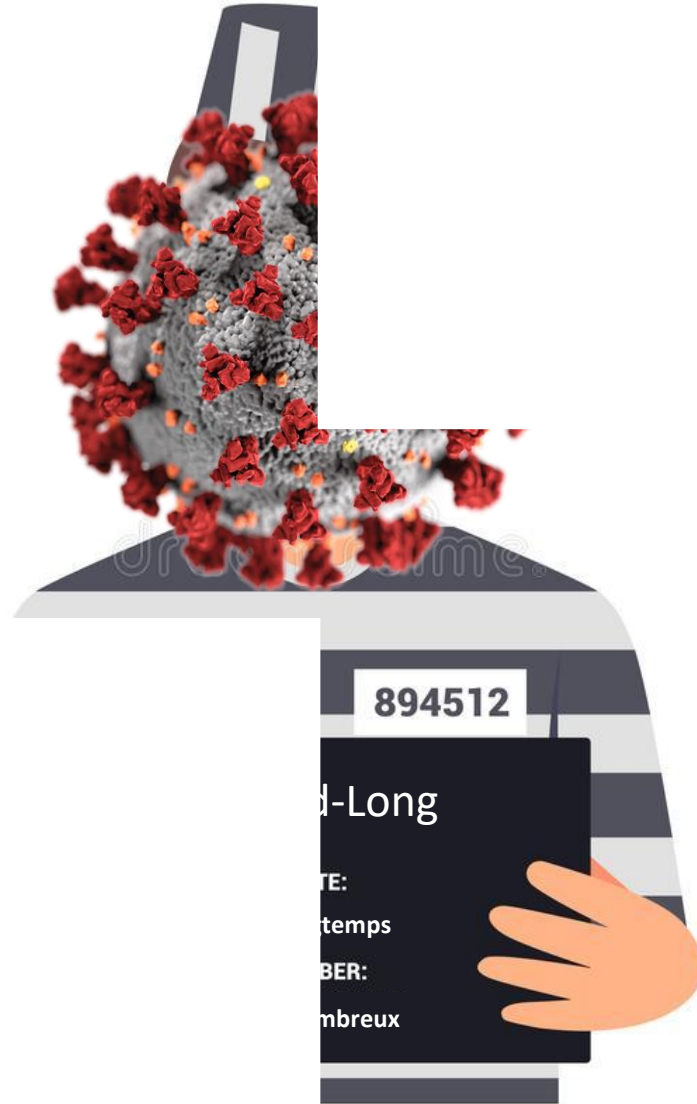
Repartis aléatoirement en deux échantillons:

- 2547 échantillon exploratoire
- 2589 échantillon de validation

Cinq clusters de symptômes retrouvés sur premier échantillon et validés sur deuxième

Les 3 premiers plus précoces que les 2 derniers:

3. Qui est Atteint/ Facteurs de risques?





Cohorte prospective à base populationnelle **82% des covids symptomatiques de la région de Bergen** entre le 28/02 et 04/04/2020: 274 ambulatoires, 65 hospitalisés, 10 réa, 51% de femme, 5% d'âge <15 ans

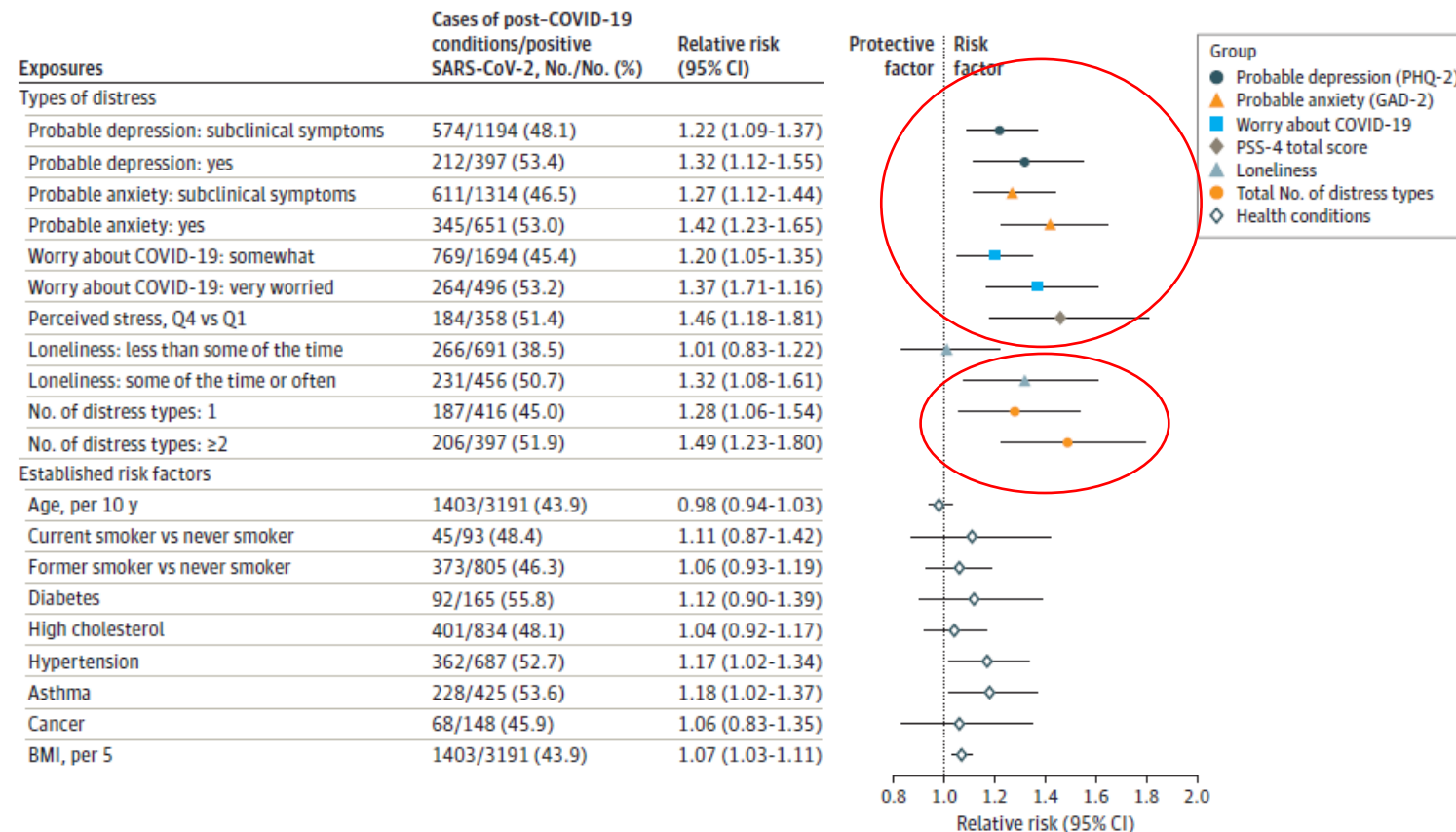
| | n (%) | Number of symptoms (0-13) ^a | | n (%) ^b | Fatigue score (0-33) ^b | |
|---|----------------|--|--------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| | | RR (CI) <i>P</i> ^c | aRR (CI) <i>P</i> ^d | | RR (CI) <i>P</i> ^c | aRR (CI) <i>P</i> ^d |
| | <i>N</i> = 312 | | | <i>N</i> = 293 | | |
| Female sex | 160 (51%) | 1.28 (0.95-1.73) 0.101 | 1.35 (1.01-1.81) <u>0.040</u> | 149 (51%) | 1.09 (1.01-1.16) 0.018 | 1.09 (1.02-1.16) <u>0.014</u> |
| Older age (by 10-year intervals) | | 1.18 (1.06-1.28) < 0.001 | 1.08 (0.98-1.19) 0.092 | | 1.03 (1.01-1.05) 0.002 | 1.00 (0.98-1.02) 0.924 |
| BMI | | 1.04 (1.01-1.08) 0.016 | 1.00 (0.97-1.04) 0.876 | | 1.01 (1.00-1.02) 0.048 | 1.00 (0.99-1.01) 0.715 |
| Comorbidity | | | | | | |
| Asthma/COPD | 38 (12%) | 2.00 (1.33-3.07) 0.001 | 1.57 (1.05-2.37) <u>0.031</u> | 37 (13%) | 1.22 (1.11-1.34) < 0.001 | 1.14 (1.03-1.25) <u>0.008</u> |
| Hypertension | 35 (11%) | 1.44 (0.93-2.30) 0.114 | | 34 (12%) | 1.13 (1.02-1.26) 0.017 | 1.01 (0.90-1.13) 0.902 |
| Chronic heart disease | 22 (7%) | 1.70 (1.01-3.02) 0.057 | 1.23 (0.71-2.18) 0.460 | 21 (7%) | 1.20 (1.06-1.35) 0.005 | 1.08 (0.94-1.23) 0.295 |
| Rheumatic disease | 20 (6%) | 1.35 (0.77-2.50) 0.321 | | 20 (7%) | 1.15 (1.01-1.30) 0.038 | 1.05 (0.92-1.18) 0.460 |
| Diabetes | 13 (4%) | 1.33 (0.67-2.87) 0.438 | | 13 (4%) | 1.14 (0.97-1.34) 0.098 | 1.06 (0.91-1.23) 0.445 |
| Immunosuppression | 11 (4%) | 1.18 (0.56-2.76) 0.679 | | 10 (3%) | 1.12 (0.93-1.34) 0.232 | |
| Current or prior smoker | 96 (31%) | 1.18 (0.86-1.63) 0.305 | | 95 (32%) | 1.05 (0.97-1.12) 0.230 | |
| Severity of initial illness | | 1.28 (1.14-1.44) < 0.001 | 1.17 (1.00-1.37) 0.062 | | 1.08 (1.05-1.10) < 0.001 | 1.06 (1.02-1.10) <u>0.004</u> |
| Days in hospital | | 1.02 (1.00-1.05) 1.016 | 0.99 (0.97-1.02) 0.525 | | 1.01 (1.00-1.01) 0.002 | 1.00 (0.99-1.00) 0.464 |
| Spike IgG titer at 2 months ^e | | 1.51 (1.26-1.81) < 0.001 | 1.25 (1.01-1.56) <u>0.037</u> | | 1.11 (1.07-1.16) < 0.001 | 1.07 (1.02-1.12) <u>0.009</u> |
| Microneutralizing antibody titer at 2 months ^e | | 1.52 (1.25-1.86) < 0.001 | - ^f | | 1.13 (1.08-1.19) < 0.001 | - ^f |



Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions

Etude menée sur la cohorte GUTS (105 662 infirmières en Amérique du nord) Taux de réponse au questionnaire 55% (58 612)

Figure 1. Association Between Distress and Established COVID-19 Risk Factors With Subsequent Post-COVID-19 Conditions, April 2020 Through November 2021 (N = 3193)

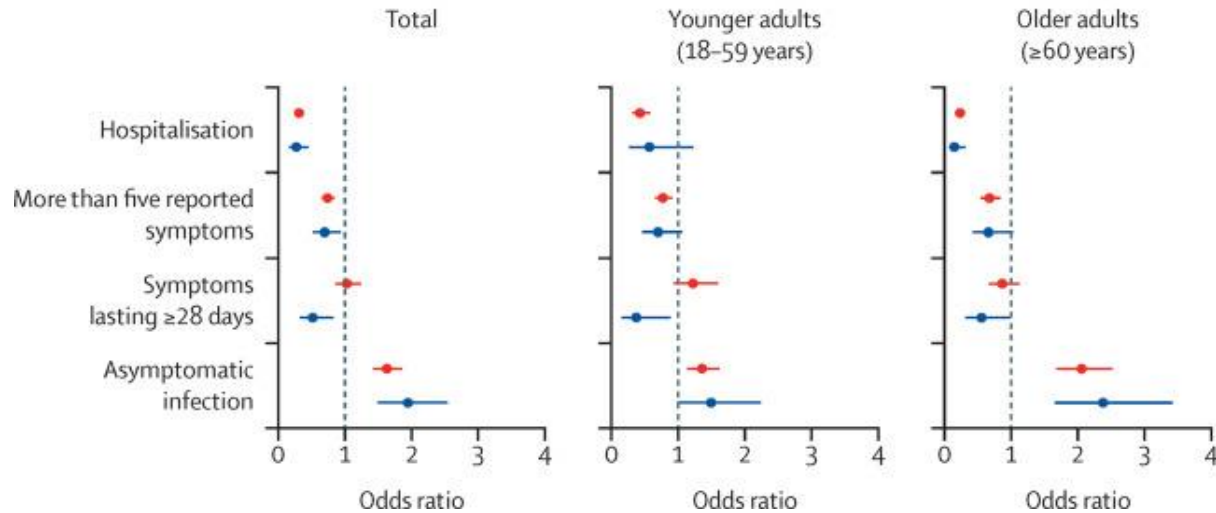


Association entre risque de Covid-long et dépression, anxiété, stress et isolement pré-existants au covid



Impact vaccin/variant

● First dose (cases 3 vs controls 3) ● Second dose (cases 4 vs controls 4)



Données issues de l'application ZOE promue par le ministère de la santé UK. **4,5 millions de réponses** dont 1,2 millions avec 1 dose de vaccin (6030 covid+) et 1 million 2 doses (2370 covid +) entre Décembre 2020 et juin 2021. Diminution du risque de symptômes >28j chez les vaccinés: OR 0.51, 95% CI 0.32–0.82; p=0.0060 après 2 doses

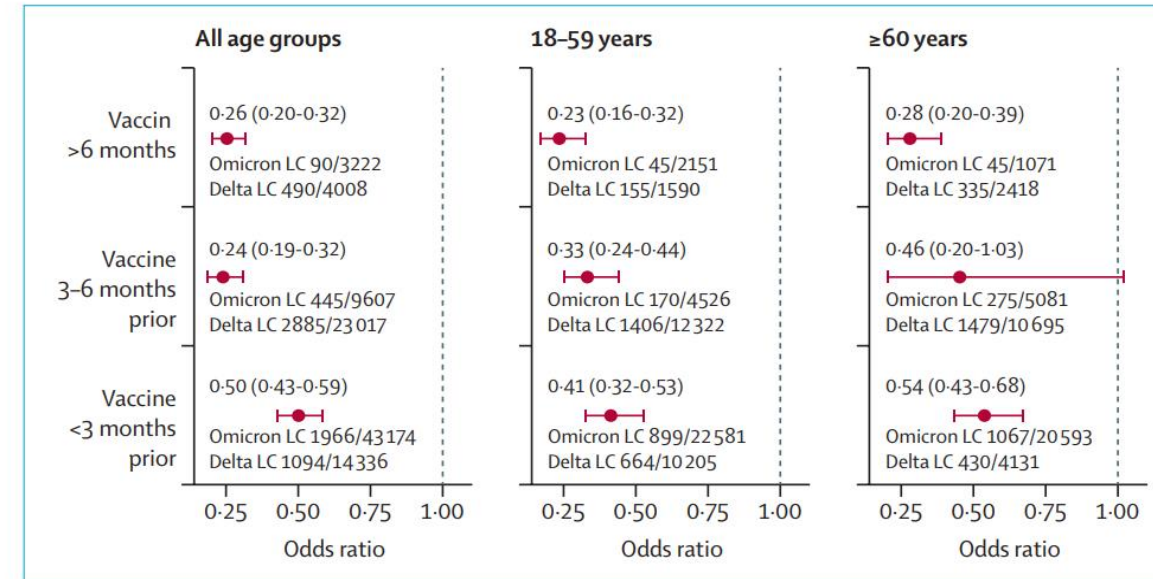


Figure: Odds ratio of long COVID (LC) adjusted by age, sex, body-mass index, Index of Multiple Deprivation, presence of comorbidities, and vaccination status

Comparaison entre 56 003 malades de la période décembre 2021/mars 2022 (Omicron) avec 41 361 de la période juin –novembre 2021 (Delta).

- Covid long Omicron 4,5%
- Covid long Delta 10,8%

2 à 4 fois moins de risque pour Omicron selon sous-groupe



Covid-long et personnes âgées



Etude prospective multicentrique multi-pays de patients consécutifs ayant fréquenté une clinique post-covid entre mai 2020 et mars 2021, multi-pays, comparaison des symptômes post-covid entre +65 ans et les 18-65 ans. 2333 sujets inclus dont **478 (20,5%) +65ans**. Moyenne de 150 jours d'évolution à l'inclusion pour les 18-65 ans, 124 jours pour +65ans.

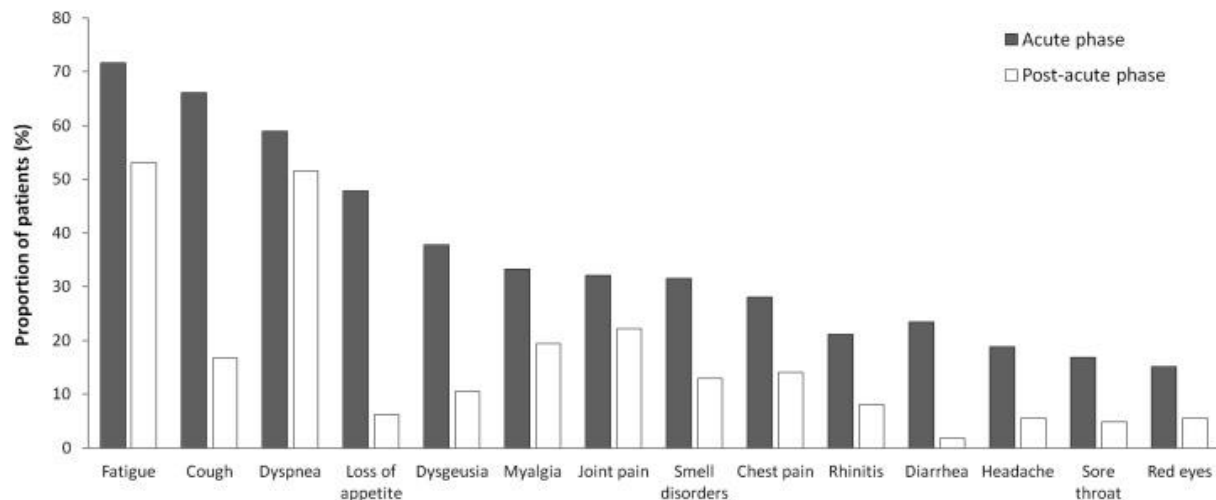
Chez les +65 ans (plus graves à la phase aigue 79% d'hospitalisation vs. 40%): plus souvent symptomatiques, plus d'arthralgies, plus de toux, plus d'anomalie au TDM thoracique et aux EFR (probablement témoin d'une gravité plus importante de l'épisode initial) et plus d'amélioration de l'état physique en période post-covid.

Chez 18-65 ans : plus de céphalées, douleurs thoraciques, palpitations, troubles de concentration, détresse émotionnelle en période post-covid.

En analyse multivariée sur l'intégralité de la cohorte, l'âge >65ans n'apparaît pas être un facteur de risque indépendant: ni de dyspnée ni de fatigue à la phase post-covid



Tosato et al. JAMDA, septembre 2021

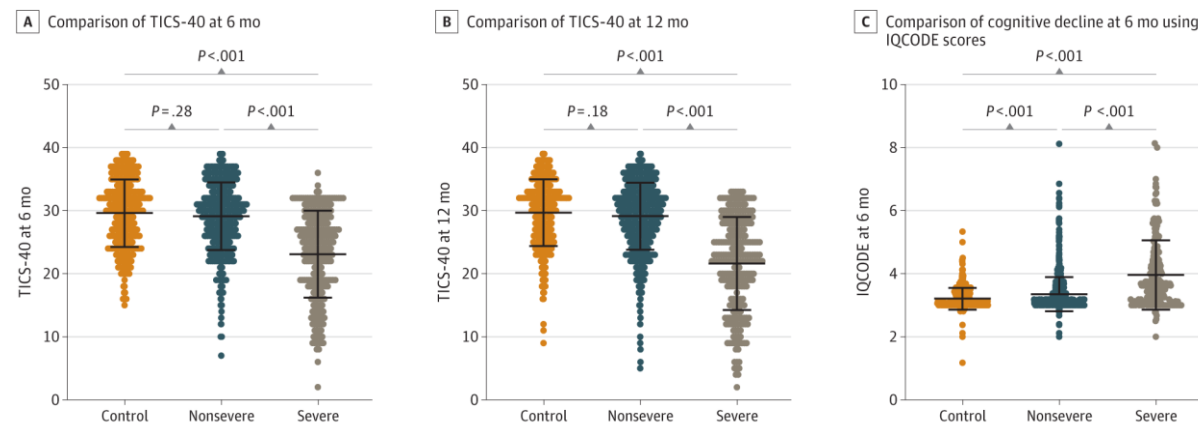


165 patients +65 ans (en moyenne 73 ans) suivi en HDJ post-covid. Evaluation en moyenne 77 jours après sortie d'hospitalisation initiale.

- Au moins 1 symptôme 83%; Au moins 3 symptômes 46%
- Symptômes persistants les plus fréquents: fatigue, dyspnée, arthralgies, toux
- Nombre de symptômes, **fatigue**, dyspnée, toux phase aigue associés aux symptômes persistants



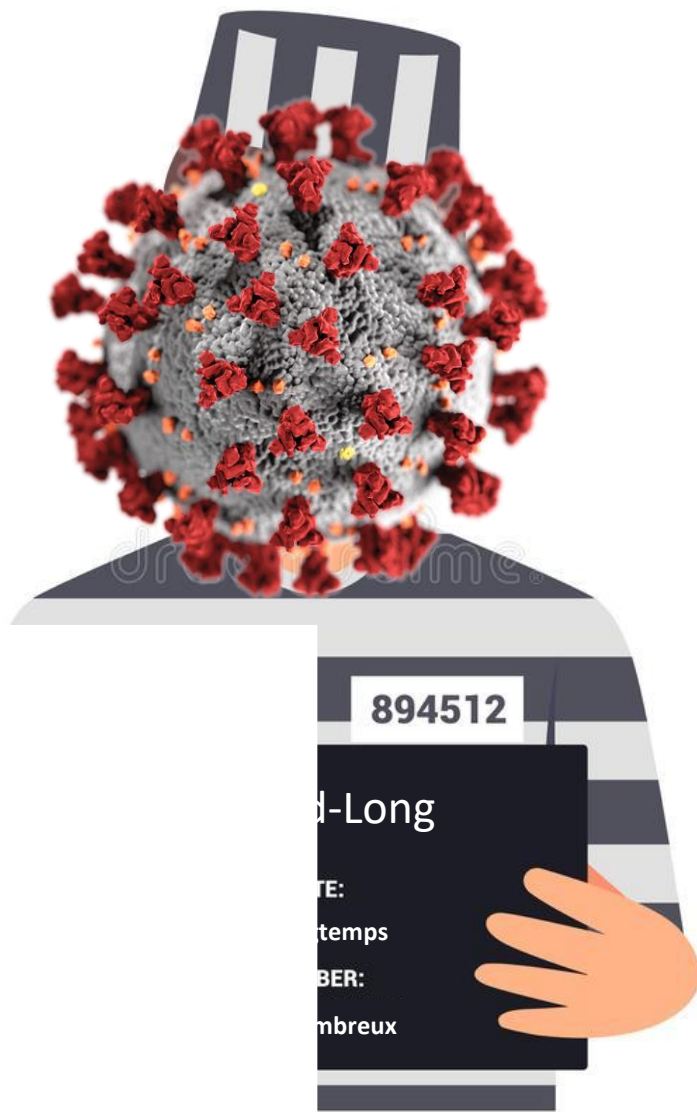
Liu et al. JAMA Neurology, mai 2022



3233 patients de +60 ans comparaison population contrôle de 448 conjoints non covid

- **Etat cognitif** moins bon à 12 mois et **déclin cognitif** sur 6 derniers mois plus important chez les covid (+)
- Déclin cognitif associé à **confusion lors de l'épisode initial**

4. Quelle évolution dans le temps?



Pas de certitude, mais des modélisations



Tran et al. Nature communication, avril 2022

E-cohorte participative ComPaRe

Analyse des données de 968 sujets inclus entre décembre 2020 et Aout 2021 et ayant des symptômes persistants au moins 2 mois

- Ils estiment que près de 85% présenteraient encore au moins 1 symptôme à 12 mois
- Probablement surestimé: cohorte participative, pas de limitation entre la date d'infection et l'inclusion dans l'étude

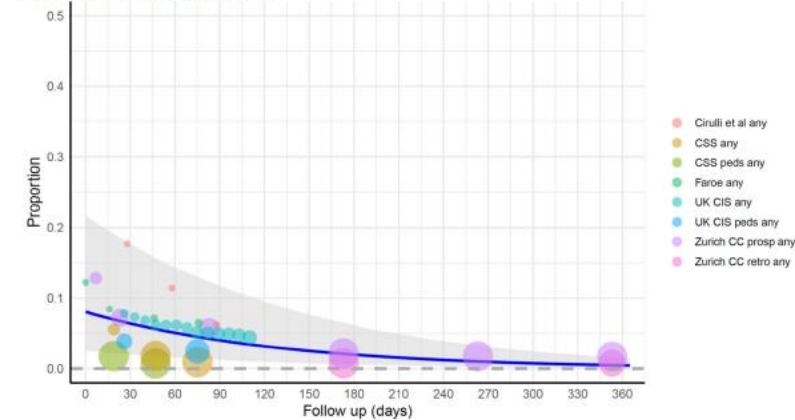


Global Burden of Disease Long COVID Collaborators

Et dans méta-analyse JAMA:

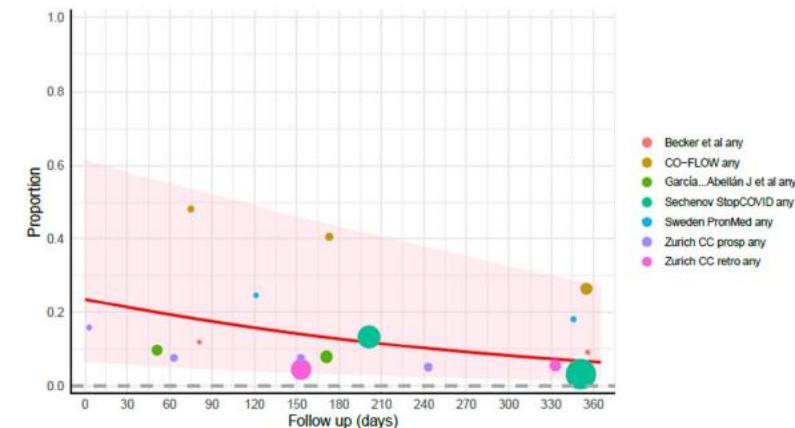
Estimation de médiane de disparition des 3 clusters de symptômes si présents à 3 mois

eFigure 5a. Non-hospitalized COVID cases; median duration of long COVID 121.5 days from incidence at 3 months after symptom onset of the acute infection.

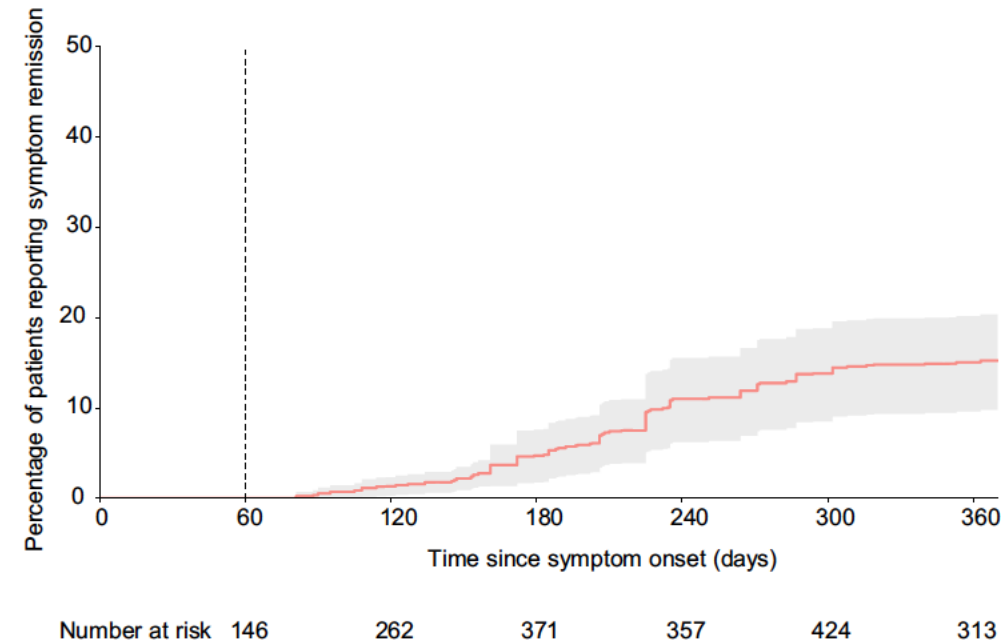


4 mois supplémentaires si ambulatoire

eFigure 5b. Hospitalized/ICU COVID cases; median duration of long COVID 268.9 days from incidence at 3 months after symptom onset of acute infection.



9 mois supplémentaires si hospitalisé



Number at risk 146 262 371 357 424 313



Suivi en clinique ambulatoire post covid: 149 suivis à M3, 96 à M12
Evaluation des symptômes + questionnaire de qualité de vie SF-12

Profils des symptômes persistants différent entre M3 et M12:
A M12, plus de signes neuro et cognitifs, moins de signes cardio-thoraciques.

Table 3
Frequency of symptoms at Timepoint 1

| Symptoms | N(%) |
|----------------------------|----------|
| Total | 107(100) |
| Shortness of breath | 51(48) |
| Fatigue | 44(41) |
| Chest pain | 16(15) |
| Headaches | 13(12) |
| Cough | 12(11) |
| General body pain | 10(9) |
| Anosmia | 7(7) |
| Palpitations | 5(5) |
| Myalgia | 5(5) |
| Sleep disturbance | 4(4) |
| Reduced exercise tolerance | 4(4) |
| Joint pain | 3(3) |
| Anxiety | 2(2) |
| Low mood | 2(2) |
| night sweats | 2(2) |
| fevers | 1(1) |
| Diarrhoea/vomiting | 1(1) |
| peripheral neuropathy | 1(1) |
| Dizziness | 1(1) |
| Falls | 1(1) |

Table 4
Frequency of symptoms at Timepoint 2

| Symptoms | N(%) |
|-------------------------|---------|
| Total | 24(100) |
| Fatigue | 10(42) |
| Decreased concentration | 8(33) |
| Shortness of breath | 7(29) |
| Cough | 4(17) |
| Pain | 4(17) |
| Neurological issues | 4(17) |
| Headache | 3(13) |
| Anosmia | 3(13) |
| Chest pain | 3(13) |
| Joint pain | 2(8) |
| Low mood | 2(8) |
| Dizziness | 1(4) |
| Lower back pain | 1(4) |
| Myalgia | 1(4) |

facteurs de risques de mauvaise évolution à 12 mois:

- Altération de la composante physique du score de qualité de vie SF-12 à M3
- Tachycardie de repos à M3

Table 5
Multivariable Model for PoCS

| Variables | Beta(B) | P value | EXP(B) (odds ratio) | 95% CI for OR | |
|---------------------------------|---------|---------|---------------------|---------------|-------|
| For every point decrease in PCS | -0.098 | 0.001 | 0.907 | 0.857 | 0.959 |
| Heart rate (per 1 bpm increase) | 0.046 | 0.038 | 1.047 | 1.003 | 1.094 |

bpm = beats per minute; CI = confidence interval; EXP = exponential coefficient; PCS = physical composite score.

Merci pour votre attention

