

## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 mai 2022

Par Maëva PARNAUDEAU

### **Analyse de la cohorte COCOA (Cohorte COVID-19 Ambulatoire) dans le Limousin**

Thèse dirigée par le Docteur Adeline BERTRAND et codirigée par le Docteur Karen RUDELLE.

Examineurs :

Mme. le Professeur Nathalie DUMOITIER, PU-MG, Limoges

M. le Professeur Achille TCHALLA, PU-PH, CHU de Limoges

M. le Professeur Sébastien HANTZ, PU-PH, CHU de Limoges

Mme. le Docteur Adeline BERTRAND, Médecin généraliste, Limoges

Mme. le Docteur Karen RUDELLE, CCU-MG, Limoges

Président

Juge

Juge

Directeur

Codirecteur





## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 mai 2022

Par Maëva PARNAUDEAU

### **Analyse de la cohorte COCOA (Cohorte COVID-19 Ambulatoire) dans le Limousin**

Thèse dirigée par le Docteur Adeline BERTRAND et codirigée par le Docteur Karen RUDELLE.

Examineurs :

Mme. le Professeur Nathalie DUMOITIER, PU-MG, Limoges

M. le Professeur Achille TCHALLA, PU-PH, CHU de Limoges

M. le Professeur Sébastien HANTZ, PU-PH, CHU de Limoges

Mme. le Docteur Adeline BERTRAND, Médecin généraliste, Limoges

Mme. le Docteur Karen RUDELLE, CCU-MG, Limoges

Président

Juge

Juge

Directeur

Codirecteur



**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Asseseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION

**VINCENT** François

PHYSIOLOGIE

**YARDIN** Catherine

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

**BRIE** Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

**KARAM** Henri-Hani

MEDECINE D'URGENCE

**MOREAU** Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**COUVE-DEACON** Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**DELUCHE** Elise

CANCEROLOGIE

**DUCHESNE** Mathilde

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**FAYE** Pierre-Antoine

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**FREDON** Fabien

ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

**LALOZE** Jérôme

CHIRURGIE PLASTIQUE

**LE GUYADER** Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET  
CARDIOVASCULAIRE

**LIA** Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**RIZZO** David

HEMATOLOGIE

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

### **Maitres de Conférences des Universités associés à mi-temps**

**SALLE** Laurence

ENDOCRINOLOGIE

du 01-09-2021 au 31-08-2022

### **Professeur des Universités de Médecine Générale**

**DUMOITIER** Nathalie

Responsable du département de Médecine  
Générale

### **Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale**

**HOUDARD** Gaëtan

du 01-09-2019 au 31-08-2022

**LAUCHET** Nadège

du 01-09-2020 au 31-08-2023

**SEVE** Léa

du 01-09-2021 au 31-08-2024

### **Professeurs Emérites**

**ADENIS** Jean-Paul

du 01-09-2017 au 31-08-2021

**ALDIGIER** Jean-Claude

du 01-09-2018 au 31-08-2021

**BESSEDE** Jean-Pierre

du 01-09-2018 au 31-08-2021

**BUCHON** Daniel

du 01-09-2019 au 31-08-2022

**DARDE** Marie-Laure

du 01-09-2021 au 31-08-2023

**DESSPORT** Jean-Claude

du 01-09-2020 au 31-08-2022

**MERLE** Louis

du 01-09-2017 au 31-08-2022

**MOREAU** Jean-Jacques

du 01-09-2019 au 31-08-2021

**TREVES** Richard

du 01-09-2020 au 31-08-2022

**TUBIANA-MATHIEU** Nicole

du 01-09-2018 au 31-08-2021

**VALLAT** Jean-Michel

du 01-09-2019 au 31-08-2022

**VIROT** Patrice

du 01-09-2018 au 31-08-2022



**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARGOULON</b> Nicolas	PNEUMOLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>AVRAM</b> Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERRAHAL</b> Insaf	NEPHROLOGIE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE

<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE
<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CAUDRON</b> Sébatien	RADIOLOGIE
<b>CAYLAR</b> Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
<b>CENRAUD</b> Marie	NEUROLOGIE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COMPAGNON</b> Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>DOUSSET</b> Benjamin	CARDIOLOGIE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FIKANI</b> Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GUILLAIN</b> Lucie	RHUMATOLOGIE
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAUVRAY</b> Thomas	PEDIATRIE
<b>LEMNOS</b> Leslie	NEUROCHIRURGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PIRAS</b> Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SANCHEZ</b> Florence	CARDIOLOGIE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>SERY</b> Arnaud	ORL
<b>TARDIEU</b> Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

**BOURGAIN** Clément  
**RUDELLE** Karen

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE

## Remerciements

---

### Aux membres du jury

*A mon président de jury,*

Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER  
Professeur des Universités de Médecine Générale  
Responsable du département de Médecine Générale

Vous me faites l'honneur d'assurer la présidence de cette soutenance de thèse.

Je vous remercie pour votre implication auprès des internes de médecine générale et de l'importance que vous portez afin que notre cursus soit extrêmement enrichissant. Je vous remercie également pour votre investissement lors de la création du dispositif de télésurveillance ENGAGE et de m'avoir permis de participer à ce grand projet.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

*A ma directrice de thèse,*

Madame le Docteur Adeline BERTRAND  
Médecin généraliste

Je te remercie de m'avoir guidée dès les premières prémices de ce projet de recherche, de m'avoir épaulée dans ce contexte d'urgence sanitaire et de m'avoir encouragée jusqu'à la fin de ce travail. Ta gentillesse, ton investissement et ta disponibilité m'ont été d'une grande aide. Ce fut un plaisir de travailler avec toi. Merci pour ta confiance.

*A ma codirectrice de thèse,*

Madame le Docteur Karen RUDELLE  
Chef de Clinique de Médecine Générale

Je te remercie pour ta rigueur et tes précieux conseils depuis la mise en place de ce projet. Tu as apporté une grande richesse à mon travail en m'ayant donné ton avis si pertinent. Ta bienveillance et tes encouragements m'ont également beaucoup apporté. Je t'en suis très reconnaissante.

*A mon juge,*

Monsieur le Professeur Achille TCHALLA  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Gériatrie et biologie du vieillissement

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, je vous remercie pour votre investissement et votre collaboration lors la mise en place de l'outil de télésurveillance ENGAGE. Je vous remercie également pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

*A mon juge,*

Monsieur le Professeur Sébastien HANTZ  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Bactériologie - Virologie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Votre expertise dans le domaine de la virologie est essentielle pour juger de la qualité de cette thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance la plus sincère.

Un remerciement particulier à Monsieur Emmanuel BEAUCHAUD, Chef de Projet Portail Patient à la Direction du Système d'Information du CHU de Limoges. Je vous remercie pour votre investissement, votre adaptabilité, votre réactivité et votre disponibilité. Merci d'avoir eu la patience de répondre à mes innombrables questions et d'avoir résolu, dans les plus brefs délais, les problèmes techniques auxquels nous avons été confrontés. Sans votre soutien ce projet n'aurait pas pu aboutir.

## **Aux personnes marquantes de mes années de médecine**

A Julie et Julia, mes amies du premier jour. Parfois je me demande simplement ce que j'aurais réussi sans vous. Vous avez été le pilier sur lequel je m'appuyais chacune de ces années. Merci pour votre présence, votre détermination et votre soutien sans faille. Et si l'internat nous éloigne, notre amitié reste inchangée. Cœur sur vous.

A Clem, JB, Steph, Floriane et Coco, mes copains d'externat. A nos soirées canardées et nos longues heures de travail. Merci pour votre bonne humeur et votre aide précieuse. Vous êtes des personnes exceptionnelles. La bise d'Edgar !

A Florence, Lise et Julien, mes amis d'internat ! Merci d'avoir partagé cette nouvelle étape à mes côtés. Merci pour vos rires et votre bienveillance. Merci pour vos conseils au quotidien et vos FMC à distance. Vous êtes formidables.

A Camille, ma co-interne de pédiatrie. La première chose qui me vient à l'idée est l'ensemble de tes babioles dans ta blouse ! Mais avant tout merci pour tout ce que tu m'as apporté durant ces quelques mois (notamment les goûters ahah) ! Reste come tu es, Bisous.

A mes maitres de stage, merci de m'avoir guidé, merci pour votre pédagogie. Vos pratiques variées et vos expériences enrichissantes m'ont permis de me construire et de former le médecin que je serai demain. Vous m'avez beaucoup appris.

Un remerciement tout particulier à vous Annabel, Marie-Julie et Blandine pour votre gentillesse, votre présence, vos encouragements et vos précieux conseils qui m'ont beaucoup touché. C'est en m'entourant de personnes bienveillantes comme vous que j'ai pu prendre confiance en moi. Vous m'avez fait grandir en tant que médecin mais aussi en tant que personne. Merci.

A toi Nadège, ma tutrice, merci pour tes conseils et tes encouragements tout au long de mon internat. Merci de m'avoir fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires.

Je remercie également toutes les équipes médicales et paramédicales ainsi que les internes que j'ai pu côtoyer. Merci pour votre accueil et vos pratiques complémentaires et bienveillantes.

## **A mes amis**

A Chloé, Ophé et Laure, mes amies d'enfance, merci pour votre soutien inestimable, merci d'être celles sur qui je peux toujours compter. Vous avez rendu ma vie tellement meilleure grâce à votre amitié.

A la Frat'Team, le sport est école de vie ! Merci pour tous ces moments de partage, merci de m'avoir aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui. Merci d'être devenus des amis aussi chers à mes yeux, une deuxième famille.

Aux copains de la Gatin'Ouaille, merci pour tous ces moments simples qui sont devenus inoubliables, merci pour toutes ces soirées. Merci d'avoir toujours été des grands frères pour moi et d'être toujours présent à mes côtés.

A Charlotte, Rémy et Gady, merci pour vos attentions, votre soutien au quotidien et pour tout ce que vous faites pour rendre notre famille encore plus heureuse.

A tous mes amis qui ont été présents à mes côtés pendant ces années d'études. Merci pour vos encouragements. Merci de m'avoir fourni de gros paquets de conseils qui m'ont aidée à atteindre les grands objectifs de ma vie.

Remerciements tout particuliers à Flavien pour ta relecture attentive.

## **A ma famille**

A Jade, ma fille, mon petit lion, je ne croyais pas qu'un amour aussi pur puisse exister. Le sourire sur ton visage est ma source de motivation, tu m'apportes tellement de bonheur. Je suis fière de la façon dont tu grandis. Mon cœur est plein d'amour pour toi, je t'aime fort.

A Guillaume, mon amour, je ne sais pas où j'en serais aujourd'hui sans toi. Merci d'être resté à mes côtés et de m'avoir épaulée dans les moments les plus compliqués. Merci d'avoir transformé ma vie en une magnifique histoire d'amour. Tu es celui qui me fait sourire, qui me fait rire. Tu es celui auprès duquel je me sens bien et avec qui je suis heureuse. Tu m'apportes tant d'amour. Je t'aime infiniment.

A Sylvie, ma maman, merci pour ton amour, ta bienveillance, tes mots justes, ton instinct maternel infaillible et inaltérable, ta force, ta positivité, ta présence. Merci de croire en moi quand je doute, merci de me remettre dans le droit chemin lorsque je m'en écarte. Je sais que si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à toi. Merci d'être la maman que tu es.

A Loïc, mon papa, tu m'as offert des instants de bonheur simple, notamment à la ferme, tu m'as transmis ces valeurs, ces principes, ces règles qui ont forgé mon éducation et ma personnalité au fil des années. Je te dois cette réussite. Merci pour tout.

A Corentin, mon frangin protecteur. Merci pour toutes ces leçons de vie. Merci de m'avoir montré le bon chemin. Avec de la persévérance et de la détermination j'en suis enfin arrivée là aujourd'hui. Tu es bien la seule personne à n'avoir jamais douté de mes capacités. Merci.

A toi Léa, ma belle-sœur, merci de tes conseils, merci de ton aide, merci de ton soutien. Je suis fière de suivre tes pas.

A ma belle-famille, papy Claude, Dominique et Lucette, Delphine et Chris, Cathy et Benny, merci pour toutes vos attentions, votre présence, vos encouragements. Merci pour tous ces moments précieux en famille. Remerciements tout particuliers à toi Delphine, merci pour ton soutien et ta contribution lors de la récupération des données. Mais avant tout merci pour tout ce que tu fais pour Jade, tu es une tata en Or.

A mes neveux d'amour Gaspard, Marcel et Inès, merci pour vos sourires au quotidien. Vous êtes mes rayons de soleil !

A mes grands-mères, mamie Eliane et mamy Mauricette, mais aussi à toi tata Michèle. Merci de m'avoir appris que la vie est belle et que l'important c'est d'aimer. Merci de m'avoir élevée dans ces valeurs qui sont miennes aujourd'hui. Merci de me permettre de remplir ma mémoire de moments joyeux en famille.

A mes oncles et tantes, mon parrain et ma marraine, un grand merci pour votre soutien inconditionnel. Merci de me permettre d'être moi et de me sentir bien.

A mes cousins, vous méritez un million de remerciements et tous les câlins que je peux vous faire. Vous savez à quel point vous comptez pour moi.

A toi Charlotte, je te souhaite beaucoup de réussite dans la suite de tes études et j'ai hâte de te retrouver à mes côtés.

A nounou Valérie et Denis, mille mercis pour votre présence auprès de Jade, votre bienveillance, votre patience, votre adaptabilité, votre écoute et votre gentillesse. Merci de l'encourager au quotidien et de l'aider à grandir.

**A mes étoiles** parties trop tôt, merci d'avoir contribuées à la réussite de mes études et de ma vie personnelle. Vous faites partie de mon histoire, de ma mémoire.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>





## Liste des abréviations

---

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II  
ARN : Acide ribonucléique  
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive  
CDC : Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies  
CoV : Coronavirus  
COVID-19 : Maladie à coronavirus 2019  
CRP : Protéine C Réactive  
ECMO : Oxygénation par membrane extra corporelle  
EHPAD : Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes  
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche  
GERES : Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion  
IMC : Indice de masse corporelle  
INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques  
MERS : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient  
MRC : Maladies respiratoires chroniques  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
ORL : Oto-rhino-laryngologie  
PRAC : Comité européen en charge de l'évaluation des risques et de la pharmacovigilance  
RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction  
SAMU : Service d'aide médicale urgente  
SARS : Syndrome respiratoire aigu sévère  
SARS-CoV-2 : Syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2  
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë  
VOC : Variants préoccupants (« variants of concern », en anglais)

## Table des matières

---

Introduction .....	24
I. Contexte.....	25
I.1. Chronologie .....	25
I.2. Historique des pandémies à virus respiratoires .....	27
I.3. Coronavirus et épidémies antérieures.....	28
I.4. La COVID-19 .....	29
I.4.1. Caractéristiques virologiques.....	29
I.4.2. Pathogenèse .....	30
I.4.3. Propriétés physico-chimiques.....	31
I.4.4. Transmission .....	32
I.4.5. Manifestations cliniques, biologiques et radiologiques.....	33
I.4.6. Diagnostic .....	35
I.4.7. Variants .....	36
I.4.8. Traitements .....	37
I.4.9. Prévention .....	37
II. Matériels et Méthodes .....	41
II.1. Type d'étude .....	41
II.2. Cadre réglementaire .....	41
II.3. Outil ENGAGE .....	41
II.4. Objectifs.....	44
II.5. Critères de sélection des sujets .....	45
II.6. Critères de jugement.....	46
II.7. Collectes de données et analyse .....	47
III. Résultats .....	48
III.1. Critères socio-démographiques .....	49
III.1.1. Age.....	49
III.1.2. Sexe.....	49
III.1.3. Centre d'inclusion .....	50
III.1.4. Isolement à domicile .....	50
III.2. RT-PCR COVID-19.....	51
III.3. Suivi.....	51
III.3.1. Premier jour du suivi.....	51
III.3.2. Nombre de jours de suivi .....	52
III.4. Facteurs de risque .....	52
III.5. Symptômes.....	53
III.5.1. Température.....	53
III.5.2. Etat général .....	54
III.5.3. Neurologiques .....	55
III.5.4. ORL.....	56
III.5.5. Respiratoires .....	57
III.5.6. Digestifs .....	60
III.6. Gravité des symptômes .....	61
III.6.1. Au cours du suivi .....	61
III.6.2. Drapeaux rouges.....	62

III.6.3. Dégradation respiratoire .....	63
III.7. Au terme du suivi .....	63
III.8. Critères psychologiques .....	65
III.9. Synthèse de la fréquence des symptômes .....	67
III.10. Tests statistiques .....	69
IV. Discussion .....	71
IV.1. Validité interne .....	71
IV.1.1. Forces de l'étude .....	71
IV.1.2. Limites de l'étude .....	71
IV.2. Validité externe .....	73
IV.3. Discussion des résultats .....	74
IV.3.1. Profil des patients ayant bénéficié de l'application de suivi ambulatoire ENGAGE dans le Limousin. ....	74
IV.3.1.1. Critères socio-démographiques .....	74
IV.3.1.1.1. Age / Sexe .....	74
IV.3.1.1.2. Centre d'inclusion .....	75
IV.3.1.1.3. Isolement à domicile .....	75
IV.3.1.2. RT-PCR COVID-19 .....	75
IV.3.1.3. Suivi .....	75
IV.3.1.4. Facteurs de risque .....	76
IV.3.1.4.1. Tabac .....	76
IV.3.1.4.2. Diabète .....	77
IV.3.1.4.3. Insuffisance cardiaque .....	78
IV.3.1.4.4. Insuffisance respiratoire .....	79
IV.3.1.4.5. Insuffisance rénale dialysée .....	79
IV.3.1.4.6. Néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression (ID) .....	80
IV.3.1.4.7. Prise d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la semaine précédant le début des symptômes et/ou du test positif .....	80
IV.3.1.4.8. Prise d'hydroxychloroquine, de chloroquine ou d'azithromycine dans la semaine précédant le début des symptômes et/ou du test positif .....	80
IV.3.1.4.9. Prise de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs au long court pour une maladie inflammatoire ou auto-immune .....	81
IV.3.1.4.10. Prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) au long court .....	81
IV.3.2. Fréquence d'apparition des différents symptômes .....	84
IV.3.2.1. Température .....	84
IV.3.2.2. Etat général .....	84
IV.3.2.3. Neurologiques .....	85
IV.3.2.4. ORL .....	86
IV.3.2.5. Respiratoires .....	87
IV.3.2.6. Digestifs .....	88
IV.3.3. Fréquence d'apparition des signes de gravité (drapeaux rouges) .....	89
IV.3.4. Présence ou non de symptômes au terme du suivi .....	90
IV.3.5. Fréquence d'apparition des symptômes psychologiques .....	92
IV.3.6. Synthèse de la fréquence des symptômes .....	94
IV.3.7. Analyse des tests statistiques .....	94
IV.3.8. Patient hospitalisé ou décédé .....	97

IV.3.9. Autres symptômes : dermatologie .....	98
IV.3.10. Création d'une base de données épidémiologiques de patients atteints ou suspects de la COVID-19 en ambulatoire, dans le Limousin .....	98
Conclusion .....	99
Références bibliographiques .....	101
Annexes .....	113
Serment d'Hippocrate.....	124

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Wuhan, province de Hubei (en rouge), Chine (12).....	25
Figure 2 : Chronologie de l'infection à la COVID-19 (12).....	26
Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de la COVID-19 en France entre le 29 février 2020 et le 1 <sup>er</sup> janvier 2022 (1).....	27
Figure 4 : Pandémies ayant pour origine un virus à tropisme respiratoire et mortalité associée (28).....	28
Figure 5 : Structure des coronavirus (29).....	30
Figure 6 : Évolution temporelle des signes radiologiques de la COVID-19 au Scanner (12).....	34
Figure 7 : Répartition des formes cliniques de la COVID-19 selon leur gravité, en juillet 2020 (20).....	35
Figure 8 : Diagramme de flux.....	48
Figure 9 : Répartition des 81 patients selon la tranche d'âge.....	49
Figure 10 : Répartition des 81 patients selon le sexe.....	49
Figure 11 : Répartition des 81 patients selon le centre d'inclusion.....	50
Figure 12 : Répartition des 81 patients selon leur isolement à domicile.....	50
Figure 13 : Résultats des tests RT-PCR COVID-19 (n=81).....	51
Figure 14 : Moment d'inclusion des 81 patients en fonction de leur premier jour symptomatique.....	51
Figure 15 : Répartition des 81 patients selon le nombre de jours de réponses aux questionnaires.....	52
Figure 16 : Répartition des patients selon leurs facteurs de risque.....	52
Figure 17 : Répartition selon les jours de fièvre.....	53
Figure 18 : Répartition selon l'altération de l'état général.....	54
Figure 19 : Répartition globale selon l'altération de l'état général.....	55
Figure 20 : Répartition selon les céphalées.....	55
Figure 21 : Répartition selon les symptômes ORL.....	56
Figure 22 : Répartition globale selon les symptômes ORL.....	57
Figure 23 : Répartition selon les symptômes respiratoires (Histogramme 1/3).....	57
Figure 24 : Répartition selon les symptômes respiratoires (Histogramme 2/3).....	58
Figure 25 : Répartition selon les symptômes respiratoires (Histogramme 3/3).....	59
Figure 26 : Répartition globale selon les symptômes respiratoires.....	59
Figure 27 : Répartition selon les symptômes digestifs.....	60
Figure 28 : Répartition globale selon les symptômes digestifs.....	60

Figure 29 : Répartition selon la gravité des symptômes.....	61
Figure 30 : Répartition des drapeaux rouges selon le jour de suivi par rapport au début des symptômes.....	62
Figure 31 : Répartition du nombre de patients ayant présenté une dégradation respiratoire par rapport au jour du suivi. ....	63
Figure 32 : Répartition selon la présence ou non de symptômes au terme du suivi.....	63
Figure 33 : Répartition des symptômes au terme du suivi. ....	64
Figure 34 : Répartition selon le nombre de symptômes par patient au terme du suivi.....	64
Figure 35 : Répartition selon le nombre et le type de symptômes au terme du suivi. ....	65
Figure 36 : Nombre de questionnaires psychologiques complétés. ....	65
Figure 37 : Répartition des symptômes psychologiques selon le nombre de questionnaires psychologiques complétés.....	66
Figure 38 : Répartition globale selon les symptômes psychologiques. ....	66
Figure 39 : Répartition du nombre de symptômes par catégorie et par patient. ....	67
Figure 40 : Répartition selon la fréquence de chaque symptôme. ....	67
Figure 41 : Répartition globale selon les catégories de symptômes.....	68

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Tests statistiques concernant l'apparition d'au moins un drapeau rouge ou non, par rapport aux données collectées pour chaque patient (n = 81). .....	69
Tableau 2 : Tests statistiques concernant le fait d'être symptomatique ou non au terme du suivi, par rapport aux données collectées pour chaque patient (n = 81). .....	70

## Introduction

---

Quelques mois seulement après son émergence en décembre 2019 à Wuhan, en Chine, le syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SARS-CoV-2), à l'origine de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), s'est propagé pour rapidement devenir une pandémie, avec à ce jour près de 300 millions de cas confirmés et près de 5,5 millions de décès dans le monde (1).

La présentation clinique de l'infection au SARS-CoV-2 apparaît très polymorphe. Les manifestations classiques sont celles d'une virose respiratoire allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à une pneumonie sévère (2). Les facteurs décrits, associés à un risque accru de morbi-mortalité, sont l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques, les cancers et d'autres comorbidités chroniques telles que l'obésité.

Par ailleurs, l'augmentation exponentielle des patients atteints de la COVID-19 et leur durée considérable de séjour à l'hôpital font craindre un dépassement des capacités des systèmes de santé (3–5), et les divers systèmes de surveillance se profilant surchargent l'activité des médecins généralistes, des spécialistes et du service d'aide médicale urgente (SAMU), qui doivent être mobilisés à bon escient (6–8).

En revanche, les études sur la COVID-19 se sont principalement concentrées sur les patients hospitalisés et/ou atteints d'une maladie grave, alors que plus de 80 % des patients présentent initialement une forme bénigne de la maladie, certains étant même asymptomatiques. Ces derniers doivent donc rester à domicile (9) bien qu'il ait été initialement estimé que 10 à 15 % d'entre eux souffriraient d'une maladie plus grave (9,10).

Ainsi, l'utilisation d'alternatives, avec la création d'une solution de télésurveillance en ligne, en collaboration avec les médecins généralistes, le SAMU, les spécialistes du CHU de Limoges, et un éditeur de logiciels spécialisés dans les parcours numériques des patients (ENGAGE), pour le suivi ambulatoire des patients atteints de la COVID-19 en Limousin, semble idéale. Elle permet le suivi ambulatoire d'adultes atteints ou suspects de formes non sévères de la COVID-19.

Néanmoins, l'histoire naturelle de la maladie n'est pas connue et très peu étudiée dans cette catégorie de population. Il s'avère, de ce fait, nécessaire d'identifier précocement les patients à risque de formes graves pour adapter leur surveillance et leur proposer une prise en charge précoce.

L'objectif principal de notre étude était d'étudier le profil des patients adultes atteints ou suspects de la COVID-19, ayant bénéficié de l'application de suivi ambulatoire ENGAGE dans le Limousin. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la fréquence d'apparition des différents symptômes, d'étudier le profil des patients ayant présenté des symptômes graves au cours du suivi ainsi que celui de ceux étant toujours symptomatiques au terme du suivi. Notre dernier objectif était de créer une base de données épidémiologiques de patients atteints ou suspects de la COVID-19 en ambulatoire, dans le Limousin.



# I. Contexte

---

## I.1. Chronologie

En décembre 2019, plusieurs hôpitaux de la ville de Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine (Figure 1), rapportent des cas de patients présentant une pneumonie d'allure virale d'étiologie indéterminée (2,11–13). L'enquête épidémiologique initiale suggère que deux tiers d'entre eux avaient fréquenté le marché alimentaire Huanan de Wuhan (animaux vivants, poissons, fruits de mer) durant les semaines précédentes (12).



Figure 1 : Wuhan, province de Hubei (en rouge), Chine (12).

Fin décembre, ce marché est considéré comme étant la source de l'épidémie par le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies (CDC) et a fermé dès le lendemain (14).

Le séquençage des acides nucléiques contenus dans les prélèvements respiratoires des patients a alors permis, en quelques jours, d'identifier une nouvelle souche de coronavirus (CoV) humain, différente des virus responsables des épidémies de SARS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003 et de MERS (syndrome respiratoire du Moyen-Orient) évoluant depuis 2012 au Moyen-Orient (15).

D'abord appelé 2019-nCoV (15), le virus a ensuite été renommé syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SARS-CoV-2) par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en raison de sa proximité phylogénétique avec le SARS-CoV (16). La maladie qui en résulte a quant à elle été appelée COVID-19 pour Coronavirus Disease 2019 (15,17,18).

Mi-janvier, le premier cas de la COVID-19 à l'étranger a été déclaré en Thaïlande chez un touriste chinois en provenance de Wuhan. Des cas de la COVID-19 ont été, par la suite, rapportés chez des individus qui n'ont jamais fréquenté le marché de Wuhan, mais ayant été en contact avec les patients infectés, objectivant une transmission interhumaine (12,19). La ville de Wuhan étant une grande ville en interconnexion avec les grandes métropoles chinoises et asiatiques, l'important trafic, en particulier en période de vacances de nouvel an chinois, aurait facilité la propagation du virus dans le reste de la Chine et, par la suite, à l'étranger (19). Fin janvier, la ville de Wuhan a été placée en quarantaine et l'OMS a déclaré que l'épidémie de la COVID-19 constituait une urgence sanitaire de portée internationale (Figure 2) (12).

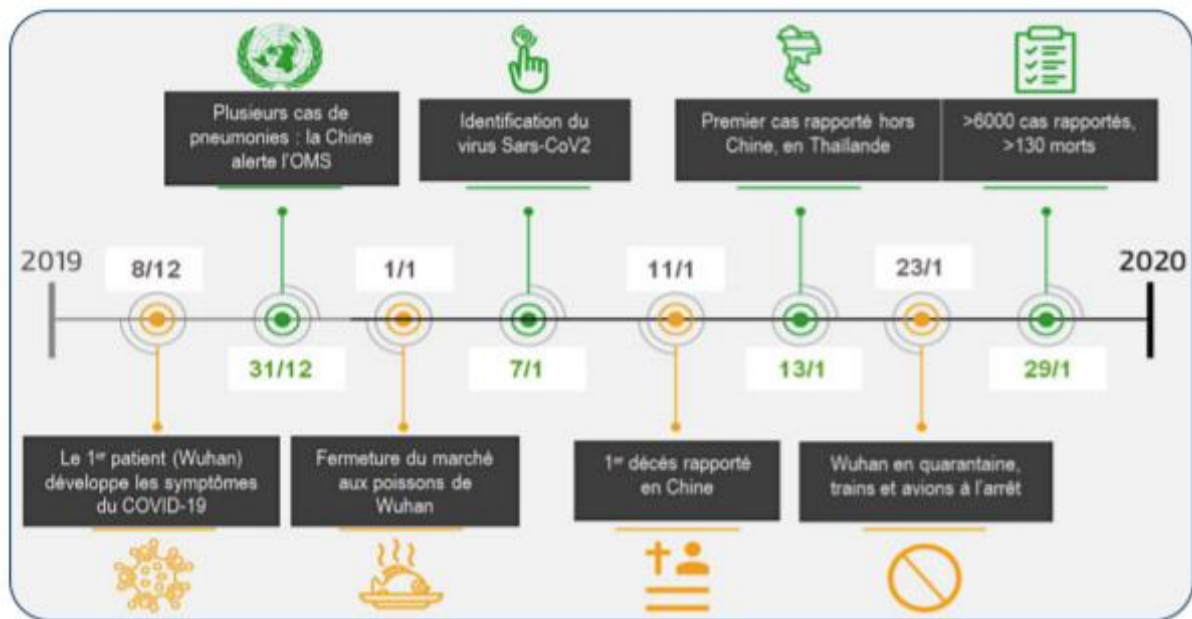


Figure 2 : Chronologie de l'infection à la COVID-19 (12).

Au cours du mois de février, des foyers épidémiques se sont développés rapidement en Europe, notamment en Italie puis en France (20). En raison du manque de traitements antiviraux spécifiques des milliers de patients décèdent chaque jour dans le monde (14).

La COVID-19 a ensuite été déclarée pandémie par l'OMS le 11 mars 2020 (13).

Devant l'explosion du nombre de cas et la saturation des systèmes de santé dans certaines régions, des mesures de confinement ont progressivement été instituées dans la plupart des pays européens, permettant le contrôle de l'épidémie, dont le pic a été atteint début avril 2020 (20,21).

Début mai 2020, le continent américain est devenu le nouvel épice de l'épidémie (20).

À ce jour, l'infection par le SARS-CoV-2 continue sa propagation et le virus constitue toujours un problème majeur de santé publique (Figure 3) (1,14).



Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de la COVID-19 en France entre le 29 février 2020 et le 1 er janvier 2022 (1).

En date du 1er janvier 2022, 9 980 940 de cas confirmés et 121 311 décès ont été rapportés depuis le début de l'épidémie, en France. Au niveau mondial, le nombre total de cas confirmés s'élève à 289 846 575 à cette date, et 5 444 106 décès liés à la COVID-19 ont été rapportés (1).

## I.2. Historique des pandémies à virus respiratoires

Selon l'OMS, une pandémie est « la propagation mondiale d'une maladie » (22). En règle générale, ces dernières surviennent lorsque de nouvelles souches de virus affectent les humains et favorisent la transmission interhumaine avant qu'il ne se crée une immunité de groupe. Les pandémies se produisent en raison de divers mécanismes génétiques, ont des schémas de mortalité imprévisibles parmi les individus de tous les groupes d'âge et diffèrent considérablement dans la manière et le moment où elles apparaissent et se reproduisent (22).

Ces maladies sont majoritairement d'origines virales ou bactériennes, et les micro-organismes qui leurs sont imputables sont le *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, le *Moraxella catarrhalis*, l'Influenza A ou B, le virus respiratoire syncytial (VRS), le parainfluenza, l'adénovirus, les coronavirus, et d'autres (23,24). Cependant, parmi les virus émergents, ceux à tropisme respiratoire sont à l'origine d'une plus grande morbi-mortalité dans le monde et affectent tous les individus, quel que soit leur âge ou leur sexe (25). Les souches les plus contagieuses et virulentes à l'origine d'épidémies et de pandémies sont associées aux VRS, à la grippe A et B et aux coronavirus (26). Ces virus affectent une très large population et sont responsables de formes plus graves et prolongées chez les personnes âgées (27).

Les maladies induites par des virus à tropisme respiratoire et à l'origine de pandémies comprennent le virus respiratoire syncytial en 1170, les virus de la grippe de 1729 à 1889, la grippe Espagnole en 1918, la grippe Asiatique en 1957, la grippe de Hong-Kong en 1968 et la grippe porcine en 2009. Chacune étant respectivement responsables de 239 000, un million (en 1889), 20 à 40 millions, 1 à 2 millions, 2 millions et un demi-million de décès dans le monde (Figure 4) (28).

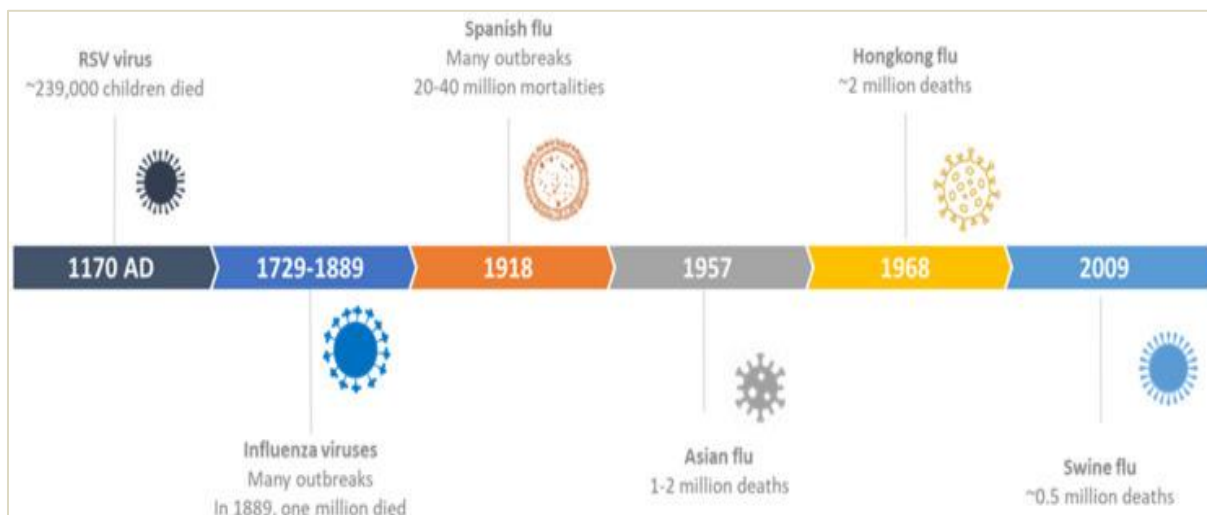


Figure 4 : Pandémies ayant pour origine un virus à tropisme respiratoire et mortalité associée (28).  
*RSV virus* : Virus Respiratoire Syncytial, *Influenza viruses* : Virus de la Grippe, *Spanish flu* : Grippe Espagnole,  
*Asian flu* : Grippe Asiatique, *Hongkong flu* : Grippe de Hong-Kong, *Swine flu* : Grippe Porcine.

### I.3. Coronavirus et épidémies antérieures

Les premiers cas d'infection à coronavirus chez l'homme, signalés en 1960, étaient responsables d'infections respiratoires bénignes. 10 à 30 % des rhinites infectieuses saisonnières étaient imputables à quatre souches de faible virulence, OC43-CoV, HKU1-CoV, 229E-CoV et NL63-CoV (29).

Les coronavirus, désormais connus du grand public, sont responsables de 3 épidémies majeures à l'origine de maladies respiratoires sévères, en moins de 20 ans. Le SARS-CoV-2 est le troisième coronavirus humain responsable d'un syndrome respiratoire sévère, les deux précédents étant le SARS-CoV en 2002-2003 à l'origine du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) (30) et le MERS-CoV en 2012 à l'origine du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) (31).

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des *Coronaviridae*, qui lui-même appartient à l'ordre des *Nidovirales*. La famille contient deux sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*. Les *Coronavirinae* sont classés en quatre genres : *Alpha*, *Beta*, *Gamma* et *Delta coronavirus*. Auparavant, le genre *Betacoronavirus* était subdivisé en lignées A, B, C et D. Maintenant, ces lignées sont classées en sous-genres de *Betacoronavirus* : *Embecovirus* (lignée A), *Sarbecovirus* (lignée B), *Merbecovirus* (lignée C) et *Nobécovirus* (lignée D). Le

SARS-CoV-2 appartient au genre *Betacoronavirus* et au sous-genre *Sarbecovirus* (32). Le SARS-CoV et le MERS-CoV appartiennent également au genre *Betacoronavirus* de la famille des *Coronaviridae* (14,31).

Bien que le SARS-CoV-2 appartienne au même genre *Betacoronavirus* que les coronavirus responsables du SARS et du MERS, les souches SARS-CoV et MERS-CoV, présentaient une forte virulence, en d'autres termes, un pouvoir pathogène élevé, et pouvaient donner des atteintes sévères des voies respiratoires inférieures, alors que la virulence de la nouvelle souche SARS-CoV-2 semble, quant à elle, plus modérée (12,33).

En outre, le SARS et le MERS étaient principalement associés à une propagation nosocomiale, alors que le SARS-CoV-2 est beaucoup plus largement transmis dans la population générale. 43,5 à 100 % des cas de MERS étaient liés aux hôpitaux et des observations très similaires ont été faites pour le SARS (33).

De plus, les évolutions cliniques du SARS et du MERS étaient remarquablement similaires.

Enfin, la plupart du temps, les chauves-souris sont le réservoir d'une grande variété de coronavirus, y compris pour les virus de type SARS-CoV et MERS-CoV (34).

Ainsi, bien que la pathogenèse du MERS soit mal comprise, des mécanismes similaires peuvent sous-tendre la pathogenèse du MERS et du SARS (33).

De ce fait, les progrès émanant de la pandémie du SARS et du MERS ont permis d'accélérer la compréhension de l'épidémiologie et de la pathogenèse du SARS-CoV-2 (14). Mais en l'absence de produits thérapeutiques, utilisables à grande échelle pour lutter contre la maladie, l'épidémie liée à la COVID-19 constitue une grande menace pour la santé publique mondiale (14).

## **I.4. La COVID-19**

### **I.4.1. Caractéristiques virologiques**

Les coronavirus sont des virus à acide ribonucléique (ARN) simple brin, enveloppés, de sens positif (29,35). Le nom coronavirus provient de l'apparence en microscopie électronique, quasi sphérique avec des spicules, que prend la protéine de surface virale, évoquant la forme d'une couronne (Figure 5) (29,35). Ces spicules sont composés par la protéine Spike, qui est le principal site de reconnaissance du virus vis-à-vis des cellules qu'il cible (29,35).

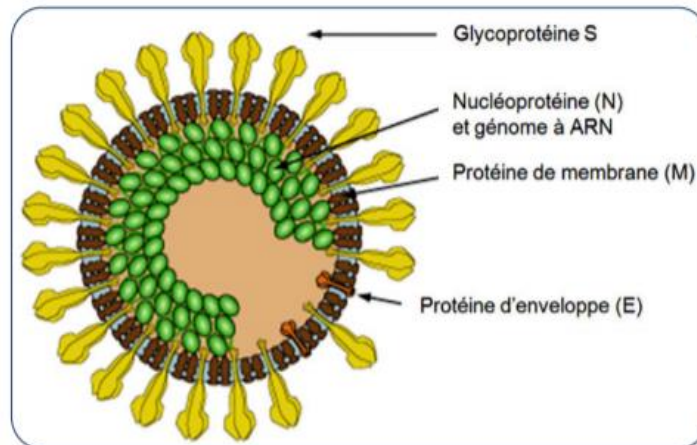


Figure 5 : Structure des coronavirus (29).

Le génome des coronavirus est le plus grand et le plus complexe parmi les virus à ARN. La particule virale a un diamètre de 60 - 100 nm (14). Ce génome se caractérise par une importante variabilité génétique, due à l'instabilité de l'ARN et aux phénomènes de recombinaisons entre les souches. Cette plasticité génomique permet d'expliquer les fréquents franchissements de la barrière des espèces et l'émergence de nouvelles souches de coronavirus.

#### I.4.2. Pathogénèse

Le SARS-CoV-2 a été isolé pour la première fois après mise en culture de cellules épithéliales respiratoires humaines de trois patients atteints par la COVID-19 à l'hôpital Wuhan Jinyintan, le 30 décembre 2019 (14). S'il ne partage que 50 % d'homologie génétique avec le MERS-CoV, le taux est plus important avec le SARS-CoV, 79,5 %. Mais en réalité le SARS-CoV-2 est génétiquement plus proche de virus zoonotiques (20), puisque l'homologie génétique atteint 90 % avec un *bétacoronavirus* identifié chez le pangolin, et même 96 % avec un autre isolé chez la chauve-souris. La proximité du génome du SARS-CoV-2 avec la souche Bat-SL-CoV, infectant uniquement les chauves-souris, suggère un saut d'espèce depuis les chiroptères, soit directement, soit via une espèce intermédiaire, probablement le pangolin (14,35).

La complexité de son origine ne s'arrête pas là, car l'analogie entre la séquence de sa protéine Spike et celle d'un coronavirus du pangolin est quasiment parfaite (99 %) (35). La protéine Spike du SARS-CoV-2 reconnaît d'ailleurs le même récepteur sur les cellules humaines que sur celles du virus animal, à savoir la protéine membranaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2). Elle est aussi la cible du SARS-CoV mais avec une affinité 10 fois moindre (35–37). Il s'agit d'une protéine très fréquemment présente sur les membranes cellulaires. On la retrouve notamment dans des cellules des alvéoles pulmonaires, de l'œsophage, des intestins, du pancréas, des parois artérielles et du cœur, du testicule, du placenta et des yeux.



La distribution de l'ACE2 dans le corps humain expliquerait une partie de la pathogénie du SARS-CoV-2, avec son mode de pénétration principal par les voies respiratoires, et des signes cliniques divers. En outre, l'ACE2 est impliquée dans la régulation du système rénine-angiotensine, que le virus pourrait par ce biais perturber générant des troubles de la perméabilité tissulaire ; mais aussi dans la régulation du relargage par les lymphocytes de diverses cytokines, ce qui pourrait expliquer en partie les dysrégulations inflammatoires observées dans la COVID-19 (35). L'infection virale causée par le SARS-CoV-2, qui a un fort tropisme respiratoire, entraînerait donc une dysfonction ciliaire des cellules épithéliales et déclencherait une réaction immunitaire pathologique, par libération de cytokines pro-inflammatoires et par une activation excessive des macrophages alvéolaires (38). L'intensité de la réaction immuno-pathologique conditionnerait la sévérité des lésions et des symptômes, pouvant causer de multiples lésions alvéolaires et bronchiques diffuses. La détresse respiratoire aiguë serait la conséquence de l'œdème pulmonaire causé par ces lésions (38).

La reconnaissance du récepteur par un virus est un facteur important qui détermine la variabilité de l'hôte et la capacité d'un virus à traverser la barrière d'espèces. Seules certaines espèces animales peuvent reconnaître le SARS-CoV-2, ce qui plaide en faveur du passage du virus de la chauve-souris à un hôte intermédiaire avant de pouvoir infecter l'Homme (39). Une des spécificités du SARS-CoV-2 est la perte de fonction d'ACE2 secondaire à l'infection virale, c'est probablement un phénomène clé dans la compréhension de la pathogenèse de ce virus. Le SARS-CoV-2 reconnaît l'ACE2 humain plus efficacement que le SARS-CoV, augmentant sa capacité de transmission interhumaine (37).

Comprendre comment ce nouveau virus a acquis cette spécificité de cible permettra sûrement de mieux déterminer son origine exacte, qui reste encore incomplètement déterminée. Les chiroptères, chez qui l'infection est asymptomatique et bien tolérée, constituent le principal réservoir animal des coronavirus. La coexistence de plusieurs espèces de coronavirus chez les chauves-souris favorise l'émergence de nouveaux virus par recombinaison (36,40). Les marchés alimentaires chinois sont un milieu propice à l'émergence de zoonoses en faisant côtoyer une grande variété d'espèces animales vivantes, avec les humains. L'hypothèse la plus commune actuellement est que le SARS-CoV-2 soit le fruit d'une recombinaison entre un coronavirus de la chauve-souris et un autre du pangolin, peut être via d'autres hôtes intermédiaires (serpents, visons, tortues), mais selon une séquence d'événements qui restent à déterminer (35).

Compte tenu de la nature des coronavirus, notamment de leur distribution dans le monde animal, en particulier chez les chauves-souris (qui sont à la fois très diverses, un quart de toutes les espèces de mammifères de la planète, et très tolérantes aux infections virales), la survenue d'une pandémie à coronavirus était malheureusement un événement probable, déjà identifié dans la littérature, et sur cette base, d'autres souches de la même famille pourraient aussi survenir à l'avenir (35).

### **I.4.3. Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physico-chimiques du SARS-CoV-2 restent actuellement peu connues. La plupart de ces données proviennent du SARS-CoV et du MERS-CoV et suggèrent un éventuel

potentiel infectieux jusqu'à plusieurs jours sur une surface inerte à une température ambiante. La résistance des coronavirus à l'environnement extérieur est très variable, allant de quelques heures à plusieurs semaines selon la nature de la surface, la température, le pH et le taux d'humidité (14). Il a été rapporté que le SARS-CoV-2 était plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton, et un virus viable a été détecté jusqu'à 72 h après l'application sur ces surfaces. Sur du carton, la demi-vie du SARS-CoV-2 était plus longue que celle du SARS-CoV et la plus longue viabilité des deux virus était sur l'acier inoxydable et le plastique (14). Un environnement froid, sec et légèrement acide favorise leur résistance. Plusieurs coronavirus humains sont inactivés par UV ou chauffés à 56 °C pendant 30 min. Ils sont également sensibles à la plupart des désinfectants tels que l'éther diéthylique, l'éthanol à 75%, le chlore, l'acide per acétique et le chloroforme (14,41).

#### **I.4.4. Transmission**

La transmission interhumaine du virus SARS-CoV-2 est avérée (42–46), avec un taux de reproduction de base ( $R_0$ ) compris entre 2 et 4 dans certains articles de la littérature (47), et entre 2,2 et 5 dans d'autres (11,48), ce qui signifie qu'un sujet infecté contamine en moyenne deux à cinq autres personnes. La valeur du  $R_0$  de la COVID-19 est supérieure au SARS, au MERS et à la grippe. La grippe espagnole (1918-1919) avait un  $R_0$  de 2 à 3, et la rougeole a un  $R_0$  de 12 à 18 (11,48).

Le principal mode de transmission est la voie aérienne par les gouttelettes émises par les voies respiratoires des patients, principalement lors de la toux et les éternuements, et dans une moindre mesure, via l'environnement contaminé (14,41). Une transmission par les individus porteurs asymptomatiques a également été démontrée. La voie féco-orale est évoquée, l'ARN du SARS-CoV-2 ayant été détecté dans les selles de plusieurs patients (49). La transmission hospitalière a été objectivée (2,50,51). Une excrétion prolongée au niveau du nasopharynx (plus de 20 jours) et des selles (plus de 10 jours) a été observée. Le virus a également été retrouvé dans le sang, dans la salive et dans les urines (43,52). Certaines études suggéraient initialement qu'il n'existait pas de transmission verticale chez la femme enceinte (14,53). Mais l'accumulation de preuves conduit à penser que la transmission verticale intra-utérine aux fœtus se produit, bien que rarement (54). Il convient de noter que l'infection maternelle n'équivaut pas à une infection placentaire. De même, la preuve d'une infection virale placentaire ne garantit pas la transmission verticale intra-utérine au fœtus (55).

La maladie semble contagieuse avant même l'apparition des signes cliniques. Les patients infectés présenteraient une contagiosité maximale pendant les quatre jours entourant le début des symptômes. Les patients sévères sont considérés comme plus contagieux que les patients bénins (14). Les personnes infectées mais asymptomatiques semblent également contagieuses (14). D'authentiques infections secondaires ont été observées autour de sujets strictement asymptomatiques (20).

La surveillance continue du SARS-CoV-2 chez l'homme et l'animal est extrêmement importante pour la lutte contre la maladie (14).



#### I.4.5. Manifestations cliniques, biologiques et radiologiques

La présentation clinique de l'infection au SARS-CoV-2 est très polymorphe. La proportion de formes asymptomatiques est encore débattue et se situerait probablement autour de 15 % (56). Chez les patients symptomatiques, la période d'incubation suivant la contamination semble durer moins de 14 jours avec une médiane à 5 jours (57). Il s'agit d'une durée comparable à celle retrouvée avec d'autres virus dits respiratoires où la porte d'entrée de l'agent infectieux et le site définitif de réplication virale sont similaires. Les périodes d'incubation des autres présentations, notamment cutanées, neurologiques et digestives, sont moins connues et pourraient être plus longues, car impliquant une étape virémique intermédiaire (20).

Les différentes manifestations rencontrées seraient expliquées en grande partie par le fait que la protéine Spike du SARS-CoV-2 reconnaisse, comme récepteur, la protéine membranaire ACE2 des cellules humaines.

Le tableau clinique de la COVID-19 est celui d'une infection respiratoire virale accompagnée, le plus souvent, d'une toux plutôt sèche, d'une fièvre, d'une dyspnée et de myalgies ou d'une asthénie (14,43,58). Des diarrhées, des céphalées, des maux de gorge et des signes de conjonctivites peuvent être associés (2,20,52). Cependant, la symptomatologie est inconstante et peut être d'intensité très variable, allant d'une infection asymptomatique à une pneumonie avec détresse respiratoire aiguë. Enfin, l'un des signes les plus évocateurs est la survenue de troubles de l'odorat (anosmie, hyposmie) et moins souvent de troubles du goût (dysgueusie), réversibles la plupart du temps dans les 30 jours. Ils pourraient être en lien avec une atteinte du rhinencéphale (20). Plus rares, mais maintenant bien décrites, les atteintes extra respiratoires font toute la particularité de l'infection au SARS-CoV-2. Les symptômes dermatologiques sont le reflet du tropisme du virus pour l'ACE2 exprimé à la surface des cellules endothéliales. Une réaction inflammatoire lymphocytaire périvasculaire est responsable de manifestations de type vascularite des petits vaisseaux (59). Les patients présentent alors des engelures, parfois caractérisées par des évolutions bulleuses, dont la guérison est la règle en quelques jours à quelques semaines. Des manifestations neurologiques, plus rares, ont été décrites, prenant la forme d'encéphalites ou de polyradiculonévrites. Elles correspondent à une atteinte encéphalique directe du virus ou à des symptômes inflammatoires post infectieux aspécifiques (60).

La réaction immunitaire en réponse à l'infection est un autre élément essentiel de la physiopathologie de la maladie. Elle peut aller d'une forme asymptomatique, avec une clairance virale associée à une production d'anticorps neutralisants, à une réponse inflammatoire disproportionnée et délétère pour l'organisme (20). L'expression de l'ACE2 tout comme l'état immunitaire, diffèrent selon l'âge et certaines comorbidités. Cela explique probablement en partie les énormes différences d'expression clinique et de gravité observées entre des individus jeunes sans antécédents et des sujets âgés ou ayant des comorbidités. Chez les sujets plus jeunes et en bonne santé, en particulier les enfants et adolescents, l'infection est souvent peu symptomatique (2,52), mais de rares décès ont tout de même été rapportés (2). La COVID-19 touche surtout des patients plus âgés et la mortalité est accrue en présence de comorbidités. L'infection débute alors par un léger syndrome grippal avant de s'aggraver subitement en pneumonie grave, après un délai d'environ une semaine (2). L'infection peut se compliquer d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, de choc septique, d'une coagulation intra-vasculaire disséminée, d'une rhabdomyolyse, d'atteintes cardiaques

de type myocardite, d'arythmies ou encore d'insuffisance rénale aiguë pouvant nécessiter le recours à une dialyse. On estime à au moins 15 % le taux d'infections sévères chez ces patients (2,43,44). Une composante cardiaque ne doit pas être négligée, au-delà de l'atteinte pulmonaire, et aggrave certainement le pronostic (61).

Les signes biologiques sont peu spécifiques. Le syndrome inflammatoire est modéré avec une légère élévation de la protéine C réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation. Le taux de leucocytes est souvent normal avec, fréquemment, une lymphopénie et/ou une éosinopénie (13,43).

Les signes radiologiques sont semblables à ceux observés dans les autres pneumonies d'étiologie virale. La radiographie thoracique est très variable, pouvant montrer un cliché normal, des infiltrats interstitiels et/ou des opacifications diffuses. Les principaux signes observés au scanner sont des opacités diffuses en verre dépoli, des plages de consolidation hétérogènes et des épaisissements parenchymateux fibreux, avec une localisation principalement péri bronchique et sous-pleurale (14,62). Les opacités en verre dépoli évoluent vers une consolidation qui atteint son maximum environ 10 jours après le début des symptômes. En cas d'évolution favorable, les plages de consolidation régressent et laissent un épaisissement fibreux cicatriciel (Figure 6) (12,62). Certains patients asymptomatiques présentent des signes radiologiques sur le scanner, mais qui ne sont pas toujours visibles sur la radiographie thoracique (63).

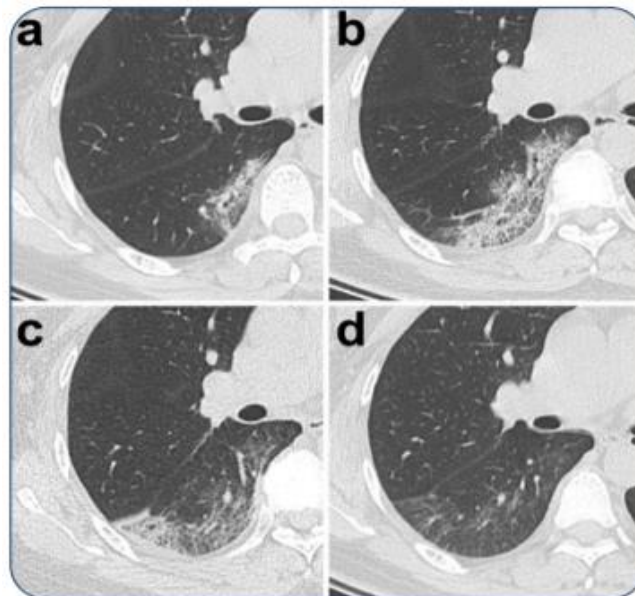


Figure 6 : Évolution temporelle des signes radiologiques de la COVID-19 au Scanner (12).  
*Opacités en verre dépoli (a), extension des opacités et aspects hétérogènes avec plages de consolidation (b), consolidation en régression (c), épaisissement fibreux parenchymateux cicatriciel (d).*

Globalement, en juillet 2020 à la fin de la première vague, la mortalité associée à la COVID-19 était de l'ordre de 0,7% en France (64). Il était estimé que 80 % des sujets symptomatiques ne nécessiteraient pas d'hospitalisation (Figure 7) (20).

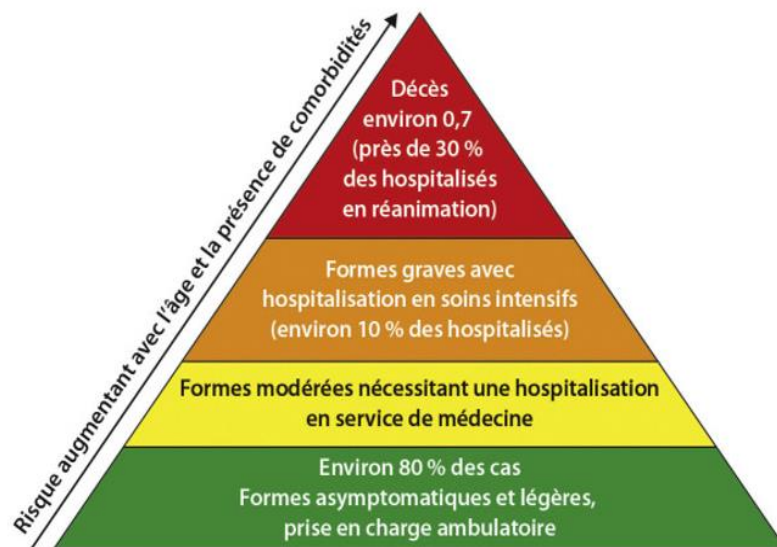


Figure 7 : Répartition des formes cliniques de la COVID-19 selon leur gravité, en juillet 2020 (20).

La soudaineté de l'expansion de ce virus explique l'impact majeur qu'il a eu sur les systèmes de santé, en saturant brutalement toute l'offre de soins, malgré un taux de létalité relativement bas. Celle-ci est supérieure à celle de la grippe saisonnière (0,2 %), mais significativement moindre que celle du SARS (10 %) ou du MERS (30 %). La mortalité est considérablement accrue chez les patients de plus de 60 ans présentant des comorbidités, telles que les maladies respiratoires chroniques, l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, les cancers et l'insuffisance cardiaque ou rénale (14,20,51). La situation des enfants est particulière, avec un taux d'hospitalisation inférieur à 1 %, mais quelques formes rares de myocardite (20).

#### I.4.6. Diagnostic

Aucun des signes pris isolément ou en association ne permet cependant de porter ou d'infirmier le diagnostic de la COVID-19, ce qui impose la réalisation d'un test virologique chez tout patient suspect (20).

La méthode diagnostique de choix est la détection génomique du virus par une méthode de biologie moléculaire (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction ou RT-PCR) du virus SARS-CoV-2 dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé (14,15).

La recherche du virus dans les selles pourrait présenter un intérêt chez certains patients. En effet, des études ont démontré que les résultats de RT-PCR réalisées sur des prélèvements respiratoires sont restés négatifs alors que ceux des frottis rectaux étaient positifs. Ces résultats indiqueraient un déplacement du tropisme viral vers le tube digestif et une excrétion par voie fécale (49).

Une autre méthode de diagnostic consiste à détecter les anticorps IgA, IgM et IgG dirigés spécifiquement contre le SARS-CoV-2, soit par des tests rapides immuno-chromatographiques, soit par des méthodes classiques immuno-enzymatiques (14,21). La séroconversion est rapide, les IgM étant détectables, le plus souvent, dès le début des symptômes et les IgG, 10 à 14 jours plus tard. Ces méthodes sont complémentaires à la RT-PCR dans la mesure où elles permettent de diagnostiquer des infections à un stade plus tardif, à un moment où le virus ne serait plus présent au niveau du nasopharynx. Elles permettent également de faire un diagnostic rétrospectif de l'infection. Cependant, à l'heure des connaissances actuelles, la capacité neutralisante de ces anticorps détectés n'est pas connue. Dès lors, la présence d'anticorps dans le sérum ne permet pas encore de statuer quant à leur éventuel caractère protecteur lors d'une infection qui surviendrait ultérieurement. Les tests rapides sont faciles d'utilisation et fournissent un résultat en quelques minutes, ce qui présente un intérêt non négligeable dans la prise en charge des suspicions de la COVID-19. Contrairement à la détection du génome par RT-PCR et au dosage des anticorps par une méthode immuno-enzymatique classique, les tests rapides immuno-chromatographiques ne requièrent pas d'équipement particulier, rendant cette méthode moins onéreuse et plus facile à mettre en place dans les laboratoires et cabinet de ville ainsi que dans les pharmacies. Ces tests de détection rapide sont spécifiques, mais affichent une sensibilité trop faible en début d'infection pour être utilisés seuls dans le diagnostic étiologique d'une infection respiratoire aiguë.

Enfin, des tests RT-PCR réalisés sur des patients ayant été symptomatiques mais ne l'étant plus étaient revenus positifs en continu pendant plusieurs jours à distance des symptômes, ce qui n'a jamais été le cas dans l'histoire des maladies infectieuses humaines. En d'autres termes, les personnes infectées de manière asymptomatique, les patients en incubation et ceux n'ayant plus de symptômes de la COVID-19 peuvent poser de sérieux défis pour la prévention et le contrôle de la maladie (14).

#### **I.4.7. Variants**

De nombreux variants du SARS-CoV-2 circulent en France et de nouveaux variants porteurs de mutations sont régulièrement identifiés. Seuls certains d'entre eux ont un impact démontré sur la santé publique (augmentation de la transmissibilité, de la gravité de l'infection ou encore échappement immunitaire). Ils sont identifiés via des analyses de risque et alors qualifiés de variants préoccupants (« variants of concern », ou VOC, en anglais).

Les premiers VOC sont apparus à partir de fin 2020. Ils font l'objet d'une dénomination internationale définie par l'OMS et basée sur l'alphabet grec. Le variant Alpha s'est rapidement propagé en France après son introduction fin 2020 et est devenu majoritaire en mars 2021. Les variants Beta et Gamma ont également circulé au premier semestre 2021, de manière toutefois moindre. Le variant Delta est apparu en mai 2021 et a rapidement remplacé les précédents variants. Il est devenu majoritaire en France en juillet 2021 et représentait plus de 99% des variants circulants à partir du mois d'août 2021. Le variant Omicron est le dernier VOC apparu, fin novembre 2021, et sa diffusion est actuellement croissante (65).

#### I.4.8. Traitements

Au premier janvier 2022, il n'existe actuellement aucune thérapeutique spécifique pour traiter une infection au SARS-CoV-2, dans la population générale, comme pour la plupart des infections respiratoires virales (14). Le traitement est symptomatique et nécessite une assistance ventilatoire en cas de détresse respiratoire. La dexaméthasone diminue de façon importante la gravité des symptômes respiratoires (66). Dans les cas sévères, le recours à l'ECMO (oxygénation par membrane extra corporelle) peut s'avérer nécessaire (2,43,44). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont déconseillés. Pour traiter les céphalées et les courbatures ou à visée antipyrétique, il est recommandé d'utiliser le paracétamol. Des schémas thérapeutiques sur la base d'associations de chloroquine ou d'hydroxychloroquine, ou encore d'antiviraux (remdesivir) ont démontré une certaine efficacité sur la durée d'excrétion virale (67). L'hydroxychloroquine n'est cependant pas dépourvue d'une certaine toxicité cardiaque (61), ce qui impose d'être prudent tant que son efficacité n'est pas clairement démontrée dans une étude d'envergure contrôlée.

La recherche française et internationale se mobilise avec une rapidité inédite, d'autres traitements étant à l'étude, notamment basés sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux (2,52). Suite à l'avis de l'ANSM, trois traitements constitués d'anticorps monoclonaux seraient pris en charge de façon dérogatoire en France en fin d'année 2021, le RONAPREVE, l'EVUSHELD et le XEVUDY (68–71). Le RONAPREVE est une bithérapie à base d'anticorps monoclonaux utilisable chez des patients atteints de la COVID-19 hospitalisés nécessitant une oxygénothérapie non invasive et qui n'ont pas développé naturellement leurs propres anticorps (patients séronégatifs) (69). L'EVUSHELD est une bithérapie à base d'anticorps monoclonaux utilisable en prophylaxie préexposition de la COVID-19 chez certains patients à très haut risque de forme sévère (70). L'anticorps monoclonal XEVUDY serait utilisable dans le traitement curatif de la COVID-19, chez les patients ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène, mais présentant un risque d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, y compris en cas d'infection par le variant Omicron (71). La Haute Autorité de Santé (HAS) autoriserait également en janvier 2022 l'accès précoce à l'antiviral oral PAXLOVID dans le traitement curatif de la COVID-19 chez certains patients adultes atteints de la COVID-19 ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (68,72).

#### I.4.9. Prévention

L'élément clé est de limiter la transmission du virus.

De multiples facteurs influenceraient la vitesse de dissémination du SARS-CoV-2, notamment les caractéristiques intrinsèques du virus, les facteurs climatiques, les comportements humains, les politiques de santé publique et l'état d'immunité de la population.

Il était initialement admis que les coronavirus étaient responsables d'épidémies essentiellement hivernales (73) et que la persistance de ces virus sur les surfaces inertes raccourcissait lorsque la température augmentait (74). Il était donc envisageable que la transmission interhumaine du SARS-CoV-2 soit moins efficace en été. Cependant, l'épidémie

se développait dans des pays à climat chaud, ce qui a très tôt suggéré que l'arrivée de l'été ne suffirait pas à faire disparaître le virus d'Europe (20).

L'efficacité du port du masque, des mesures d'hygiène et de la distanciation physique n'est plus à démontrer (47,75). L'enquête CoviPrev, menée par Santé publique France, a montré que le respect des recommandations concernant les mesures de protection a eu tendance à diminuer après la fin du confinement, à l'exception du port du masque en public (75).

Les mesures d'isolement des patients et de mise en quarantaine de certains groupes de populations à risque permettent de limiter la transmission.

Le confinement, mis en place dans de nombreux pays depuis le début de la pandémie, ayant pour but principal de réduire l'ampleur d'un pic de contagion qui risquerait d'outrepasser les capacités de prise en charge médicale, notamment dans les hôpitaux et les unités de soins intensifs, a été extrêmement efficace, faisant chuter le R0 de 77 % en France (20). Il s'agit, cependant, d'une mesure portant atteinte aux libertés individuelles et sa mise en place dans les pays démocratiques s'avère difficile. Les confinements itératifs auront, par ailleurs, des conséquences socio-économiques majeures (11,19). Dans les pays à faible revenu, les données sont, en revanche, nettement moins étoffées, voire absentes. L'impact de la COVID-19 dans ces pays ou régions du monde est ainsi méconnu, et est probablement sous-estimé (12).

Depuis la levée du confinement, le contrôle de l'épidémie repose sur une politique de tests virologiques massifs, associée à l'isolement des sujets infectés et à l'identification précoce des sujets contacts à risque (contact tracing). Cette stratégie a fait la preuve de son efficacité, notamment en Chine (76) et en Corée du Sud (77).

Enfin, le niveau d'immunité collective est un élément déterminant de l'évolution d'une épidémie. Sur la base de modélisations prenant en compte le R0 de la maladie, il peut être estimé que l'épidémie s'arrêtera lorsqu'environ 70 % de la population seront immunisés (78). Or, la séroprévalence de la COVID-19 en France à l'issue de la première vague restait faible, estimée à 6,7 % (64). Il est toutefois possible qu'une partie de la population soit protégée vis-à-vis du SARS-CoV-2 en raison d'une immunité croisée avec d'autres coronavirus. Des anticorps reconnaissant ce virus sont en effet présents chez les patients ayant été infectés par le SARS-CoV, mais ils ne sont probablement pas neutralisants. L'immunité antivirale cellulaire pourrait également conférer un certain degré de protection croisée (79).

En parallèle des essais cliniques à la recherche d'un traitement efficace contre la COVID-19, l'industrie pharmaceutique et de nombreuses sociétés de biotechnologie ont cherché à développer un vaccin, qui offrirait probablement la meilleure option pour le contrôle de la COVID-19 (66). Des vaccins à base d'épitopes, d'ARNm et de structure de protéine S-RBD ont été largement proposés et lancés (80,81). Une reconstruction rapide du SARS-CoV-2 à l'aide d'une plateforme de génomique synthétique a été signalée et des modèles humains de souris transgéniques et de singes ont été créés (82,83), ce qui a permis à certains vaccins de pouvoir rapidement passer en phase d'essai clinique (84).

Le vaccin contre la COVID-19 COMIRNATY, développé par Pfizer et BioNTech, a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne conditionnelle le 21 décembre 2020. Il est ainsi le premier vaccin contre le SARS-CoV-2 commercialisé en France et dans l'Union

européenne. Cette mise à disposition a permis de débiter la vaccination au sein de la population française le 27 décembre 2020 (85). Ce vaccin à ARN messager se présente en dispersion à diluer avant l'injection et a des caractéristiques techniques étroites, notamment en termes de conservation. La HAS, le ministère de la Santé, l'Assurance maladie et l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) ont ainsi défini les dispositifs permettant de mettre en œuvre, d'encadrer et de sécuriser la stratégie de vaccination avec ce vaccin. De nombreux centres de vaccination ont alors émergé en France, ce qui a permis de faciliter la consultation pré vaccinale et le recueil du consentement éclairé des patients, l'organisation de l'approvisionnement en vaccin en tenant compte des caractéristiques techniques de COMIRNATY, la traçabilité de la vaccination au sein de la population via le système d'information VACCIN COVID, et la surveillance renforcée des effets indésirables associés à ce vaccin (85).

Depuis le début de l'année 2021, plusieurs vaccins contre la COVID-19 sont disponibles en France. Deux vaccins dits « à ARN messager » sans adjuvant, COMIRNATY des laboratoires Pfizer/BioNTech et SPIKEVAX des laboratoires Moderna. Deux vaccins à ADN (acide désoxyribonucléique) recombinant sans adjuvant, VAXZEVRIA des laboratoires AstraZeneca (en partenariat avec l'Université d'Oxford) et COVID-19 VACCINE JANSSEN des laboratoires Janssen (86). Enfin, la mise à disposition d'un vaccin protéique recombinant avec adjuvant, NUVAXOVID des laboratoires Novavax est prévue fin février 2022 (86).

L'efficacité et la sécurité de ces vaccins ont été évaluées dans des essais cliniques de grande taille menés en 2020 et 2021 (86).

Les vaccins à ARN messager semblent être d'une grande efficacité (95 % de taux de protection après 2 injections) pour prévenir les formes symptomatiques légères à modérées de la COVID-19 chez les personnes n'ayant jamais été infectées par le SARS-CoV-2. Face aux premiers variants préoccupants identifiés depuis la fin 2020 (Alpha, Bêta, Gamma et Delta), le vaccin COMIRNATY a conservé une bonne efficacité. Concernant le variant Omicron, les tout premiers résultats indiquent que l'efficacité après 2 doses de COMIRNATY semble diminuée (environ 38 %) mais l'efficacité après 3 doses semble maintenue (autour de 75 %). Le vaccin SPIKEVAX protège contre les formes sévères chez les personnes âgées et chez celles infectées par les variants Alpha ou Delta. Concernant son efficacité contre le variant Omicron, on ne dispose pas encore de suffisamment de données (décembre 2021) (86).

Le vaccin VAXZEVRIA (Astrazeneca) semblait lors des études pour sa mise sur le marché un peu moins efficace avec, en moyenne, 70,4 % de protection contre les formes symptomatiques de la COVID-19. Des données britanniques, obtenues en vie réelle, suggèrent une efficacité du vaccin AstraZeneca chez les plus de 65 ans de 94 % (taux de protection contre les hospitalisations entre 28 et 34 jours après la première injection). L'efficacité de ce vaccin est davantage affectée lors d'infections par les nouveaux variants. Dans le cas d'Omicron, deux injections de VAXZEVRIA ne semblent pas protéger contre ce variant. En revanche, deux injections de VAXZEVRIA suivies d'une injection de vaccin à ARNm semblent garder une bonne efficacité (autour de 70 % de protection) (86).

Selon les études ayant mené à sa commercialisation, l'efficacité du COVID-19 Vaccine Janssen, qui utilise un vecteur adénoviral humain, apparaît rapidement avec un taux de protection estimé à 66,9 %. De plus, le vaccin semble avoir une bonne efficacité contre les formes graves (taux de protection d'environ 85 %). Ce vaccin, au départ administré en une

seule injection, doit désormais être suivi d'un rappel avec un vaccin à ARNm ou d'une 2e injection de vaccin COVID-19 Vaccine Janssen. (86).

L'efficacité du vaccin NUVAXOVID sur les formes symptomatiques de la COVID-19 est estimée entre 89,7 et 90,4 % selon les essais (86).

Le profil de sécurité des vaccins COMIRNATY et SPIKEVAX est rassurant, avec essentiellement des réactions habituellement observées après une vaccination, assez fréquentes, plus intenses chez les personnes de moins de 56 ans (COMIRNATY), de moins de 65 ans (SPIKEVAX) et après la seconde injection. Des cas de myocardites ont été rapportés chez les jeunes hommes, avec une fréquence plus élevée avec le SPIKEVAX. Ce vaccin n'est ainsi recommandé qu'aux personnes âgées de plus de 30 ans (86). Concernant le profil de sécurité de VAXZEVRIA, des effets indésirables graves chez les femmes jeunes (thrombose des sinus veineux cérébraux et coagulation intravasculaire disséminée) ont été très rarement observés. Après avoir suspendu brièvement la vaccination avec ce vaccin, la HAS a autorisé à nouveau son utilisation mais seulement pour les sujets âgés de 55 ans et plus. À la date de décembre 2021, VAXZEVRIA n'est plus utilisé dans le cadre des campagnes de vaccination en France (86). Le vaccin COVID-19 Vaccine Janssen est moins utilisé en France et est réservé aux personnes âgées de 55 ans et plus (86). Concernant le vaccin NUVAXOVID, les effets indésirables locaux et généraux les plus fréquents chez les personnes âgées de 18 à 64 ans, notamment après la deuxième dose de NUVAXOVID, sont une douleur au site d'injection, une fatigue, des céphalées et des malaises (86).



## II. Matériels et Méthodes

---

### II.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive, prospective, multicentrique, en soins primaires, dans le Limousin, visant à étudier le profil des patients adultes, atteints ou suspects de la COVID-19.

Nous avons utilisé les données d'une cohorte de malade « COCOA » (Cohorte COVID-19 Ambulatoire), recueillies dans l'application en ligne « ENGAGE ».

Les patients résidaient en Haute-Vienne, Corrèze ou Creuse et avaient été inclus dans l'application par leur médecin généraliste ou l'hôpital de proximité, entre le 31 mars 2020 et le 13 novembre 2020.

Seuls les patients majeurs étaient admissibles pour répondre aux questionnaires en ligne.

Chaque patient devait avoir bénéficié d'au moins une RT-PCR COVID-19 positive ou avoir présenté au moins un symptôme pouvant faire évoquer une maladie au SARS-CoV-2.

Aucun patient n'avait reçu de doses de vaccins contre la COVID-19.

### II.2. Cadre réglementaire

Le consentement de chaque patient était recueilli par la personne l'ayant inclus sur le dispositif et devait ensuite être confirmé sur l'application avec un accord de participation.

Les patients étaient également informés de l'utilisation potentielle de leurs données anonymisées à des fins de recherche.

Le résumé du protocole de recherche comprenant les questionnaires initiaux, de suivis et psychologiques avaient été approuvés par le Comité de Protection des Personnes (CPP) dans le cadre de l'étude COCOA.

### II.3. Outil ENGAGE

Les patients avaient accès à des documents d'information sur l'application ENGAGE (ANNEXE 1) : « Vous avez accepté une prise en charge à domicile de votre infection non grave au coronavirus (COVID-19) et nous vous en remercions », « Quels traitements prendre ? », « Quand serai-je guéri ? », « Démarches administratives », « Mesures d'hygiène et masque », « Le linge, la vaisselle, le ménage », « Mes courses », « Puis-je rencontrer du

monde ? », « Mes enfants, mon époux-se, mes animaux ? », « Le suivi médical », « Comment faire quand tout le foyer est en confinement ? ».

L'âge à l'inclusion, le sexe, le département de résidence, l'isolement ou non à domicile, la date du/des premier(s) symptôme(s) et/ou du test RT-PCR COVID-19 positif, la date d'inclusion dans l'étude, étaient renseignés dans l'application pour chaque patient, par la personne l'ayant inclus dans le dispositif.

L'outil de suivi était rempli quotidiennement par le patient lui-même ou un aidant et permettait le recueil répété de mêmes variables au cours du temps. Le premier questionnaire annonçait les antécédents et la prise de médicaments. Les suivants renseignaient les symptômes probables d'une infection au SARS-CoV-2 entre J0 et J20 du début des symptômes. Un questionnaire d'évaluation de l'état psychologique était également proposé 3 fois au cours du suivi à J2 ou J3, puis à J7 ou J8, puis à J11 ou J12 (ANNEXE 2.4).

Les réponses aux questionnaires pouvaient déclencher des alertes, gérées à distance par un groupe de deux internes de médecine générale et un médecin généraliste, pouvant réaliser un bilan médical à distance.

En cas de non-réponse, les patients recevaient le jour même un rappel par mail, puis étaient secondairement contactés par téléphone s'ils n'avaient toujours pas complété les questionnaires. Les données qui persistaient manquantes ont été récupérées par téléphone à posteriori.

Nous avons étudié l'âge, le sexe, le département de résidence, la présence ou non d'un aidant à domicile, le résultat du test RT-PCR COVID-19 s'il avait été réalisé, la date du/des premier(s) symptôme(s) (J0) et/ou du test RT-PCR COVID-19 positif, le premier jour de suivi, le nombre de jours de suivi, les facteurs de risque potentiels de forme grave de la COVID-19, la température, l'état général ainsi que les symptômes neurologiques, oto-rhino-laryngologiques (ORL), respiratoires, digestifs et psychologiques, de chaque patient inclus dans l'étude. Nous avons également étudié la survenue et le type de symptômes graves apparus au cours du temps, ainsi que la présence ou non de symptômes au terme du suivi.

Les facteurs de risque recherchés étaient les suivants (ANNEXE 2.1) :

- Tabac,
- Diabète,
- Insuffisance cardiaque,
- Insuffisance respiratoire,
- Insuffisance rénale dialysée,
- Néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression (ID),
- Prise d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la semaine précédent le début des symptômes et/ou du test positif,
- Prise d'hydroxychloroquine, de chloroquine ou d'azithromycine dans la semaine précédent le début des symptômes et/ou du test positif,
- Prise de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs au long court pour une maladie inflammatoire ou auto-immune,
- Prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) au long court.

Les symptômes recherchés dans le questionnaire de suivi étaient les suivants (ANNEXE 2.2 et 2.3) :

- Température supérieure ou égale à 38° ou inférieure ou égale à 35,5°.
- Altération de l'état général :
  - Se sentir mal inférieur ou égal à 5 (sur une échelle de 0 à 10),
  - Asthénie supérieure ou égale à 5 (sur une échelle de 0 à 10) \*,
  - Mauvaise alimentation et ou hydratation,
  - Courbatures supérieures ou égales à 2 (sur une échelle de 0 à 10) \*.
- Symptômes neurologiques :
  - Céphalées supérieures ou égales à 2 (sur une échelle de 0 à 10) \*.
- Symptômes ORL :
  - Rhinite \*,
  - Mal de gorge \*,
  - Anosmie et/ou agueusie \*,
  - Prurit oculaire \*.
- Symptômes respiratoires :
  - Toux \*,
  - Hémoptysie,
  - Expectorations sales,
  - Douleur thoracique,
  - Gène respiratoire,
  - Dyspnée de repos,
  - Dyspnée à l'effort léger,
  - Dyspnée à l'effort intense,
  - Comptage inférieur ou égal à 5, entre 6 et 10, ou entre 11 et 15 (le comptage consistait à faire compter le patient à voix haute le plus longtemps possible sans qu'il ne reprenne sa respiration, à une vitesse de l'ordre de la seconde).
- Signes digestifs :
  - Vomissements,
  - Diarrhées.
- Symptômes psychologiques (ANNEXE 2.4) :
  - Situation difficile à vivre supérieure ou égale à 5 (sur une échelle de 0 à 10),
  - Anxiété supérieure ou égale à 5 (sur une échelle de 0 à 10),
  - Tristesse supérieure ou égale à 5 (sur une échelle de 0 à 10),
  - Colère supérieure ou égale à 5 (sur une échelle de 0 à 10),
  - Troubles du sommeil.

Un symptôme grave était défini par un « drapeau rouge » dans l'application ENGAGE (ANNEXE 2.2 et 2.3) :

- Température supérieure à 40°,
- Se sentir mal inférieur ou égal à 1 (sur une échelle de 0 à 10),
- Asthénie supérieure ou égale à 8 (sur une échelle de 0 à 10) \*,
- Courbatures à 10 (sur une échelle de 0 à 10) \*,
- Céphalées à 10 (sur une échelle de 0 à 10) \*,

- Hémoptysie,
- Douleur thoracique,
- Dyspnée au repos,
- Comptage inférieur ou égal à 5 (le comptage consistait à faire compter le patient à voix haute le plus longtemps possible sans qu'il ne reprenne sa respiration, à une vitesse de l'ordre de la seconde).

Un symptôme léger était défini par un « drapeau vert » et un symptôme modéré était défini par un « drapeau orange » dans l'application ENGAGE (ANNEXE 2.2 et 2.3). Si le patient présentait un drapeau rouge, orange et/ou vert (ANNEXE 2.2 et 2.3) le même jour et pour la même catégorie de symptômes, il était toujours comptabilisé selon le symptôme le plus grave.

Du fait de l'évolution des connaissances scientifiques au cours du temps, le questionnaire de suivi a été ajusté en date du 27 avril 2020. Les symptômes comprenant un astérisque (\*) ont été recherchés seulement pour les patients inclus après cette date (ANNEXE 2.3). Seuls 13 patients ont eu accès au questionnaire de suivi ajusté comprenant l'ensemble des questions.

## II.4. Objectifs

L'objectif principal de notre étude était :

- Etudier le profil des patients adultes atteints ou suspects de la COVID-19, ayant bénéficié de l'application de suivi ambulatoire ENGAGE dans le Limousin.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Etudier la fréquence d'apparition des différents symptômes (température, état général, neurologiques, ORL, pulmonaires, digestifs) dans cette cohorte de patients.
- Etudier la fréquence d'apparition des signes de gravité (drapeaux rouges) chez ces patients.
- Etudier si l'ensemble des patients était asymptomatique au terme du suivi.
- Etudier la fréquence d'apparition des symptômes psychologiques dans cette cohorte de patients.
- Etudier le nombre de symptômes par catégorie (température, état général, neurologique, ORL, pulmonaire, digestif, psychologique).
- Etudier si les patients ayant des comorbidités (tabac, diabète, insuffisance respiratoire, néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression) avaient présenté plus de symptômes graves (drapeaux rouges) que les patients sans comorbidités.
- Etudier si les patients ayant pris des médicaments (AINS, hydroxychloroquine ou chloroquine ou azithromycine, corticoïdes ou immunosuppresseurs, ARA II ou IEC) dans la semaine précédant l'apparition des premiers symptômes avaient eu plus de symptômes graves (drapeaux rouges) que ceux n'en n'ayant pas pris.

- Etudier si les patients âgés avaient eu plus de symptômes graves (drapeaux rouges) que les jeunes.
- Etudier si les hommes avaient eu plus de symptômes graves (drapeaux rouges) que les femmes.
- Etudier si les patients ayant eu une RT-PCR COVID-19 positive avaient présenté plus de symptômes graves (drapeaux rouges) que ceux n'en ayant pas bénéficié ou ayant été négatif.
- Etudier si les patients ayant présenté des symptômes graves (drapeaux rouges) avaient plus d'atteinte psychologique que ceux n'ayant pas présenté de symptômes graves.
- Etudier si les patients ayant présenté des symptômes graves (drapeaux rouges) au cours du suivi étaient plus symptomatiques au terme du suivi que ceux n'en ayant pas eu.
- Etudier si les patients ayant des comorbidités (tabac, diabète, insuffisance respiratoire, néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression) étaient plus symptomatiques au terme du suivi que les patients sans comorbidités.
- Etudier si les patients ayant pris des médicaments (AINS, hydroxychloroquine ou chloroquine ou azithromycine, corticoïdes ou immunosuppresseurs, ARA II ou IEC) dans la semaine précédant l'apparition des premiers symptômes étaient plus symptomatiques au terme du suivi que les patients sans comorbidités.
- Etudier si les patients âgés étaient plus symptomatiques au terme du suivi que les jeunes.
- Etudier si les hommes étaient plus symptomatiques au terme du suivi que les femmes.
- Etudier si les patients ayant eu une RT-PCR COVID-19 positive étaient plus symptomatiques au terme du suivi que ceux n'en ayant pas bénéficié ou ayant été négatif.
- Etudier si les patients ayant présenté une atteinte psychologique étaient plus symptomatiques au terme du suivi que ceux n'en ayant pas eu.
- Créer une base de données épidémiologiques de patients atteints ou suspects de la COVID-19 en ambulatoire, dans le Limousin.

Notre hypothèse de travail était que selon le profil des patients, certains présentaient plus de symptômes graves de la COVID-19 que d'autres et que certains étaient plus symptomatiques que d'autres au terme du suivi.

## **II.5. Critères de sélection des sujets**

Tous les patients possédant l'ensemble des critères d'inclusion et ne présentant pas de critères d'exclusion avaient été inclus dans l'analyse descriptive. Aucune randomisation n'avait été effectuée.

Critères d'inclusion :

- Patient majeur, âgé de 18 ans ou plus.
- Ayant eu un test RT-PCR COVID-19 positif ou ayant des symptômes évocateurs de la COVID-19.
- Ayant été inclus sur l'application ENGAGE.
- Ayant donné son consentement pour l'analyse des données.
- Ayant répondu à au moins 10 jours de questionnaires sur la totalité du suivi, soit à au moins un questionnaire sur deux lors du suivi.
- N'ayant pas été hospitalisé en cours de suivi.

Critères d'exclusion :

- Patient mineur, âgé de moins de 18 ans.
- Femme enceinte, personne âgée vivant en Établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPAD), patient en cours de radiothérapie.
- N'ayant pas donné ou ayant retiré son consentement pour l'analyse des données.
- N'ayant pas donné son âge, son sexe et/ou son lieu de résidence.
- N'ayant pas répondu aux questionnaires pendant plus de 5 jours consécutifs.
- Ayant répondu à moins de 10 jours de questionnaires sur la totalité du suivi .
- Ayant été hospitalisé en cours de suivi.

## II.6. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de notre étude était le profil des patients adultes atteints ou suspects de la COVID-19, ayant bénéficié de l'application de suivi ambulatoire ENGAGE dans le Limousin.

Les critères de jugements secondaires étaient les suivants :

- La fréquence d'apparition de la fièvre, de l'altération de l'état général, de symptômes neurologiques, ORL, pulmonaires ou digestifs au cours du suivi.
- La fréquence d'apparition des signes de gravité (drapeaux rouges) au cours du suivi.
- Le nombre de patients symptomatiques ou asymptomatiques au terme du suivi.
- La fréquence d'apparition des symptômes psychologiques au cours du suivi.
- Le nombre de symptômes par catégorie (température, état général, neurologique, ORL, pulmonaire, digestif, psychologique).
- Le nombre de patients avec ou sans comorbidités (tabac, diabète, insuffisance respiratoire, néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression) ayant présenté des symptômes graves (drapeaux rouges).
- Le nombre de patients ayant pris ou non des médicaments (AINS, hydroxychloroquine ou chloroquine ou azithromycine, corticoïdes ou immunosuppresseurs, ARA II ou IEC) dans la semaine précédant l'apparition des premiers symptômes, et ayant des symptômes graves (drapeaux rouges).

- Le nombre de patients âgés ou jeunes ayant présenté des symptômes graves (drapeaux rouges).
- Le nombre d'hommes ou de femmes ayant présenté des symptômes graves (drapeaux rouges).
- Le nombre de patients avec une RT-PCR COVID-19 positive, négative ou non faite, ayant présenté des symptômes graves (drapeaux rouges).
- Le nombre de patients ayant ou non présenté des symptômes graves (drapeaux rouges), et ayant présenté une atteinte psychologique.
- Le nombre de patients ayant ou non présenté des symptômes graves (drapeaux rouges) au cours du suivi et étant encore symptomatique au terme du suivi.
- Le nombre de patients avec ou sans comorbidités (tabac, diabète, insuffisance respiratoire, néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression) étant encore symptomatique au terme du suivi.
- Le nombre de patients ayant pris ou non des médicaments (AINS, hydroxychloroquine ou chloroquine ou azithromycine, corticoïdes ou immunosuppresseurs, ARA II ou IEC) dans la semaine précédant l'apparition des premiers symptômes, et étant encore symptomatique au terme du suivi.
- Le nombre de patients âgés ou jeunes étant encore symptomatique au terme du suivi.
- Le nombre d'hommes ou de femmes étant encore symptomatique au terme du suivi.
- Le nombre de patients avec une RT-PCR COVID-19 positive, négative ou non faite, et étant symptomatique au terme du suivi.
- Le nombre de patients étant symptomatique ou non au terme du suivi et ayant présenté une atteinte psychologique.
- La création d'une base de données épidémiologiques de patients atteints ou suspects de la COVID-19 en ambulatoire, dans le Limousin.

## II.7. Collectes de données et analyse

L'analyse descriptive a été effectuée sur la base des informations récupérées dans le cadre du suivi de la cohorte COCOA, sur l'outil informatique « ENGAGE ».

Les données ont secondairement été anonymisées puis extraites de l'outil informatique « ENGAGE » par la direction des services informatiques du CHU, afin de nous les remettre. Nous les avons alors collectées sur un tableau Excel, puis avons effectué une seconde relecture. En cas d'erreur, nous réalisons une troisième relecture.

Nous décrivons les caractéristiques des patients avec des fréquences (pourcentages) pour les variables catégorielles et des moyennes (écart-types) ou médianes (interquartiles) pour les variables continues. Nous avons effectué les calculs en utilisant le logiciel Excel.

Nous avons utilisé le logiciel « BiostaTGV » pour tester l'indépendance entre les variables qualitatives nominales : Test du Chi<sup>2</sup> de Pearson, Test du Chi<sup>2</sup> de Pearson avec correction de continuité de Yates ou le test non paramétrique de Fisher, selon la taille des échantillons (> 10, entre > 5 et ≤ 10, et ≤ 5, respectivement).

### III. Résultats

Dans notre étude épidémiologique, 81 patients ont été inclus pour l'analyse descriptive.

Nous avons analysé les données des patients inclus entre le 31 mars 2020 et le 13 novembre 2020. Le premier patient inclus présentait des symptômes depuis le 25 mars 2020. Le dernier patient inclus a été suivi jusqu'au 8 décembre 2020.

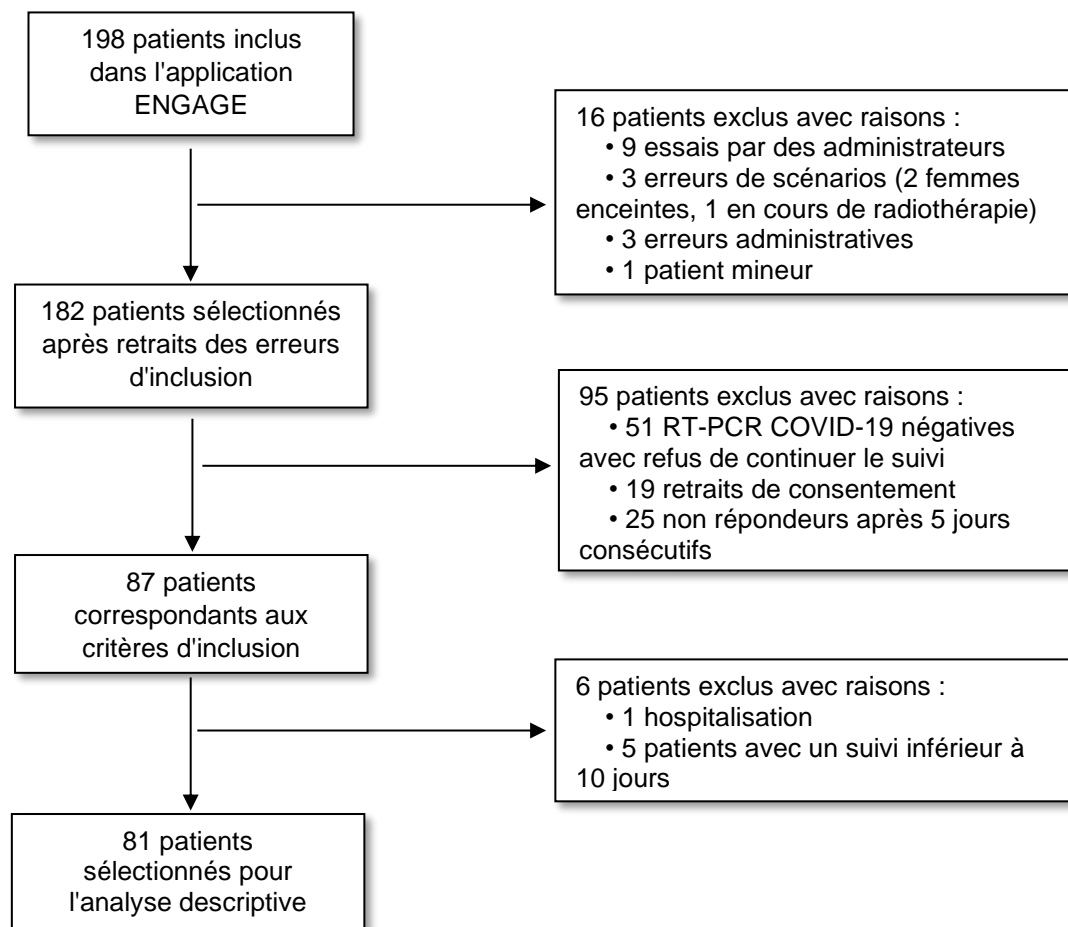


Figure 8 : Diagramme de flux.

Les 68 premiers patients avaient répondu au questionnaire de suivi créé initialement. Les 13 suivants avaient complété le questionnaire de suivi ajusté secondairement.



### III.1. Critères socio-démographiques

#### III.1.1. Age

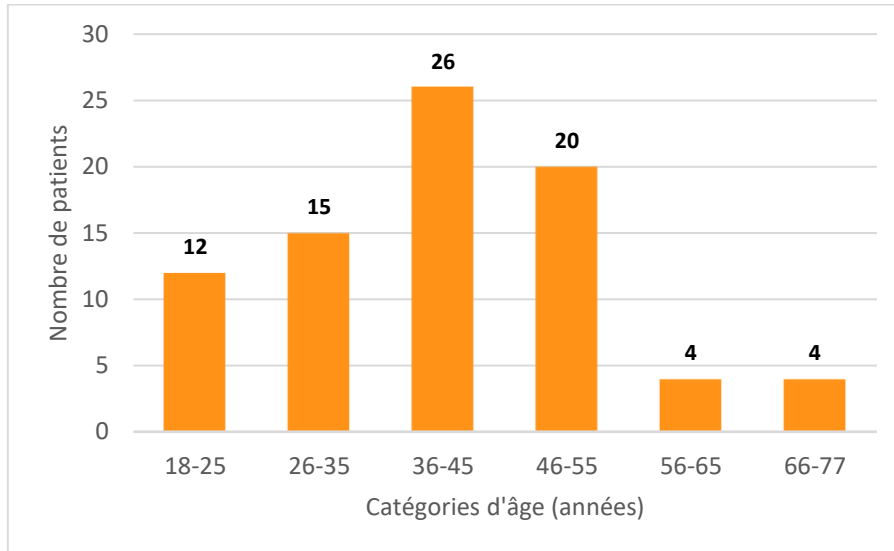


Figure 9 : Répartition des 81 patients selon la tranche d'âge.

Les patients inclus avaient entre 18 et 77 ans. L'âge moyen était de 41,2 ans. 57% des patients avaient un âge compris entre 36 et 55 ans. 95% des patients avaient 65 ans ou moins.

#### III.1.2. Sexe

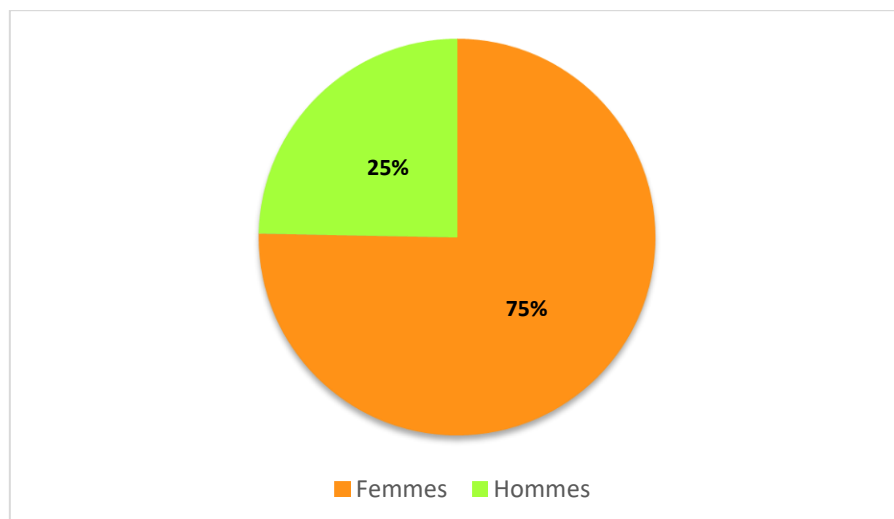


Figure 10 : Répartition des 81 patients selon le sexe.

61 patients étaient des femmes et 20 étaient des hommes.

### III.1.3. Centre d'inclusion

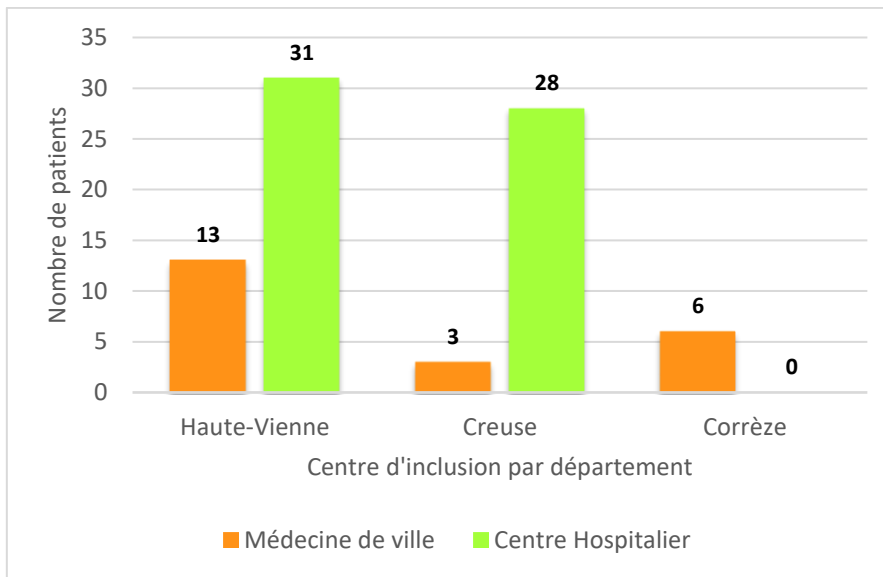


Figure 11 : Répartition des 81 patients selon le centre d'inclusion.

44 patients avaient été inclus en Haute-Vienne, 31 en Creuse et 6 en Corrèze. 22 patients avaient été inclus par des médecins généralistes.

### III.1.4. Isolement à domicile

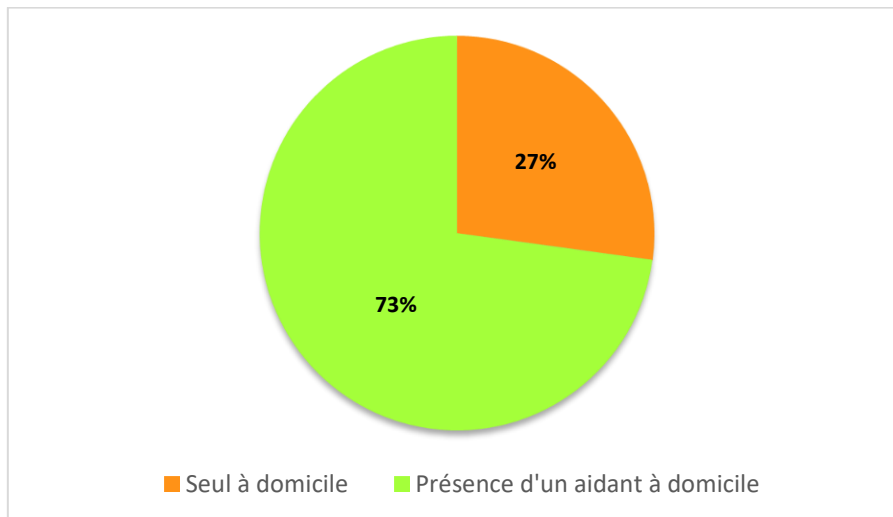


Figure 12 : Répartition des 81 patients selon leur isolement à domicile.

59 patients avaient au moins un aidant familial et/ou professionnel à domicile. 22 patients vivaient seuls à domicile, sans aidant familial ni professionnel.

### III.2. RT-PCR COVID-19

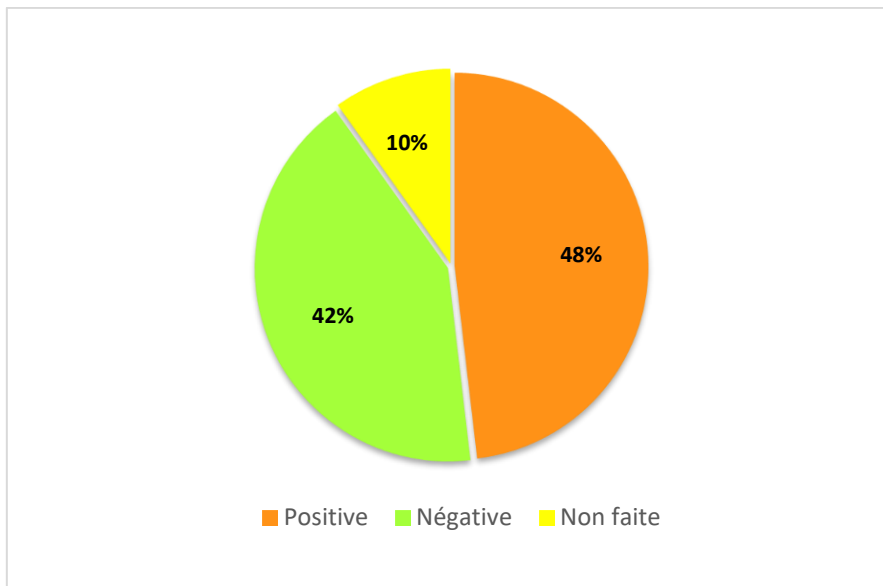


Figure 13 : Résultats des tests RT-PCR COVID-19 (n=81).

Sur 81 patients suivis, 39 patients avaient eu au moins un test RT-PCR COVID-19 positif, 34 patients avaient eu un test négatif sans test positif, et 8 patients n'avaient jamais réalisé de test au cours du suivi.

### III.3. Suivi

#### III.3.1. Premier jour du suivi

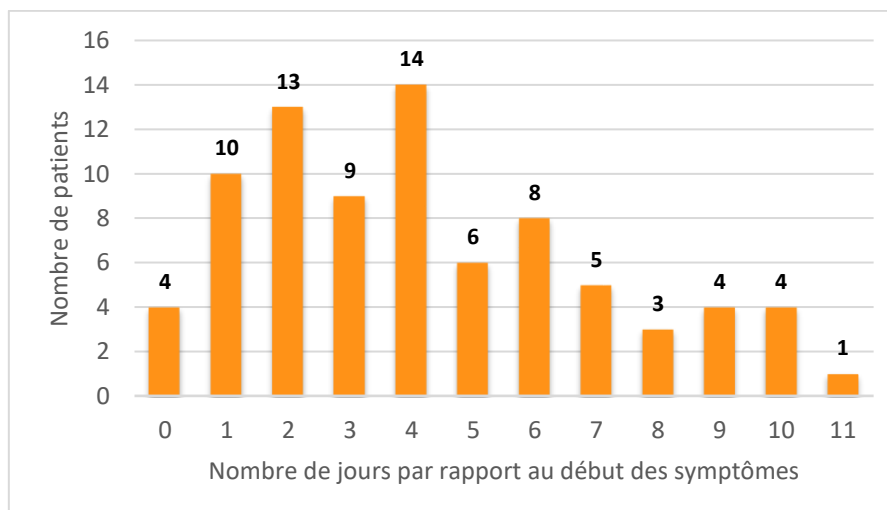


Figure 14 : Moment d'inclusion des 81 patients en fonction de leur premier jour symptomatique.

57% des patients avaient été inclus entre le premier et le quatrième jour après le début de leurs symptômes. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'enregistrement était de 4 jours (Q1–Q3 2–6 jours).

### III.3.2. Nombre de jours de suivi

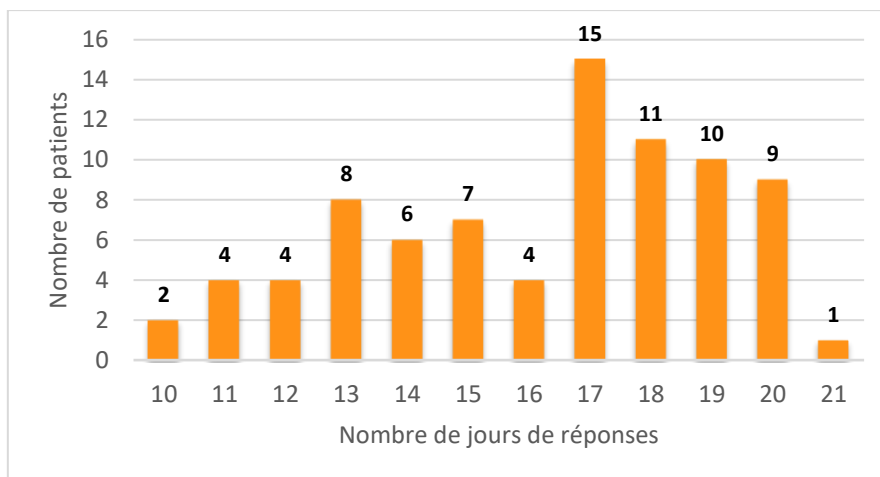


Figure 15 : Répartition des 81 patients selon le nombre de jours de réponses aux questionnaires.

Entre 17 et 20 jours de réponses avaient été obtenus pour 56% des patients.

### III.4. Facteurs de risque

Sur les 81 patients inclus, 46 n'avaient pas de facteur de risque et 35 en avaient au moins un.

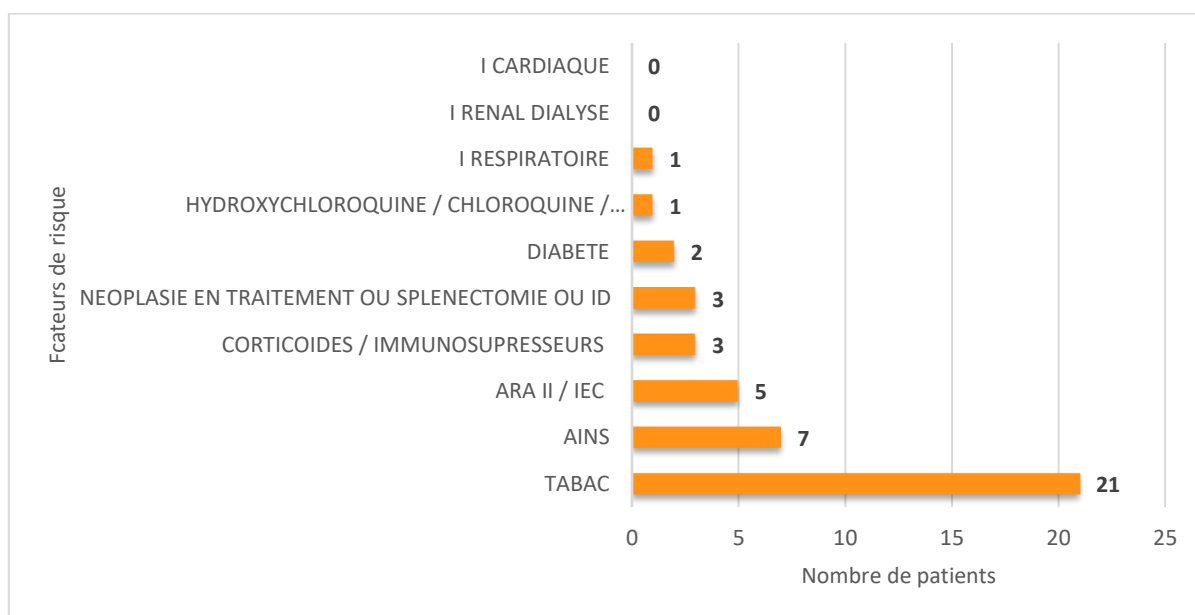


Figure 16 : Répartition des patients selon leurs facteurs de risque.

26% (n = 21) des patients de notre étude consommaient du tabac ; 8,6% (n = 7) avaient pris des AINS ; 6,2% (n = 5) avaient pris des IEC ou ARA II ; 3,7% (n = 3) avaient pris des corticoïdes ou des immunosuppresseurs et autant de patients étaient suivis pour néoplasie, splénectomie ou immunodépression ; 2,5% (n = 2) étaient diabétiques ; 1,2% (n = 1) avaient pris de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine ou de l'azithromycine, et autant de patients étaient insuffisants respiratoires.

28 patients ne présentaient qu'un seul facteur de risque (17 consommaient du tabac, 4 avaient pris au moins un AINS, 4 prenaient des IEC ou ARA II (2 patients par catégories), 1 était diabétique, 1 avait été splénectomisé, 1 avait pris des corticoïdes)

6 patients avaient 2 facteurs de risques : 2 étaient tabagiques et avaient consommé au moins un AINS, 1 était tabagique et avait pris un ARA II, 1 était diabétique et avait une néoplasie pulmonaire en cours de traitement, 1 était insuffisant respiratoire et avait pris un corticoïde, 1 avait pris au moins un AINS et de l'azithromycine.

1 patient avait 3 facteurs de risque, le tabac, l'immunodépression et la prise d'immunosuppresseurs pour une maladie inflammatoire ou auto-immune.

### III.5. Symptômes

#### III.5.1. Température

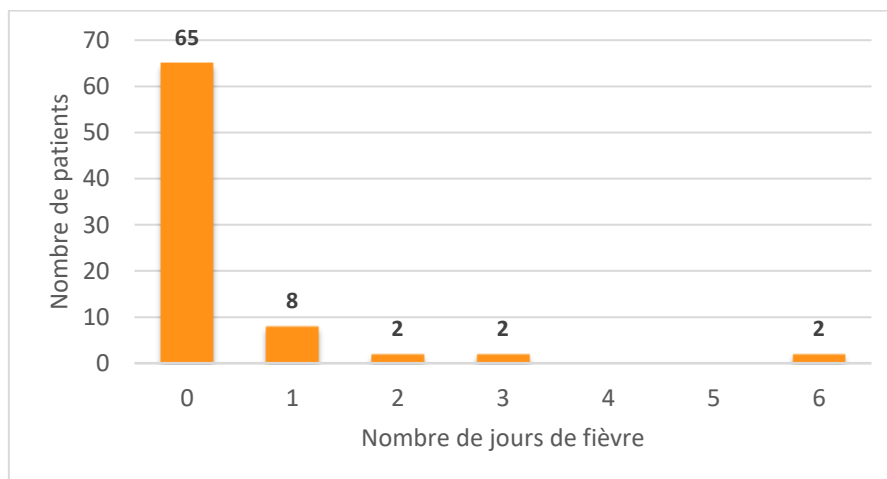


Figure 17 : Répartition selon les jours de fièvre.

14 patients sur 79 avaient présenté au moins un jour de fièvre à partir du premier jour du suivi. 2 patients avaient déclaré ne pas avoir de thermomètre.

Après récupération des données orales par téléphone, 24 patients sur 79 avaient en réalité présenté au moins un jour de fièvre avant et/ou pendant le suivi, ce qui correspond à 30,38% des patients.

### III.5.2. Etat général

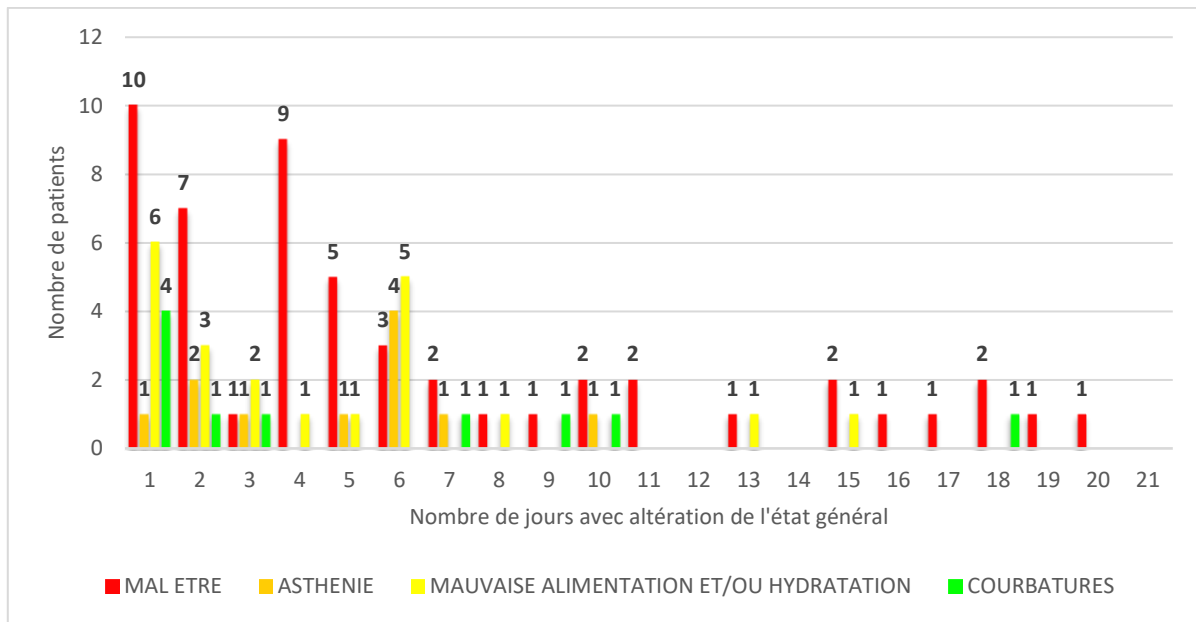


Figure 18 : Répartition selon l'altération de l'état général.

29 patients sur 81 n'avaient pas déclaré de mal être au cours du suivi. 52 patients sur 81 avaient déclaré s'être senti mal pendant au moins un jour, soit 64,20% des patients.

60 patients sur 81 n'avaient pas déclaré de difficulté alimentaire ni d'hydratation. 21 patients sur 81 avaient déclaré avoir eu une diminution de l'alimentation et/ou de l'hydratation pendant au moins un jour, soit 25,93% des patients

Seuls 13 patients avaient eu accès à la mise à jour du questionnaire permettant de répondre aux critères asthénie et courbatures :

11 patients sur 13 avaient déclaré s'être sentis fatigués pendant au moins un jour lors du suivi. Après récupération des données orales, 1 patient sur les deux n'ayant rien déclaré, avait présenté une asthénie avant le début du suivi et l'autre n'avait pas ressenti de fatigue. 33 patients sur 81 n'avaient pas eu accès au questionnaire ajusté mais avaient mentionné ce symptôme à l'oral. Ainsi, 45 patients sur 81 avaient présenté une asthénie avant et/ou pendant le suivi, soit 55,56% des patients.

10 patients sur 13 avaient déclaré avoir eu des courbatures pendant au moins un jour lors du suivi. Les 3 derniers patients n'avaient pas présenté ce symptôme ni avant ni pendant le suivi. Après récupération des données orales, 14 patients sur 81 n'avaient pas eu accès au questionnaire ajusté mais avaient mentionné avoir eu des courbatures à l'oral. Ainsi, 24 patients avaient présenté des courbatures avant et/ou pendant le suivi, soit 29,63% des patients.

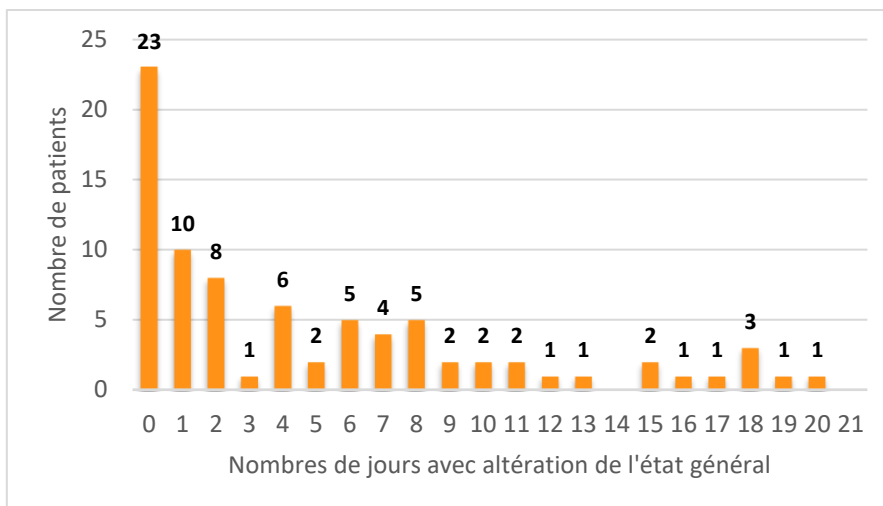


Figure 19 : Répartition globale selon l'altération de l'état général.

Au total, 58 patients sur 81 avaient ressenti une altération de l'état général pendant au moins un jour, soit 71,60% des patients. Ce résultat ne tient compte que des données déclarées, aucune donnée orale n'avait été récupérée pour ce calcul.

### III.5.3. Neurologiques

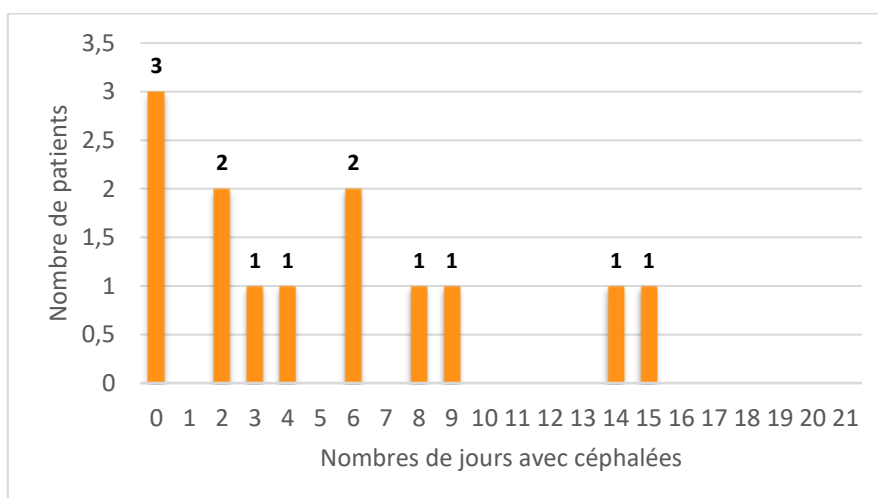


Figure 20 : Répartition selon les céphalées.

Seuls 13 patients avaient eu accès à la mise à jour du questionnaire permettant de répondre au critère céphalées :

10 patients sur 13 avaient déclaré avoir eu au moins un jour de céphalées lors du suivi. Les 3 derniers patients n'avaient pas présenté de céphalées ni avant ni pendant le suivi. Après récupération des données orales, 22 patients sur 81 n'avaient pas eu accès au questionnaire ajusté mais avaient mentionné avoir eu des céphalées à l'oral. Ainsi, après récupération des données orales, 32 patients avaient présenté ce symptôme avant et/ou pendant le suivi, soit 39,51% des patients.

### III.5.4. ORL

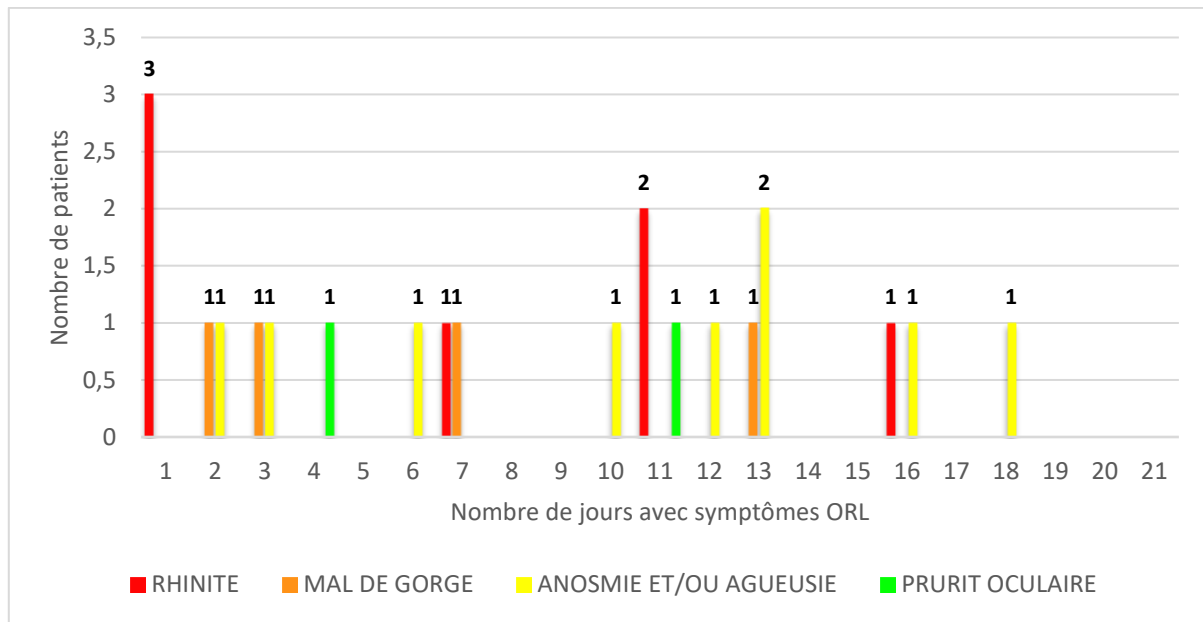


Figure 21 : Répartition selon les symptômes ORL.

Seuls 13 patients avaient eu accès à la mise à jour du questionnaire permettant de répondre aux critères ORL :

Au cours du suivi, sur les 13 patients ayant répondu au questionnaire ajusté, 7 patients avaient déclaré avoir présenté une rhinite, 4 patients avoir eu mal de gorge, 9 patients avoir eu une anosmie et/ou agueusie et 2 patients avoir présenté un prurit oculaire, pendant au moins un jour.

Après récupération des données orales, sur les patients n'ayant pas eu accès au questionnaire ajusté, 3 patients sur 81 avaient mentionné une rhinite à l'oral, 7 patients sur 81 avaient mentionné un mal de gorge à l'oral, 8 patients sur 81 avaient mentionné une anosmie et/ou agueusie à l'oral et aucun patient n'avait mentionné de prurit oculaire à l'oral.

Ainsi, 10 patients sur 81 avaient présenté une rhinite avant et/ou pendant le suivi, soit 12,35% des patients. 11 patients sur 81 avaient eu mal de gorge avant et/ou pendant le suivi, soit 13,58% des patients. 17 patients sur 81 avaient eu une anosmie et/ou agueusie avant et/ou pendant le suivi, soit 20,99% des patients. 2 patients sur 81 avaient eu un prurit oculaire, pendant au moins un jour au cours du suivi, soit 2,47% des patients.



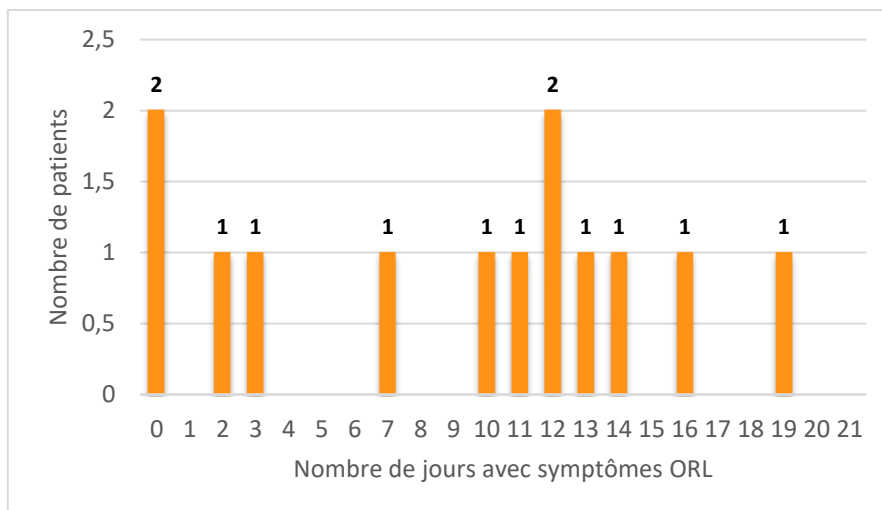


Figure 22 : Répartition globale selon les symptômes ORL.

11 patients sur 13 avaient déclaré avoir ressenti au moins un symptôme ORL pendant au moins un jour, au cours du suivi. Après récupération des données orales, 2 patients n'avaient pas eu accès au questionnaire ajusté mais avaient mentionné avoir eu des symptômes ORL, à l'oral. Ainsi, après récupération des données orales, 13 patients avaient ressenti au moins un symptôme ORL avant et/ou pendant le suivi, soit 16,05% des patients.

### III.5.5. Respiratoires

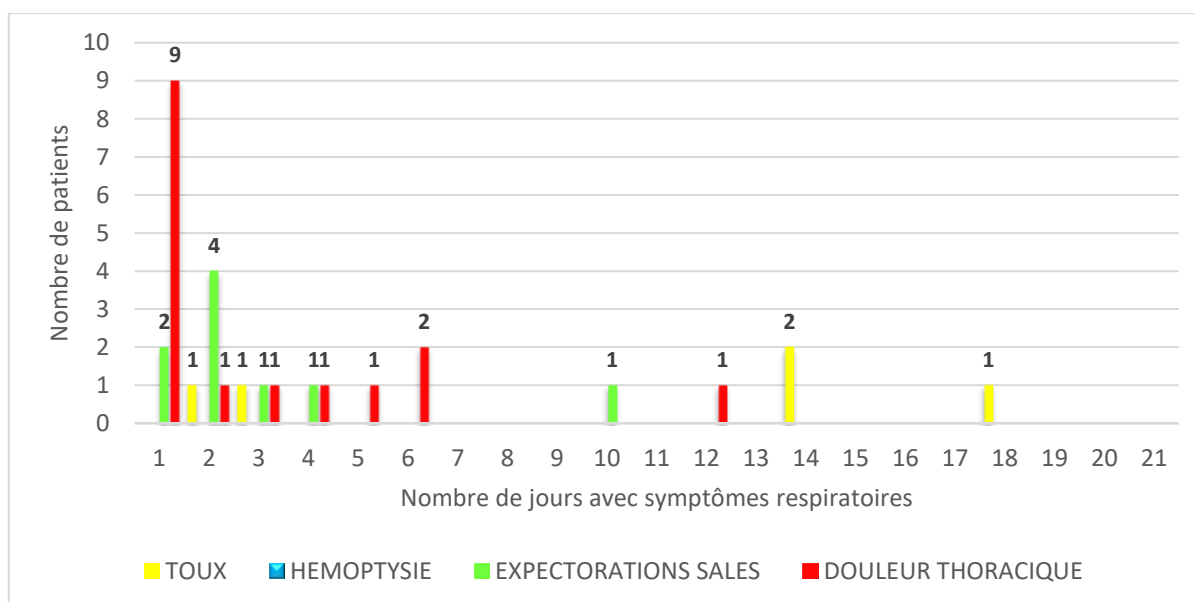


Figure 23 : Répartition selon les symptômes respiratoires (Histogramme 1/3).

Seuls 13 patients avaient eu accès à la mise à jour du questionnaire permettant de répondre au critère toux. 5 patients avaient déclaré avoir eu une toux pendant au moins un jour lors du suivi. Après récupération des données orales, 17 patients n'avaient pas eu accès au

questionnaire ajusté mais avaient mentionné avoir eu une toux. Ainsi, 22 patients avaient présenté ce symptôme avant et/ou pendant le suivi, soit 27,16% des patients.

Au cours du suivi, 9 patients sur 81 avaient déclaré avoir présenté des expectorations sales, pendant au moins un jour, soit 11,11% des patients. Nous n'avons pas récupéré de donnée orale pour ce critère.

Au cours du suivi, 16 patients sur 81 avaient déclaré avoir eu une douleur thoracique, pendant au moins un jour. Après récupération des données orales, 1 patient n'avait pas déclaré de douleur thoracique mais nous avait fait part de cette douleur à l'oral. Ainsi, 17 patients avaient présenté une douleur thoracique, avant et/ou pendant le suivi, soit 20,99% des patients.

Aucun patient n'avait eu d'hémoptysie, ni sur le questionnaire ni après récupération des données orales.

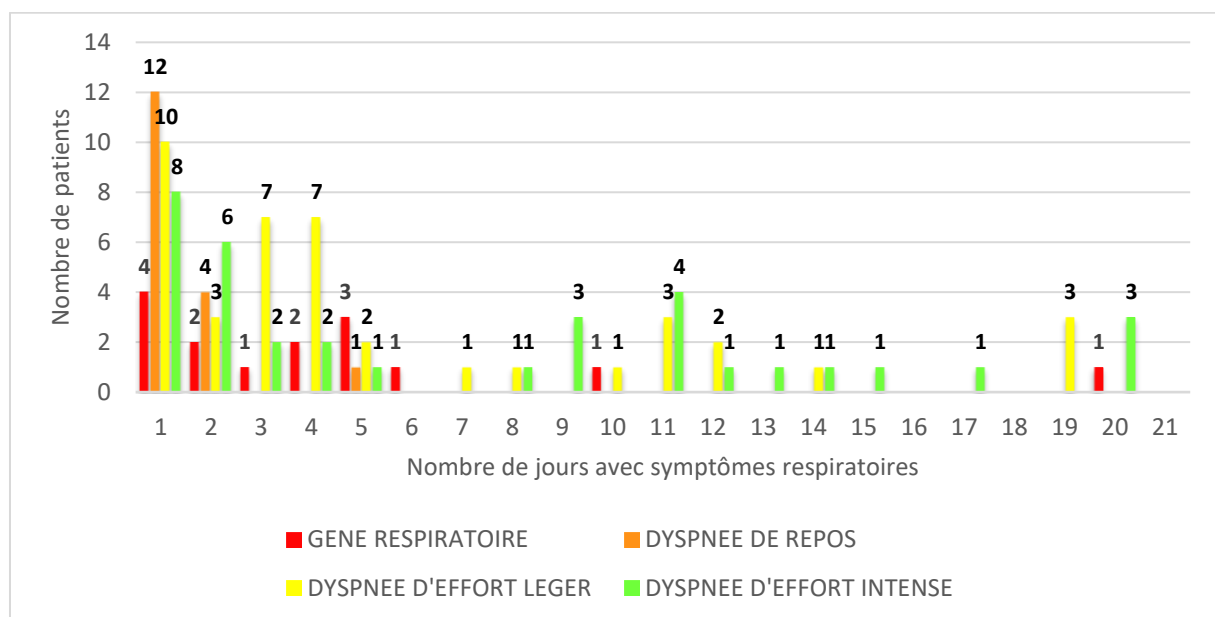


Figure 24 : Répartition selon les symptômes respiratoires (Histogramme 2/3).

Au cours du suivi, 15 patients sur 81 avaient déclaré avoir eu une gêne respiratoire, 17 patients sur 81 avaient déclaré avoir présenté une dyspnée de repos, 41 patients sur 81 avaient déclaré avoir présenté une dyspnée à l'effort léger et 35 patients sur 81 avaient déclaré avoir présenté une dyspnée à l'effort intense, pendant au moins un jour.

Après récupération des données orales, 1 patient n'avait pas déclaré de dyspnée au repos mais nous en avait fait part à l'oral. Il en est de même pour 1 patient ayant présenté une dyspnée à l'effort léger. Nous n'avons pas récupéré de donnée orale pour les critères gêne respiratoire, ni dyspnée à l'effort intense.

Ainsi, 15 patients sur 81 avaient déclaré avoir eu une gêne respiratoire, pendant au moins un jour de suivi, soit 18,52% des patients. 18 patients sur 81 avaient présenté une dyspnée de repos avant et/ou pendant le suivi, soit 22,22% des patients. 42 patients sur 81 avaient présenté une dyspnée à l'effort léger avant et/ou pendant le suivi, soit 51,85% des patients. 35 patients sur 81 avaient déclaré avoir présenté une dyspnée à l'effort intense pendant au moins un jour de suivi, soit 43,21% des patients.

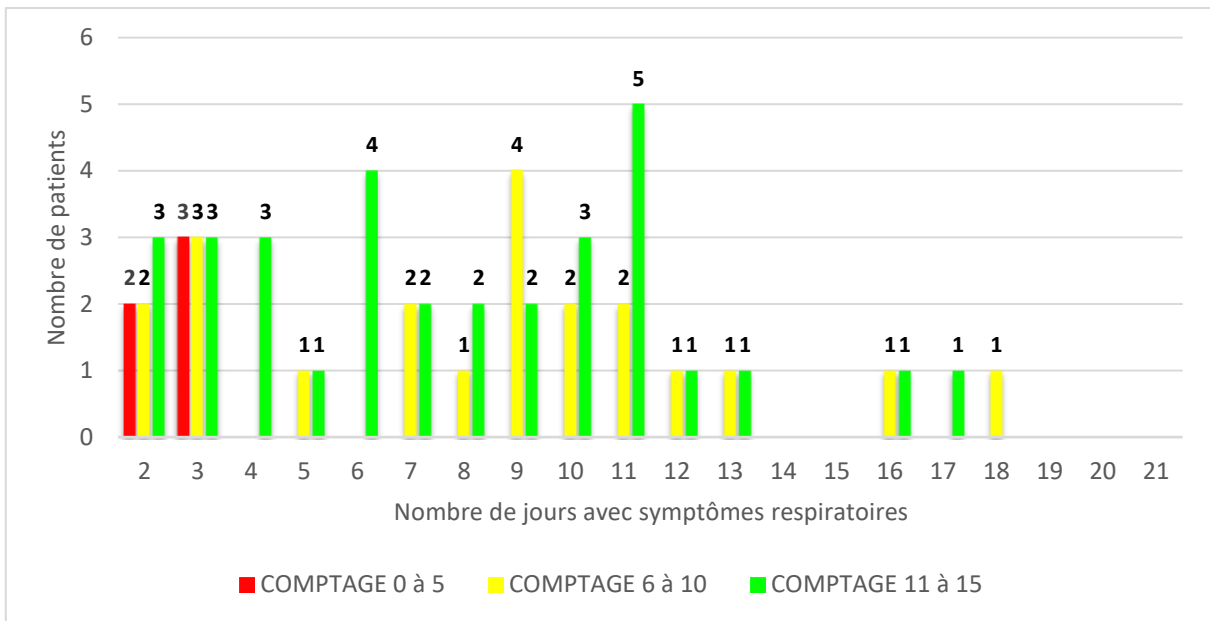


Figure 25 : Répartition selon les symptômes respiratoires (Histogramme 3/3).

Au cours du suivi, 6 patients sur 81 avaient déclaré avoir eu un comptage entre 0 et 5 pendant au moins un jour, soit 7,41% des patients. 25 patients sur 81 avaient déclaré avoir eu un comptage entre 6 et 10 pendant au moins un jour, soit 30,86% des patients. 43 patients sur 81 avaient déclaré avoir eu un comptage entre 11 et 15 pendant au moins un jour, soit 53,09% des patients. Nous n'avons pas récupéré de données orales pour ces critères.

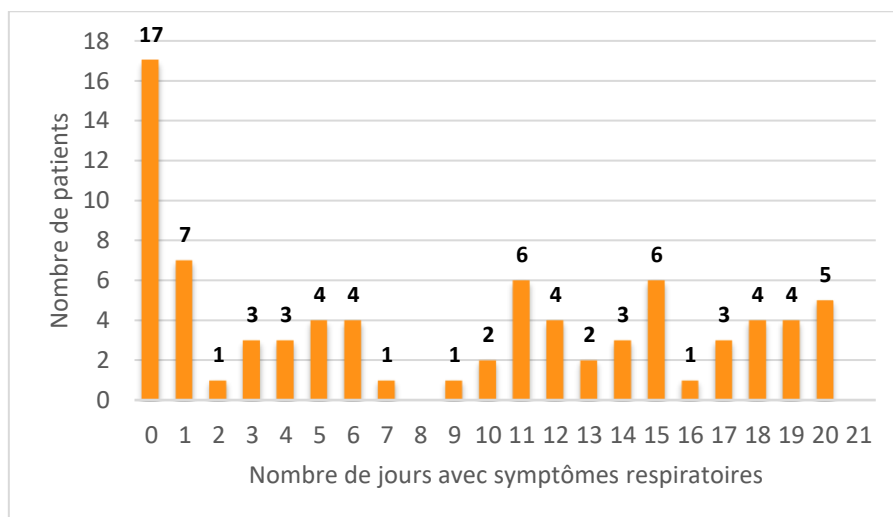


Figure 26 : Répartition globale selon les symptômes respiratoires.

Au total, 64 patients sur 81 avaient ressenti au moins un symptôme respiratoire pendant au moins un jour, soit 79,01% des patients. Ce résultat ne tient compte que des données déclarées, aucune donnée orale n'avait été récupérée pour ce calcul.

### III.5.6. Digestifs

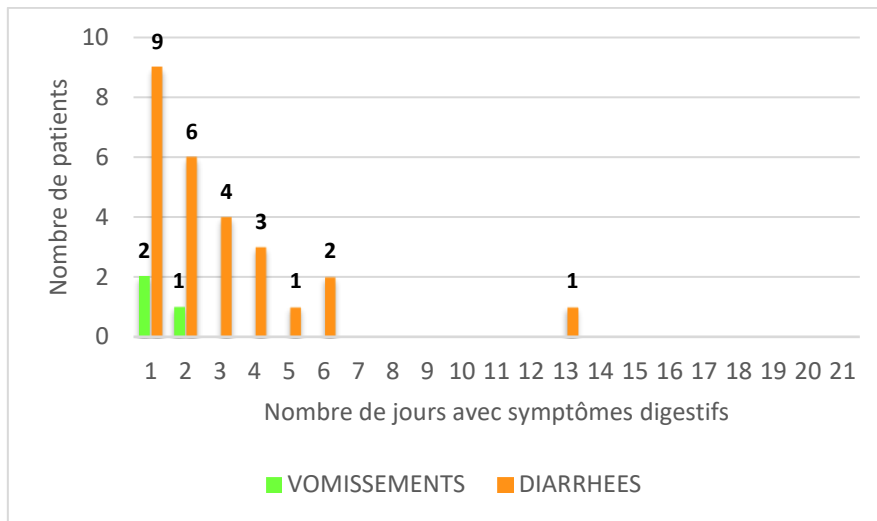


Figure 27 : Répartition selon les symptômes digestifs.

Au cours du suivi, 3 patients sur 81 avaient déclaré avoir présenté des vomissements et 26 patients sur 81 avaient déclaré avoir présenté des diarrhées, pendant au moins un jour. Les jours de diarrhées n'étaient pas constamment à suivre.

Après récupération des données orales, 1 patient n'avait pas déclaré de diarrhées mais nous en avait fait part à l'oral. Nous n'avons pas récupéré de donnée orale pour les vomissements.

Ainsi, 3 patients sur 81 avaient déclaré avoir présenté des vomissements pendant au moins un jour, soit 3,70% des patients. 27 patients sur 81 avaient présenté des diarrhées avant et/ou pendant le suivi, soit 33,33% des patients.

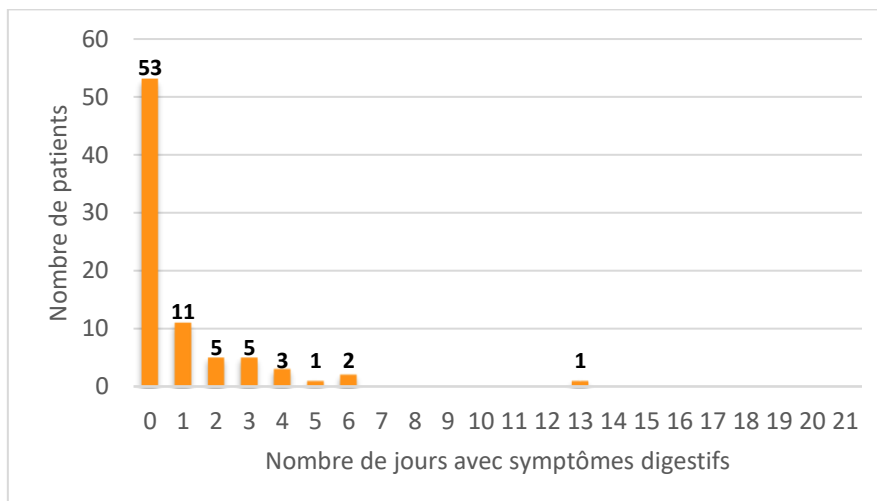


Figure 28 : Répartition globale selon les symptômes digestifs.

Au total, 28 patients sur 81 avaient ressenti au moins un symptôme digestif pendant au moins un jour, soit 34,57% des patients. Ce résultat ne tient compte que des données déclarées, aucune donnée orale n'avait été récupérée pour ce calcul.

### III.6. Gravité des symptômes

#### III.6.1. Au cours du suivi

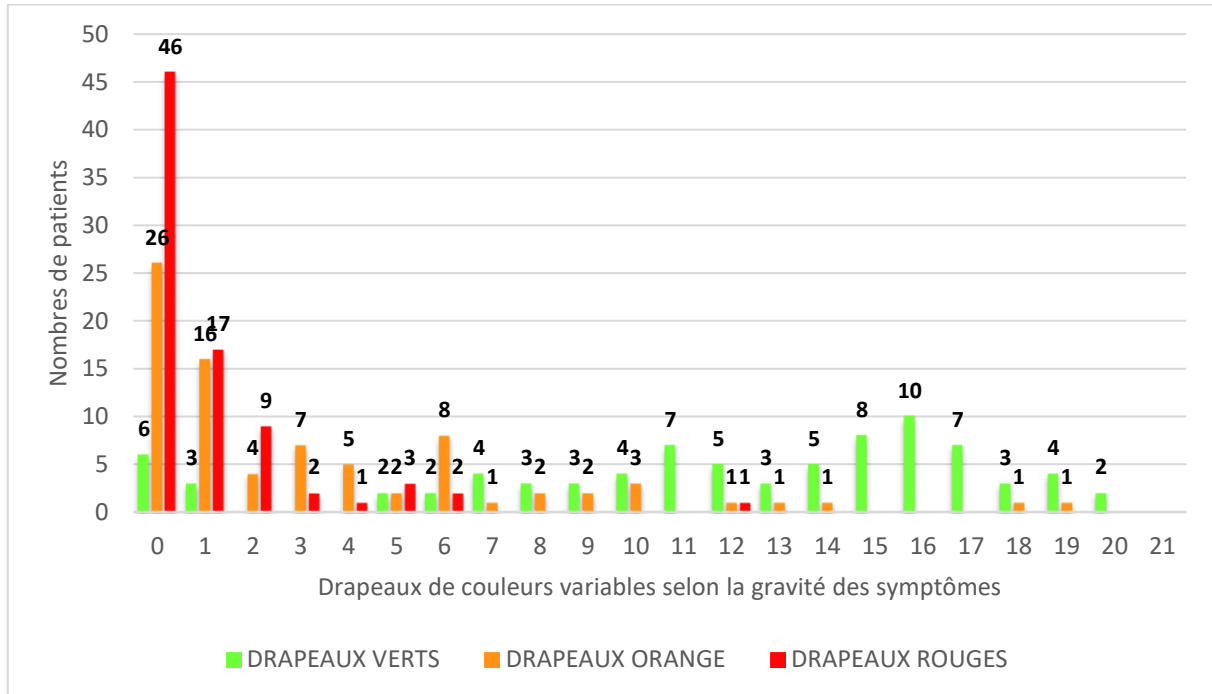


Figure 29 : Répartition selon la gravité des symptômes.

35 patients sur 81 avaient eu un drapeau rouge pendant au moins un jour.

55 patients sur 81 avaient eu un drapeau orange pendant au moins un jour.

Les patients n'ayant pas présenté de drapeau rouge, ni orange avaient un drapeau vert. Tous les patients avaient eu un drapeau vert au moins un jour.

### III.6.2. Drapeaux rouges

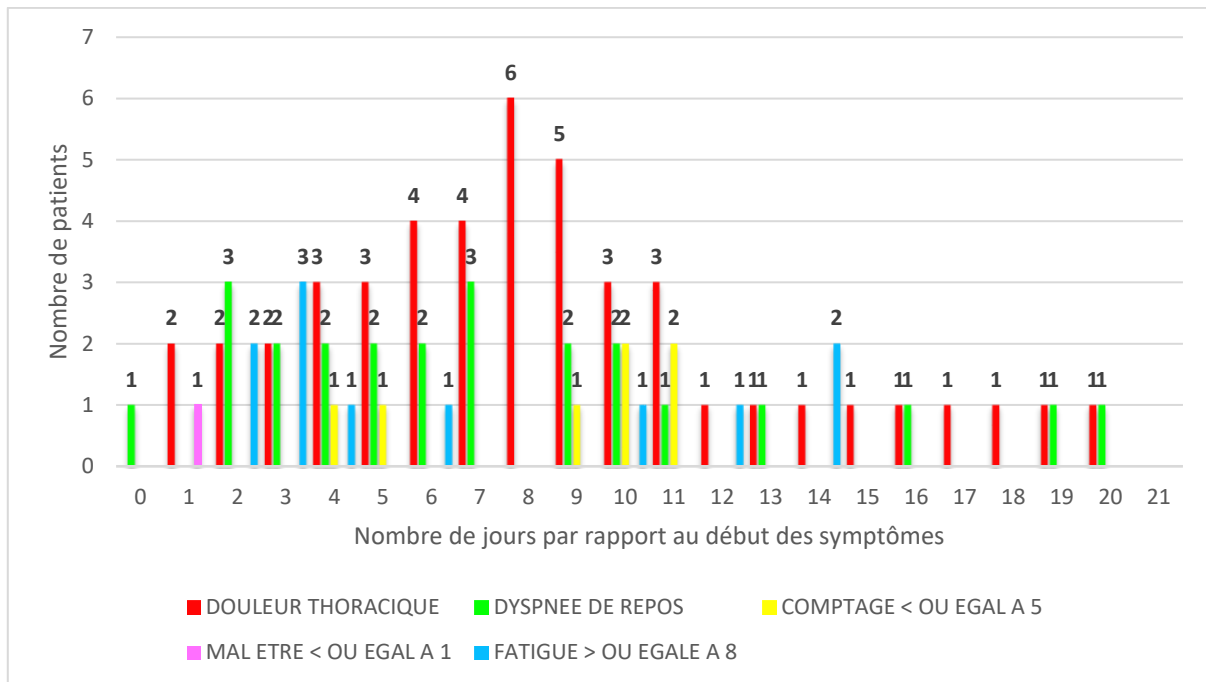


Figure 30 : Répartition des drapeaux rouges selon le jour de suivi par rapport au début des symptômes.

Sur 81 patients ayant répondu au questionnaire, le pic de fréquence des douleurs thoraciques semblait atteint à J8, avec 6 patients symptomatiques. La fréquence des douleurs thoraciques se majoraient jusqu'à ce nadir à J8 puis redescendait progressivement par la suite.

Concernant la dyspnée au repos, sur 81 patients ayant répondu au questionnaire, les patients semblaient légèrement plus symptomatiques entre J2 et J10.

Concernant le comptage inférieur ou égal à 5, sur 81 patients ayant répondu au questionnaire, il semblait exister un léger pic de fréquence à J10 et J11.

Un seul patient se sentait mal avec une réponse inférieure ou égale à 1, à J1, sur les 81 patients ayant répondu au questionnaire.

Concernant la fatigue supérieure ou égale à 8, sur seulement 13 patients ayant répondu, il semblait exister un léger pic de fréquence à J3.

Aucun patient n'avait déclaré de température supérieure à 40°, de courbatures à 10, de céphalées à 10, ni d'hémoptysie.

### III.6.3. Dégradation respiratoire

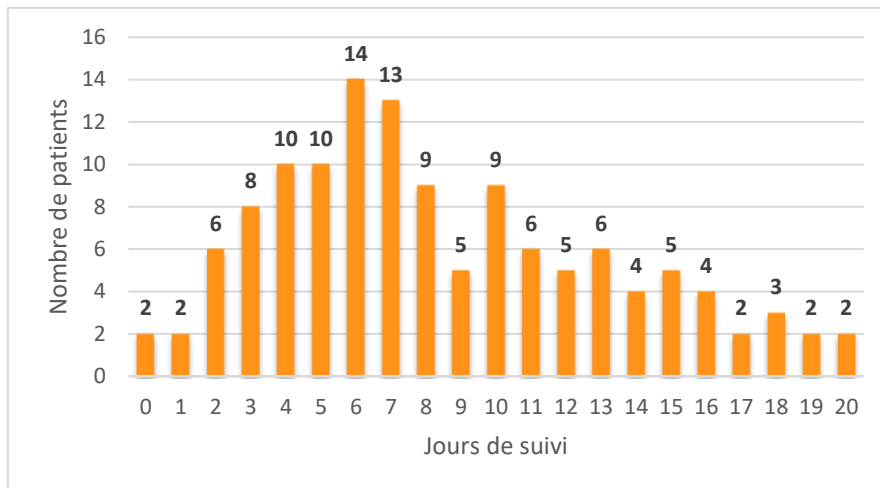


Figure 31 : Répartition du nombre de patients ayant présenté une dégradation respiratoire par rapport au jour du suivi.

Nous avons réalisé une analyse descriptive complémentaire sur les 87 patients dont les données avaient été résumées sur le tableur Excel. Cette fois ci, les résultats ne prenaient plus en compte la gravité des symptômes respiratoires, mais la dégradation respiratoire au cours du suivi, ce qui correspondait à un passage de drapeaux verts vers des drapeaux orange ou de drapeaux orange vers des drapeaux rouges. Il était alors intéressant de noter qu'il existait un pic de dégradation respiratoire à J6 du début des symptômes.

### III.7. Au terme du suivi

Au terme du suivi, 77 patients avaient répondu au questionnaire de J20, 3 avaient complété leur dernier questionnaire à J19 et 1 l'avait complété à J18.

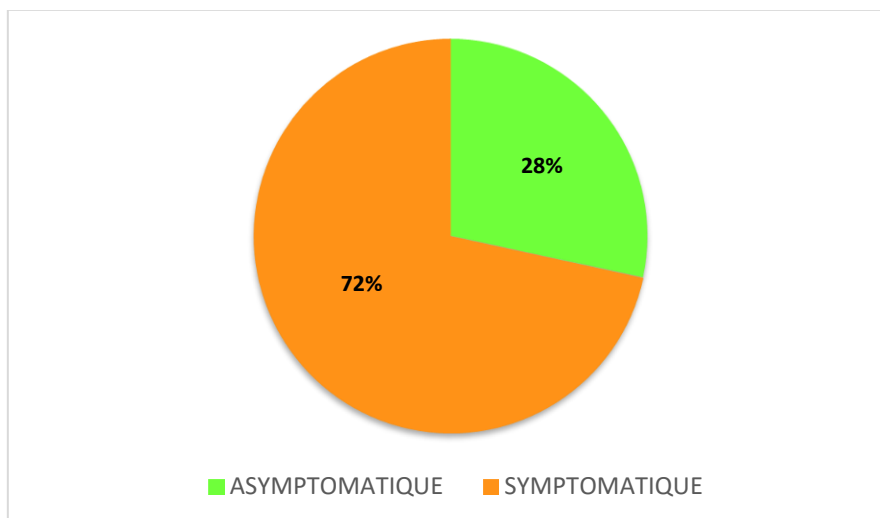


Figure 32 : Répartition selon la présence ou non de symptômes au terme du suivi.

Au terme du suivi, 58 patients étaient toujours symptomatiques et 23 patients étaient asymptomatiques.

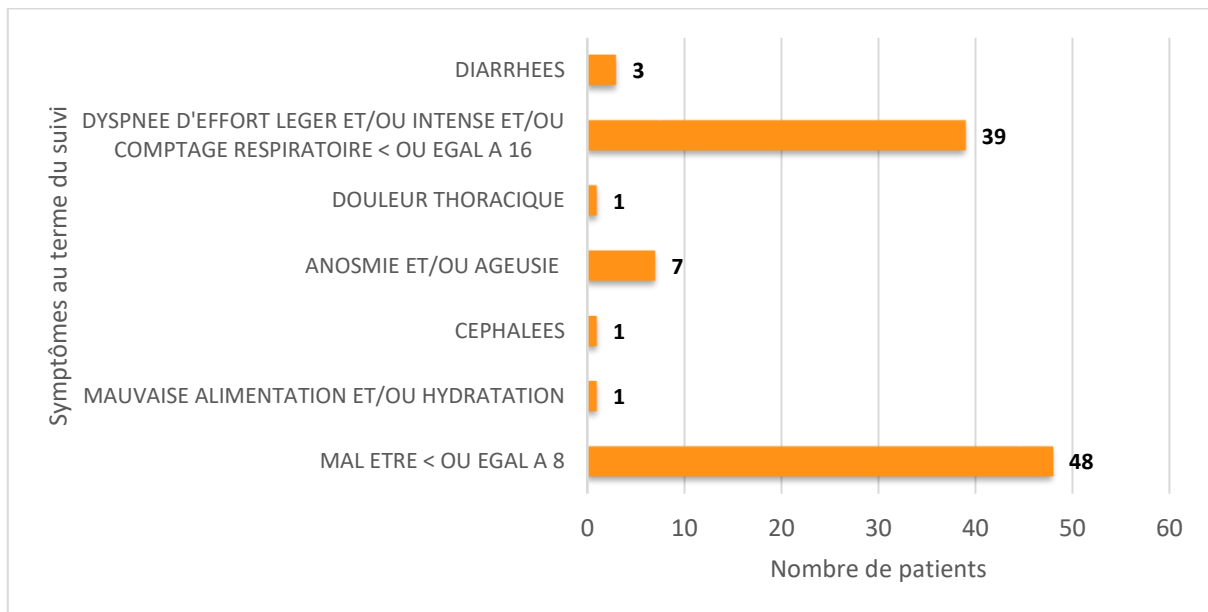


Figure 33 : Répartition des symptômes au terme du suivi.

Il était intéressant de relever que la somme du nombre de patients ayant présenté un symptôme au terme du suivi était supérieure au nombre total de patients ( $n = 81$ ), puisque certains patients présentaient encore plusieurs symptômes au terme du suivi.

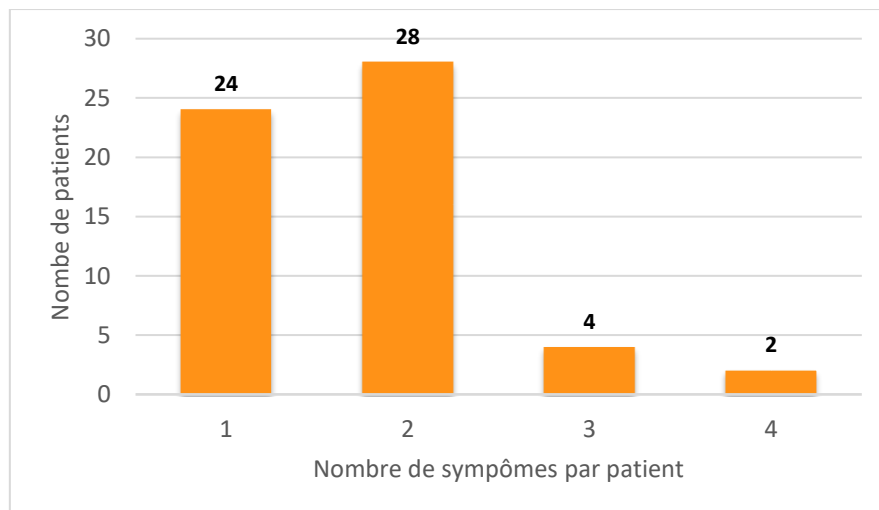


Figure 34 : Répartition selon le nombre de symptômes par patient au terme du suivi.



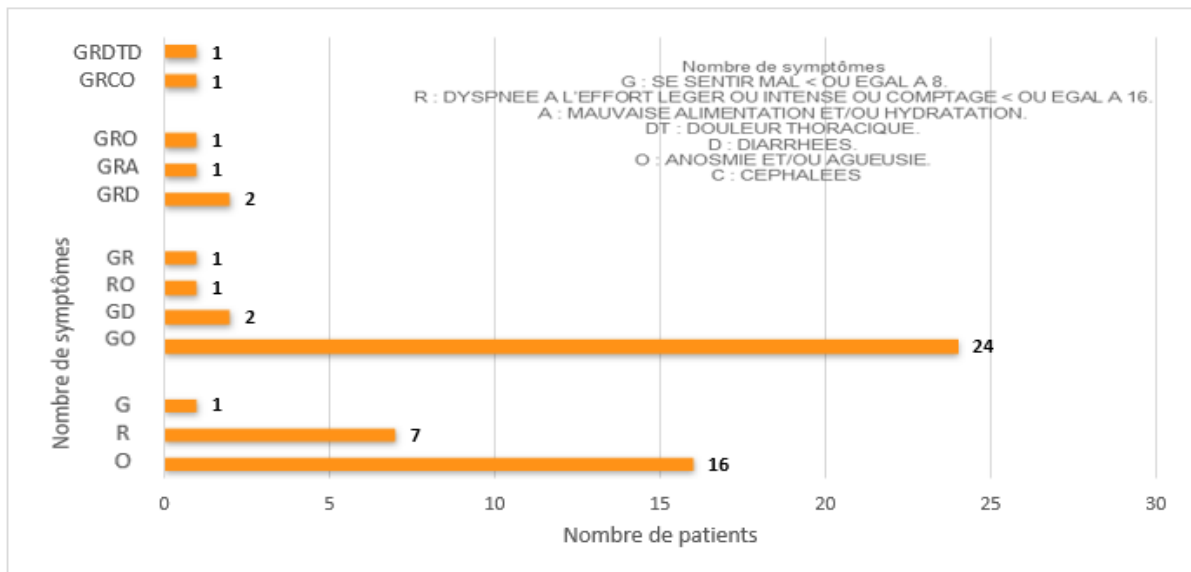


Figure 35 : Répartition selon le nombre et le type de symptômes au terme du suivi.

Au terme du suivi, 43 patients avaient une anosmie et/ou une agueusie, 34 patients ressentait un mal être inférieur ou égal à 8, 15 patients avaient une dyspnée à l’effort léger ou intense ou un comptage inférieur ou égal à 16, 5 patients avaient des diarrhées, 1 patient avait une mauvaise alimentation et/ou hydratation, 1 patient avait des douleurs thoraciques, 1 patient avait des céphalées. Aucun autre symptôme n’était décrit à la fin du suivi.

### III.8. Critères psychologiques

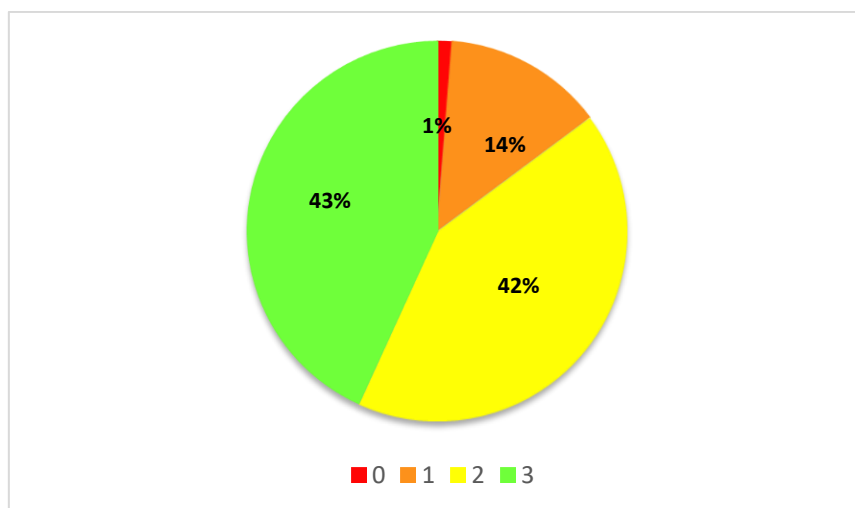


Figure 36 : Nombre de questionnaires psychologiques complétés.

1 patient n’avait répondu à aucun des 3 questionnaires psychologiques. 11 patients avaient répondu à 1 seul questionnaire, 34 patients à 2 questionnaires et 35 patients à l’ensemble des questionnaires psychologiques.

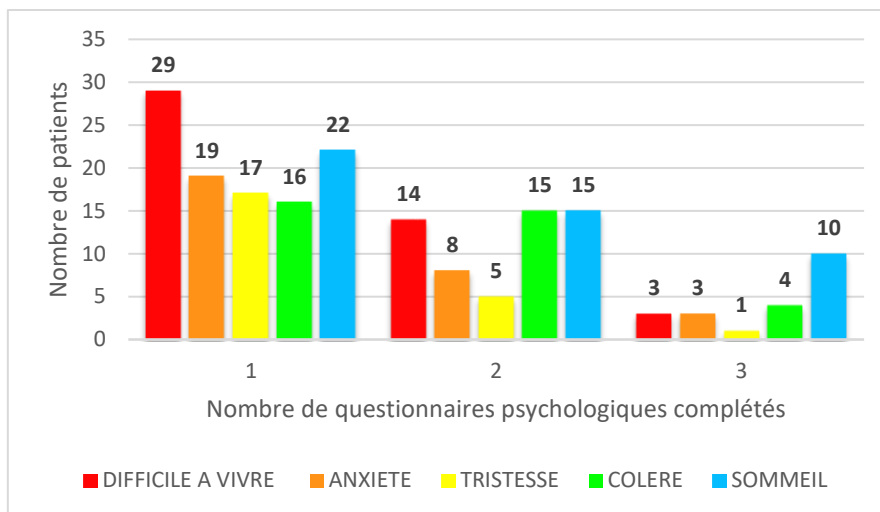


Figure 37 : Répartition des symptômes psychologiques selon le nombre de questionnaires psychologiques complétés.

Sur les 80 patients ayant répondu à au moins un questionnaire psychologique au cours du suivi, 56,79% (n=46) des patients avaient déclaré que la situation était difficile à vivre, 37,04% (n=30) des patients avaient déclaré une anxiété, 28,40% (n=23) des patients se sentaient tristes et 43,21% (n=35) des patients exprimaient de la colère, sur au moins un questionnaire. Pour chacun de ces critères nous avons retenu une atteinte supérieure ou égale à 5 sur une échelle allant de 0 à 10. Concernant les troubles du sommeil la réponse était binaire (oui ou non), 47 patients avaient déclaré avoir des troubles du sommeil sur au moins un questionnaire, soit 58,02% des patients. Aucune donnée orale n'avait été récupérée pour ces critères.

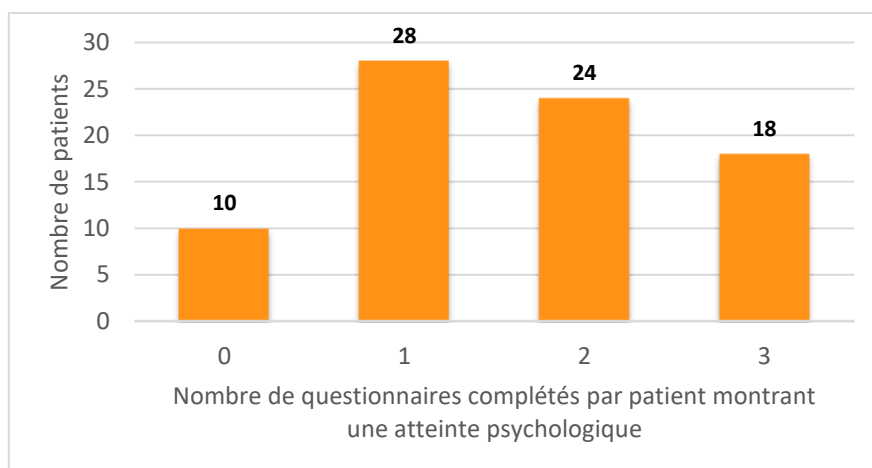


Figure 38 : Répartition globale selon les symptômes psychologiques.

Au total, 70 des 80 patients ayant complété au moins un questionnaire psychologique, avaient présenté au moins un symptôme psychologique au cours du suivi, soit 86% des patients. Ce résultat ne tient compte que des données déclarées, aucune donnée orale n'avait été récupérée pour ce calcul.

### III.9. Synthèse de la fréquence des symptômes

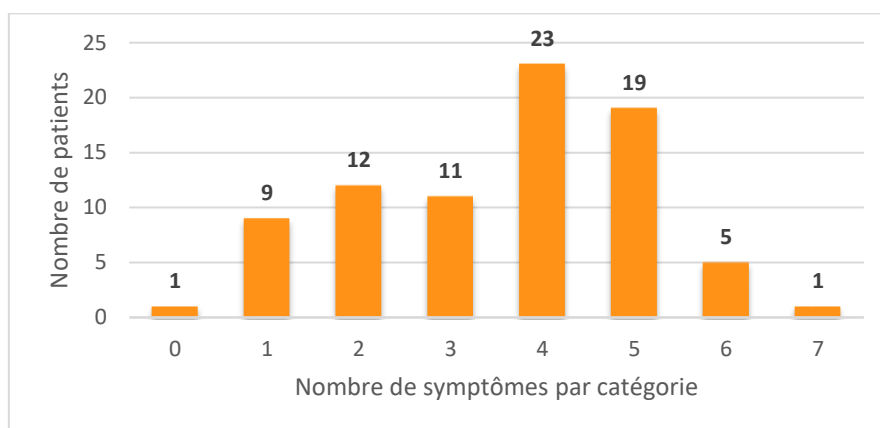


Figure 39 : Répartition du nombre de symptômes par catégorie et par patient.

En analysant la fréquence des symptômes par catégorie (fièvre, altération de l'état général, neurologique, ORL, respiratoire, digestif, psychologique) et par patient, nous nous sommes aperçus que 87,65% des patients avaient présenté plus d'une atteinte et que 52,86% des patients avaient présenté entre 4 et 5 atteintes différentes.

En excluant les symptômes psychologiques : 7 patients n'avaient présenté aucune atteinte au cours du suivi, 13 patients en avaient eu 1, 11 patients en avaient eu 2, 22 patients en avaient eu 3, 22 patients en avaient eu 4, 5 patients en avaient eu 5, 1 patient en avait eu 6. Ainsi, 54,32% des patients avaient présenté entre 3 et 4 atteintes différentes.

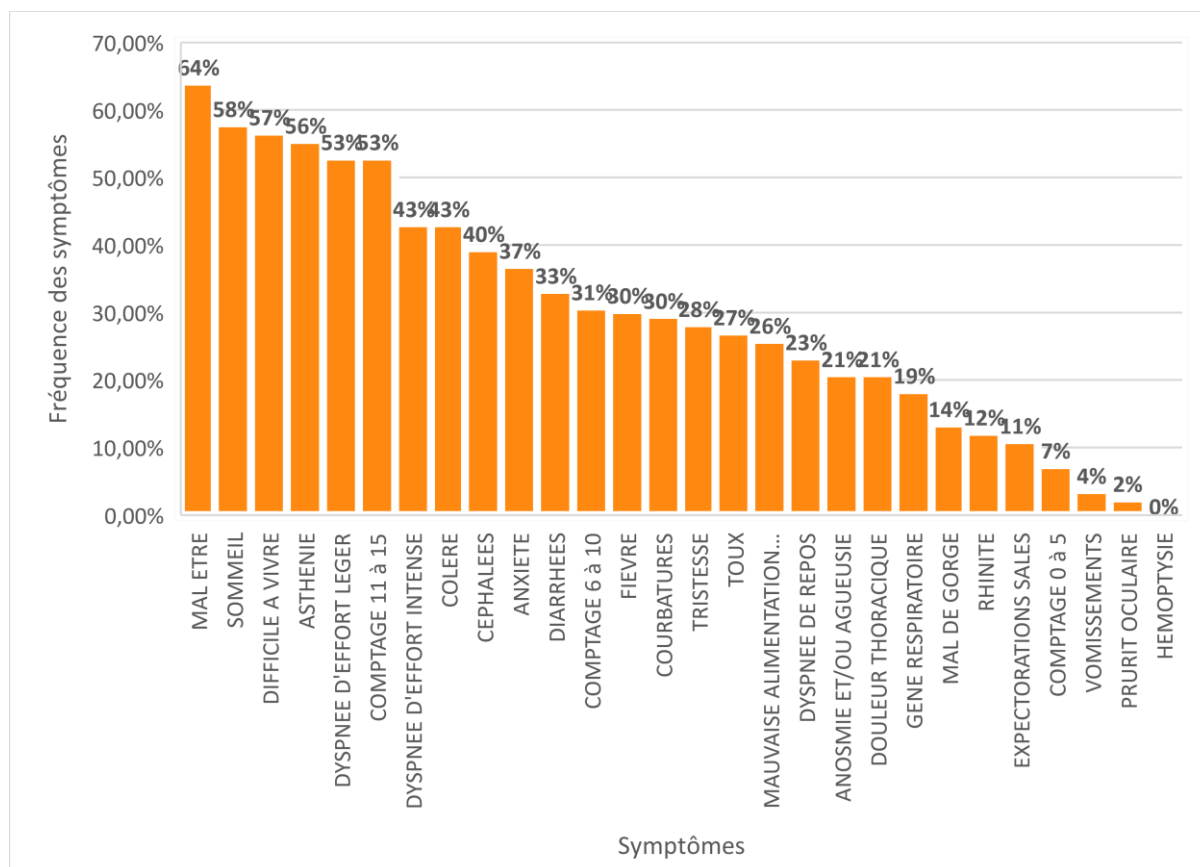


Figure 40 : Répartition selon la fréquence de chaque symptôme.

Les symptômes les plus fréquents étaient un mal être, des troubles du sommeil, une situation difficile à vivre, une asthénie, une dyspnée à l'effort léger et un comptage entre 11 et 15, avec respectivement plus de la moitié des patients ayant présenté ces symptômes.

Plus d'un tiers des patients avaient respectivement présenté une dyspnée à l'effort intense, une colère, des céphalées, une anxiété et des diarrhées.

S'en suivaient un comptage entre 6 et 10, une fièvre, des courbatures, une tristesse, une toux, une mauvaise alimentation et/ou hydratation, une dyspnée de repos, une anosmie et/ou agueusie, une douleur thoracique, une gêne respiratoire, un mal de gorge, une rhinite et des expectorations sales, avec respectivement moins d'un tiers de patients ayant présenté ces symptômes.

Enfin, moins d'un patient sur dix avait présenté un comptage entre 0 et 5, des vomissements et un prurit oculaire, et aucun patient n'avait présenté d'hémoptysie.

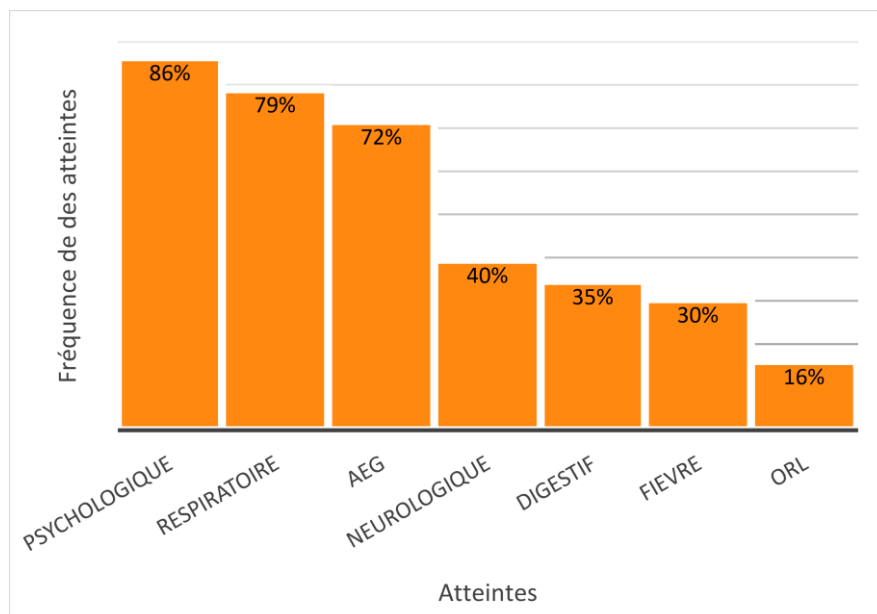


Figure 41 : Répartition globale selon les catégories de symptômes.

En regroupant les symptômes par catégorie, nous avons mis en évidence une atteinte majoritairement psychologique, avec plus de 85% des patients ayant présenté des symptômes psychologiques. S'en suivait par ordre de fréquence, les symptômes respiratoires et l'altération de l'état général avec respectivement plus de deux tiers des patients ayant présenté ces symptômes. D'autre part, les symptômes neurologiques, digestifs et la fièvre représentaient respectivement près d'un tiers des patients. Enfin, les symptômes ORL n'étaient retrouvés que dans 16% des cas.

### III.10. Tests statistiques

Tableau 1 : Tests statistiques concernant l'apparition d'au moins un drapeau rouge ou non, par rapport aux données collectées pour chaque patient (n = 81).

Test exact de Fisher si effectif < 5. Test du chi carré de Pearson avec correction de continuité de Yates si au moins un effectif théorique entre 5 et 10. \* : n = 80

	Au moins un drapeau rouge	Pas de drapeau rouge	p-value (test statistique)
Fumeur	10	11	0,82743 (X <sup>2</sup> de Yates)
Non-fumeur	25	35	
Diabétique	1	1	1,00000 (Fisher)
Non diabétique	34	45	
Insuffisant respiratoire	1	0	0,43210 (Fisher)
Non insuffisant respiratoire	34	46	
Néoplasie en cours de traitement - splénectomie - immunodépression	0	3	0,25463 (Fisher)
Pas de néoplasie en cours de traitement - splénectomie - immunodépression	35	43	
AINS	5	2	0,22971 (Fisher)
Pas d'AINS	30	44	
Hydroxychloroquine - Chloroquine - Azithromycine	0	1	1,00000 (Fisher)
Pas d'Hydroxychloroquine - Chloroquine - Azithromycine	35	45	
Corticoïdes - Immunosuppresseurs	2	1	0,57542 (Fisher)
Pas de Corticoïdes - Immunosuppresseurs	33	45	
ARA II - IEC	2	3	1,00000 (Fisher)
Pas d'ARA II - IEC	33	43	
18-25 ans	4	8	0,73832 (Fisher)
26-35 ans	5	10	
36-45 ans	14	12	
46-55 ans	9	11	
56-65 ans	1	3	
66-77 ans	2	2	
Femmes	27	34	0,94113 (X <sup>2</sup> de Yates)
Hommes	8	12	
RT-PCR COVID-19 Positive	17	22	0,94799 (Fisher)
RT-PCR COVID-19 Négative	14	20	
RT-PCR COVID-19 Non faite	4	4	
Atteinte psychologique	34	36	0,00402 * (Fisher)
Pas d'atteinte psychologique	0	10	
Symptomatique au terme du suivi	29	29	0,08721 (X <sup>2</sup> de Yates)
Asymptomatique au terme du suivi	6	17	

Il existe une différence significative entre le fait d'avoir un drapeau rouge et une atteinte psychologique (p = 0,004).

Tableau 2 : Tests statistiques concernant le fait d'être symptomatique ou non au terme du suivi, par rapport aux données collectées pour chaque patient (n = 81).

Test exact de Fisher si effectif < 5. Test du chi carré de Pearson avec correction de continuité de Yates si au moins un effectif théorique entre 5 et 10. \* : n = 80

	Symptomatique au terme du suivi	Asymptomatique au terme du suivi	p-value (test statistique)
Fumeur	14	7	0,76267 (X <sup>2</sup> de Yates)
Non-fumeur	44	16	
Diabétique	2	0	1,00000 (Fisher)
Non diabétique	56	23	
Insuffisant respiratoire	1	0	1,00000 (Fisher)
Non insuffisant respiratoire	57	23	
Néoplasie en cours de traitement - splénectomie - immunodépression	2	1	1,00000 (Fisher)
Pas de néoplasie en cours de traitement - splénectomie - immunodépression	56	22	
AINS	7	0	0,18077 (Fisher)
Pas d'AINS	52	22	
Hydroxychloroquine - Chloroquine - Azithromycine	1	0	1,00000 (Fisher)
Pas d'Hydroxychloroquine - Chloroquine - Azithromycine	58	22	
Corticoïdes - Immunosuppresseurs	3	0	0,55881 (Fisher)
Pas de Corticoïdes - Immunosuppresseurs	56	22	
ARA II - IEC	3	2	0,60921 (Fisher)
Pas d'ARA II - IEC	56	20	
18-25 ans	7	5	0,22650 (Fisher)
26-35 ans	13	2	
36-45 ans	20	6	
46-55 ans	12	8	
56-65 ans	2	2	
66-77 ans	4	0	
Femmes	42	19	0,50048 (X <sup>2</sup> de Yates)
Hommes	16	4	
RT-PCR COVID-19 Positive	31	8	0,19014 (Fisher)
RT-PCR COVID-19 Négative	20	14	
RT-PCR COVID-19 Non faite	6	2	
Atteinte psychologique	53	17	0,44160 * (Fisher)
Pas d'atteinte psychologique	6	4	

## IV. Discussion

---

### IV.1. Validité interne

#### IV.1.1. Forces de l'étude

La principale force de notre étude est l'unicité de son sujet en Limousin dans ce contexte de pandémie mondiale au SARS-CoV-2. Alors que les études sur la COVID-19 se sont d'abord concentrées sur les patients hospitalisés ou atteints de formes graves, peu d'auteurs se sont intéressés aux patients ambulatoires. Les premiers auteurs français s'étant attachés à documenter les caractéristiques cliniques et les évolutions des patients initialement atteints de formes légères à modérées, à partir des données de patients ambulatoires, sont Yordanov et al., sur une large population d'Ile de France (43 103 patients), suivie pendant 30 jours entre mars et août 2020, à l'aide du dispositif Covidom (87). Une autre étude réalisée en ambulatoire à Montpellier entre février et mai 2020 par les auteurs Martin et al. (88), a permis le suivi de 129 patients sur 31 jours à l'aide du dispositif MH LINK. Les données d'autres cohortes ambulatoires sont probablement en cours au niveau national et mondial.

Notre étude descriptive reposait sur le suivi d'une cohorte de patients majeurs, initialement inclus sur l'application ENGAGE, créée de manière rapide et efficace. Elle témoigne de l'engagement collectif exemplaire de l'ensemble de la communauté médicale du Limousin et rend compte de la pertinence du système de soins et des moyens humains et matériels mis en place pour faire face à cette crise sanitaire.

L'analyse était multicentrique ce qui a permis d'obtenir un échantillonnage représentatif de la population du Limousin.

Pour limiter les biais d'informations, les patients avaient à disposition sur l'application ENGAGE des documents informatifs sur la COVID-19 (ANNEXE 1).

Les questionnaires informatisés et envoyés quotidiennement sur l'application ont permis le recueil de mêmes données au cours du temps et ainsi de limiter les biais de mémorisation. De plus, la validation informatique quotidienne du questionnaire imposait qu'il soit complet, ce qui limite les biais de mesures.

Les patients non répondants étaient contactés par téléphone afin d'optimiser le suivi et de limiter le nombre de données manquantes.

#### IV.1.2. Limites de l'étude

Un grand nombre de patients ont pu être inclus dans l'application (n=198), ce qui a permis le suivi de 182 patients après retraits des erreurs d'inclusion. Cependant, nous avons retenu 81 patients pour notre étude, soit 45% de l'effectif, ce qui représente un faible échantillonnage. Nous nous attendions à inclure un plus grand nombre de patients.

Dans notre étude, les sujets ont été inclus dans un contexte d'urgence sanitaire. Les inclusions réalisées en Haute-Vienne avaient débuté plus rapidement que celles de Creuse ou de Corrèze, ce qui représente un biais de sélection. De plus, l'inclusion selon la présence de symptômes évocateurs de la COVID-19 ou le résultat positif d'un test RT-PCR COVID-19 majore les risques de biais de sélection. De nombreux patients n'étaient initialement pas testés en France puisque les tests RT-PCR étaient majoritairement réservés aux patients les plus sévères ou présentant des comorbidités. De plus, les symptômes de la COVID-19 ne sont pas spécifiques et la fiabilité des tests RT-PCR commercialisés est limitée (89). Dans l'étude réalisée avec le dispositif Covidom (87), parmi les patients testés en ambulatoire, 58,1 % avaient des résultats positifs. Dans notre étude, 53,4% des patients testés étaient positifs (39 positifs sur 73 testés), ce qui semble cohérent. Cependant, nous ne pouvons pas exclure que certains patients que nous avons suivis n'aient pas été atteints de la COVID-19. En revanche, nous pensons que l'élimination d'une éventuelle infection par le SARS-CoV-2 dans une population de patients présentant des symptômes compatibles avec la COVID-19, sur la base d'une RT-PCR nasopharyngée négative, dans un contexte de manque de disponibilité des tests RT-PCR, aurait possiblement conduit à sous-estimer l'ampleur de la pandémie.

Il existe également un possible biais de recrutement, puisque plusieurs patients inclus dans notre étude nous avaient rapporté être personnel soignant et avoir été contaminés sur leur lieu de travail. La profession n'était pas demandée dans notre étude, les patients en parlaient spontanément lors des appels téléphoniques pour d'autres questionnements. En revanche, dans un contexte de première vague, la majorité des personnes étaient confinés et il semble cohérent que les personnes les plus exposées soient les plus touchées par la COVID-19, notamment en l'absence de vaccins efficaces. Dans ce sens, en France, 44 281 cas de professionnels de santé infectés par le SARS-CoV-2 ont été rapportés entre le 1er mars et le 2 novembre 2020 à Santé publique France par des établissements de santé, auxquels s'ajoutaient 48 496 cas signalés du 1er mars au 8 novembre 2020 par des établissements sociaux et médico-sociaux parmi les professionnels, dont 78% exerçaient dans des EHPAD (90). Le Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux (GERES), avait initié une étude nationale complémentaire de la surveillance nationale des cas dans les établissements de santé, et était soutenu par Santé publique France, l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) et la HAS. Le contexte de contamination des soignants semblait effectivement avoir été à cette période essentiellement professionnel : soit par transmission patient-soignant, soit entre soignants (90). L'enquête mettait notamment en évidence des problèmes liés à l'insuffisance du port de masques et de protection adaptés aux risques de contaminations professionnelles, ainsi que des dysfonctionnements liés aux recommandations et protocoles utilisés pendant la première vague de l'épidémie (90).

De plus, et bien que les questionnaires puissent être remplis par un aidant, il est possible que l'aspect informatique du questionnaire ait limité certains patients à accepter le suivi.

Enfin, il existe un biais d'échantillonnage dû au fait que les malades asymptomatiques n'aient pas été testés et n'aient pas été inclus dans notre étude.

La récupération des données manquantes a été effectuée par téléphone dans un second temps. Les données des patients n'ayant pas répondu au questionnaire initial (ANNEXE 2.1) ont toutes été récupérées par téléphone. Cependant, ceci majore le risque de biais de mémorisation. En effet, un patient fortement symptomatique était plus susceptible de se souvenir des données recherchées, qu'un patient peu symptomatique. Par ailleurs, un patient



qui ne présentait pas de signes de gravité au cours du suivi n'était pas systématiquement contacté par téléphone, ainsi ce dernier ne pouvait pas exprimer à l'oral la présence ou non d'autres symptômes que ceux présents dans le questionnaire de suivi. Ceci est probablement à l'origine d'une sous-estimation de nos résultats, notamment pour les patients n'ayant pas eu accès au questionnaire de suivi ajusté.

La plupart des données ont été auto-déclarées par les patients, avec un risque d'erreur de classification, de biais de mémorisation ou de biais de désirabilité sociale. De plus certaines réponses aux questionnaires étaient subjectives et reposaient sur l'honnêteté des patients. Elles ne pouvaient pas être contrôlées par un investigateur, ce qui majore le biais d'évaluation. D'autre part, la création des questionnaires avait été réalisée de manière précipitée et avait ainsi nécessité des ajustements au cours du temps.

Il existe également un biais d'attrition puisque les patients ayant répondu à moins de 10 jours de suivi, ainsi que les patients ayant été hospitalisés au cours du suivi, avaient été retirés du suivi. Par ailleurs, comme c'est le cas dans de nombreuses cohortes, il existe des perdus de vue et quelques données demeurent manquantes, notamment pour les questionnaires de suivi. Il est alors difficile de savoir si les jours de non-réponses étaient en lien avec une amélioration ou une dégradation de l'état de santé du patient.

Enfin, la principale limite de notre étude est son problème de puissance, liée à un effectif trop faible. Le fait que certains résultats tendent vers la significativité (TABLEAUX 1 et 2) nous laisse penser qu'en cas d'échantillonnage plus important, nous aurions eu davantage de résultats significatifs.

## **IV.2. Validité externe**

L'une des limites de notre étude est la représentativité de la population. Seules les personnes présentant des symptômes initialement légers à modérés, disposant d'internet et acceptant un programme de télésurveillance à domicile avaient été incluses. Aucun patient inclus dans notre étude n'avait bénéficié de vaccinations ou de traitements contre la COVID-19.

En outre, les inclusions concernaient une population semi-rurale, en effet la Nouvelle Aquitaine comptait 71 habitants/km<sup>2</sup> en 2020. Cette densité de population est nettement inférieure à d'autres régions. En Ile de France, zone française la plus dense en 2020, elle était de 1022 habitants/km<sup>2</sup> sur la même période (91). Plus précisément la Haute-Vienne comptait 68 habitants/km<sup>2</sup> en 2018, la Creuse 21 habitants /km<sup>2</sup> et la Corrèze 41 habitants/km<sup>2</sup>, soit une densité de population de 43 habitants/km<sup>2</sup> en Limousin en 2018 (92). Ainsi, nous ne pouvons exclure que les résultats soient différents en cas d'extrapolation dans des régions à plus forte densité de population. D'autre part, notre population d'étude comprenait probablement une proportion plus importante de soignants que dans la population générale, bien que la profession ne semble pas être un critère exhaustif (90).

Enfin, notre étude visait une population adulte. Les données décrites dans la littérature semblent différentes chez les mineurs. Il apparaîtrait que la majorité d'entre eux soient peu ou asymptomatiques (2,52,93), mais de rares cas de décès ont tout de même été rapportés (2).

### **IV.3. Discussion des résultats**

#### **IV.3.1. Profil des patients ayant bénéficié de l'application de suivi ambulatoire ENGAGE dans le Limousin.**

##### **IV.3.1.1. Critères socio-démographiques**

###### **IV.3.1.1.1. Age / Sexe**

L'infection par le SARS-CoV-2 a été rapportée pour la première fois en décembre 2019, puis très rapidement, des facteurs de mauvais pronostics de la COVID-19 ont été identifiés dont le sujet âgé et le sexe masculin (94,95).

Dans l'étude de Williamson et al. (96), analysant les données d'une large cohorte anglaise « Open SAFELY », représentant 40% de la population anglaise (17 278 392 adultes de 18 ans ou plus), l'influence de l'âge paraissait prédominante. L'incidence de la mortalité 90 jours après le début de l'étude était inférieure à 0,01% dans la tranche d'âge 18-39 ans. Ce chiffre augmentait à 0,67% et 0,44% chez les hommes et les femmes respectivement, âgés de plus de 80 ans. L'augmentation de l'âge était donc significativement liée au risque de mortalité (les plus de 80 ans avaient un risque 20 fois supérieur aux 50-59 ans. Globalement, le risque de décès par la COVID-19 en fonction de l'âge suivait une courbe exponentielle. Le sexe masculin était plus à risque que le sexe féminin.

Dans notre étude, 57% des patients (n = 46) avaient un âge compris entre 36 et 55 ans, l'âge moyen était de 41,2 ans. La classe d'âge la plus représentée dans notre étude correspondait à la population par tranche d'âge la plus représentée en Haute-Vienne. Effectivement, les personnes de 45 à 59 ans représentaient 20% de la population de Haute-Vienne (97). Enfin, 95% des patients (n = 77) avaient 65 ans ou moins. Nous pouvons donc penser que les patients plus âgés n'avaient peut-être pas accès à internet ou étaient probablement plus souvent hospitalisés. Ceci pourrait expliquer l'absence de patients de plus de 77 ans dans notre suivi et que les patients de notre étude étaient moins à risque de formes graves.

Dans notre étude, 75% des patients ayant été inclus étaient des femmes. Ces résultats sont contradictoires avec les dernières données de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) en Haute-Vienne, en 2018, qui rapportaient que le département comptait 47,6% d'hommes (tout âge confondu) et 52,4% de femmes (tout âge confondu).

Dans l'étude réalisée en ambulatoire avec le dispositif Covidom en Ile de France (87), l'âge moyen était de 42,9 ans, 93,0 % des patients avaient moins de 65 ans et 61,9 % étaient des femmes. Une autre étude réalisée en ambulatoire à Montpellier, entre février et mai 2020, par Martin et al (88), et comprenant 129 patients, retrouvait 67 % de femmes, avec une médiane d'âge de 42,2 ans. Ces chiffres sont plus proches des résultats de notre étude.

Dans ce sens, selon l'enquête du Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux (GERES), les personnels soignants étaient particulièrement touchés par la COVID-19 lors de la première vague (90), ceci pourrait en particulier expliquer les résultats des études ambulatoires.

#### **IV.3.1.1.2. Centre d'inclusion**

54,3 % des patients avaient été inclus en Haute-Vienne, 38,3% en Creuse et 7,4% en Corrèze. Les taux d'inclusion en Corrèze sont faibles et ces valeurs sont confirmées par l'INSEE. En effet en 2018, le Limousin comprenait 373 199 habitants en Haute-Vienne, 117 503 en Creuse et 240 583 en Corrèze, soit respectivement 51%, 16% et 33% de la population du Limousin (98). Ceci confirme donc un possible biais de sélection.

#### **IV.3.1.1.3. Isolement à domicile**

27% des patients de notre étude n'avait pas d'aidants à domicile, ce qui concorde avec le fait que la population incluse soit jeune.

Il est intéressant de relever, que l'étude anglaise de Williamson et al. « Open SAFELY », quantifiait pour la première fois, le sur risque de décès lié à la précarité et à l'origine ethnique. Le groupe ethnique représentant la population anglaise "non-blanche" avait un risque supérieur de mortalité en comparaison au groupe ethnique "blanche" (96). Les auteurs mettaient en avant, le fait que, dans leur analyse, le risque de mortalité était la somme de deux risques distincts : le risque d'être infecté par le SARS-CoV-2 et le risque de décéder de cette infection. Cette distinction prenait tout son sens dans leur analyse de l'influence de la précarité. Ces hypothèses allaient dans le sens des conclusions de l'Observatoire régional de la santé d'Île-de-France qui avaient publié un rapport détaillé sur la surmortalité dans les départements franciliens, rapport qui insistait particulièrement sur l'influence de la densité de population au domicile sur cette surmortalité (99). Nous n'avions pas retenu dans notre étude ces caractéristiques. Néanmoins, l'analyse de ces dernières aurait pu être intéressante, puisque les recommandations particulières de protection destinées aux personnes médicalement vulnérables pourraient être étendues aux personnes socio-économiquement vulnérables.

#### **IV.3.1.2. RT-PCR COVID-19**

Dans notre étude, si au moins une RT-PCR COVID-19 était positive, le résultat du test était considéré positif, quel que soit la date de réalisation du test pendant le suivi. Cependant, la fiabilité des tests est limitée. Dans ce sens, selon des données de validation de tests RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé commercialisés dans le monde pour la détection du SARS-CoV-2, leur sensibilité moyenne était de l'ordre de 70 % à 85 %, c'est-à-dire qu'environ 15 % à 30 % des personnes infectées avaient un résultat faussement négatif, et leur spécificité moyenne était d'environ 95 % (89). Ainsi nous ne pouvons pas exclure que certains patients n'avaient pas la COVID-19.

#### **IV.3.1.3. Suivi**

Presque deux tiers des patients avaient été inclus entre J0 et J4 par rapport à la date de leur(s) premier(s) symptôme(s). Le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'enregistrement

était de 4 jours (Q1–Q3 2–6 jours). Ces chiffres auraient probablement pu être optimisés, mais le contexte d'urgence sanitaire, de création d'une application de suivi et la mise en place du dispositif n'avaient pas permis de réduire ce délai d'inclusion. Dans ce sens, l'étude réalisée à l'aide du dispositif Covidom (87), retrouvait également un délai médian entre l'apparition des symptômes et l'enregistrement de 4 jours, le troisième quartile était même supérieur au nôtre avec 8 jours (Q1–Q3 2–8 jours).

Un minimum de 10 questionnaires était requis pour être inclus dans notre étude. Les questionnaires n'étaient pas nécessairement à suivre. Il existait parfois un ou plusieurs questionnaires manquants entre ceux récupérés, ce qui a probablement été le cas dans toutes les études de cohortes. En revanche, plus de 50% des patients avaient complété la quasi-totalité des questionnaires de suivi (entre 17 et 21 jours de réponses), ce qui montre l'intérêt des patients et leur investissement pour le suivi ambulatoire de leur santé.

Le questionnaire de suivi ajusté qui concernait 13 patients, permettait un suivi supplémentaire toutes les 48 heures de J20 à J30. Nous n'avons pas pu analyser les données devant le faible nombre de sujets concernés et la difficulté de faire les analyses statistiques sans questionnaire quotidien. Toutefois, il aurait été intéressant d'obtenir ces données pour pouvoir confronter nos résultats au terme du suivi, à ceux des études de Yordanov et al. (87) et de Martin et al. (88), ayant suivi leurs patients sur 30 et 31 jours, respectivement.

#### **IV.3.1.4. Facteurs de risque**

##### **IV.3.1.4.1. Tabac**

Nous ne savons pas si fumer augmente ou diminue le risque de contracter la COVID-19. Les publications à ce sujet se sont multipliées au début de la pandémie. Plusieurs études observationnelles avaient rapidement fait état d'une faible prévalence de fumeurs parmi des sujets ayant un test RT-PCR (2,100), ou une sérologie (101), positifs pour la COVID-19, par rapport à la population de référence. Cette constatation est troublante et contre-intuitive, car fumer, du fait de l'impact structurel sur les voies respiratoires et de l'altération des défenses immunitaires, rendait les fumeurs plus sensibles aux infections virales et bactériennes pulmonaires (102) et donc théoriquement au SARS-CoV-2. Une vaste méta-analyse récemment actualisée (103) semblait confirmer cette faible prévalence. Dans cette méta-analyse, les fumeurs actifs avaient un moindre risque d'être testés positifs au SARS-CoV-2 que les sujets n'ayant jamais fumé. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les ex-fumeurs et les sujets n'ayant jamais fumé. Cependant, en l'absence d'études cas-témoins appariées, ces données observationnelles doivent être analysées en tenant compte de nombreux biais possibles (104). Une des explications avancées pour cette faible prévalence de fumeurs serait une protection en lien avec la nicotine (105). L'hypothèse était une implication du récepteur ACE2 permettant l'entrée du virus SARS-CoV-2 dans l'organisme, cependant les interprétations sont contradictoires (104).

Nous ne savons pas non plus si le tabac augmente le risque de faire des formes sévères de la COVID-19. Les données à ce sujet sont discordantes. Une première méta-analyse réalisée en Chine suggérait que le tabagisme actif ne semblait pas être associé de manière significative à un risque accru d'évolution vers une maladie grave dans la COVID-19 (106), alors que d'autres études remarquaient que le tabagisme était un facteur de gravité de la maladie

(2,96,103,107,108). La méta-analyse de Reddy et al. (109), confirmait que les fumeurs actifs avaient un risque accru de forme grave, qu'une histoire de tabagisme était associée à un risque accru de forme grave, de progression de la maladie, d'un besoin de ventilation mécanique et de mortalité hospitalière.

Dans l'étude « Open SAFELY », le tabagisme actif était étudié en post-hoc et était associé à un plus faible risque de décès mais la cohorte ne permettait pas de conclure sur ce facteur (96). Selon cette étude, les anciens fumeurs avaient un risque de mortalité augmenté, même après ajustement des autres facteurs de risque. Concernant les effets du tabagisme actif, cette étude retrouvait, après ajustement des autres facteurs de risque, une légère diminution du risque de décès. Cependant, si l'ajustement ne portait que sur l'âge et le sexe, le tabagisme actif était associé à une augmentation du risque de décès. Une augmentation similaire était observée lorsque les données étaient ajustées sur l'ethnicité seule. De plus, les auteurs précisait que, dans l'ajustement multivariable, c'était la diminution du poids des maladies chroniques respiratoires et de la précarité qui faisaient passer le Hazard Ratio du tabagisme actif au-dessous de la valeur 1. Cette discordance entre les résultats en fonction de l'ajustement montre les limites des ajustements multiples. Ce biais est probablement à l'origine de la réduction du risque de mortalité chez les fumeurs actifs observée dans cette étude.

Dans la grande cohorte de patients suivie en ambulatoire à partir du dispositif Covidom (87), la consommation actuelle de tabac avait été signalée pour 17,7 % des patients.

Au vu des discordances dans la littérature mais de la fréquence importante de fumeurs dans notre étude (26% des patients, n = 21), nous avons tout de même pris en compte la consommation de tabac, pour ne pas méconnaître de facteurs de risques dans notre analyse. En revanche, ni la forme, ni l'ancienneté, ni la quantité de tabac consommé n'avaient été mentionnées dans notre étude, ce qui majore le biais d'évaluation.

#### **IV.3.1.4.2. Diabète**

Le diabète représente une population hautement hétérogène, en termes de type de diabète, de durée d'évolution de la maladie, de présence de complications liées au diabète, d'interférence avec d'autres comorbidités (hypertension artérielle ou obésité), et de type de traitements hypoglycémifiants.

Globalement, les études sont concordantes pour retrouver une association positive entre la présence d'un diabète à l'admission à l'hôpital et le risque de mortalité (94,95). Le risque accru des patients diabétiques d'évoluer vers une plus grande sévérité de la COVID-19 est probablement d'origine multifactorielle (110). Les premières données de l'étude observationnelle française CORONADO (111), première étude mondiale qui s'est spécifiquement intéressée aux caractéristiques du diabète chez les patients hospitalisés pour la COVID-19, vont dans ce sens. Les résultats intermédiaires, actuellement disponibles, démontraient, dans une analyse multivariée, un lien significatif entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la nécessité d'assistance respiratoire. L'âge, les complications diabétiques micro et macro-vasculaires préexistantes, les apnées du sommeil appareillées, certaines variables biologiques (glycémie à l'admission, augmentation des transaminases hépatiques et de la CRP, diminution de la fonction rénale et abaissement du nombre de plaquettes à l'admission) étaient indépendamment associées à un risque de mortalité précoce chez les

patients diabétiques hospitalisés pour la COVID-19. En revanche, ni l'équilibre glycémique à long terme (évalué par la mesure de l'hémoglobine glyquée, HbA1c), ni les autres traitements de routine n'étaient associés à la sévérité de la COVID-19. Les analyses de l'étude CORONADO se poursuivent avec, notamment, des publications en cours sur l'impact du sexe, des complications micro vasculaires, ou de l'insulinothérapie, sur la présentation clinique et la sévérité de la COVID-19 ou sur les spécificités chez le sujet âgé de plus de 75 ans (111,112).

Dans l'étude « Open SAFELY », le diabète était associé à un risque de décès plus élevé (avec un risque relatif plus élevé pour les personnes ayant une HbA1c récente supérieure ou égale à 58 mmol/mol) (96).

Dans notre étude, seulement 2,5% des patients (n = 2) étaient diabétiques. Ces résultats sont comparables à ceux des études ambulatoires de Yordanov et al. (87), et Martin et al. (88) retrouvant respectivement 4,8 % et 3,9% de patients diabétiques. Nous pouvons alors penser que les patients diabétiques étaient plus souvent hospitalisés et donc moins inclus dans les études ambulatoires.

Déjà rapporté dans différentes populations, l'excès pondéral qui était indéniablement un facteur pronostique indépendant, s'avérait également délétère chez les diabétiques (111). Dans la cohorte « Open SAFELY », le risque de mortalité était également augmenté avec l'obésité (indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup>) malgré un ajustement sur tous les facteurs (96). Dans l'étude réalisée à partir du dispositif Covidom (87), l'IMC médian était de 24,8 kg/m<sup>2</sup> (Q1–Q3 22,1–28,4), 30,2 % des patients étant en surpoids et 18,3 % obèses. Dans l'étude de Martin et al. (88), 24 % étaient en surpoids dont 16 % obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). Nous n'avons pas de données sur l'IMC des patients inclus dans notre étude mais il aurait été intéressant de prendre en compte ce facteur de risque dans l'analyse de nos résultats.

#### **IV.3.1.4.3. Insuffisance cardiaque**

Si les patients insuffisants cardiaques atteints de la COVID-19 semblaient à risque élevé de mauvais pronostic, les données sur cette population sont rares.

Selon une étude publiée dans le Journal of the American College of Cardiology (113), l'insuffisance cardiaque était associée à un risque accru de recours à la ventilation mécanique et de mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19, quelle que soit leur fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ou la prise d'inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans cette analyse rétrospective, ils avaient également décrit que les insuffisants cardiaques avaient reçu plus fréquemment de l'oxygène et/ou une anticoagulation que ceux ne l'étant pas, que la durée de séjour était plus longue, qu'ils avaient recours plus fréquemment aux soins intensifs. Le choc cardiogénique était significativement plus fréquent chez les patients présentant une FEVG réduite. De même, les réadmissions à 30 jours étaient plus fréquentes quand la FEVG était réduite.

De même, dans l'étude « Open SAFELY », avoir une maladie cardiaque chronique était associé à un risque de décès plus élevé (96).

Dans notre étude, nous avons retenu ce facteur de risque pour l'analyse mais aucun patient n'était insuffisant cardiaque. Nous pouvons penser que l'insuffisance cardiaque touche une population plus âgée, ayant un moindre accès à internet et/ou plus souvent hospitalisée.

#### **IV.3.1.4.4. Insuffisance respiratoire**

Les premières données de 2020 montraient une augmentation du risque d'hospitalisation lié à la COVID-19 chez les patients asthmatiques (114), puis rapidement, les résultats se sont inversés.

La grande étude anglaise de Williamson et al. (96), montrait à l'aide de la plateforme « Open SAFELY », que l'asthme n'était pas un facteur de risque de mortalité, sauf s'il s'agissait de patients très sévèrement atteints et ayant pris, peu avant l'infection, des corticoïdes systémiques par voie orale. De façon intéressante, quand l'ajustement sur l'obésité et le tabagisme était pris en compte, ce groupe de patients asthmatiques n'apparaissait plus à risque de mortalité accrue.

Dans ce sens, la méta-analyse réalisée un peu plus tard en Allemagne (115), reposant sur des études observationnelles, montrait que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les maladies respiratoires chroniques (MRC), semblaient associées à une forme plus grave de la COVID-19, contrairement à l'asthme (115,116). Cependant, il existe une hétérogénéité importante dans la description de l'insuffisance respiratoire et des trois principales maladies retenues.

Dans notre étude, seulement 1,2% des patients (n = 1) avaient déclaré être insuffisant respiratoire. Nos résultats sont nettement inférieurs à ceux des études ambulatoires françaises. Dans l'étude réalisée avec le dispositif Covidom (87), l'asthme apparaissait comme une comorbidité fréquente avec 12,8 % de la population inclus qui était asthmatique. Dans l'étude de Martin et al. (88), 15,5 % des patients avaient des troubles respiratoires chroniques préexistants. De tels écarts dans nos résultats peuvent en partie être expliqués par le fait que notre questionnaire ne distinguait pas les maladies respiratoires chroniques de l'asthme. Ainsi, il est possible que certains patients asthmatiques ne l'aient pas signalé. De plus, notre faible effectif majore probablement ces écarts de résultats.

#### **IV.3.1.4.5. Insuffisance rénale dialysée**

Selon la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation, les patients pris en charge en hémodialyse, en dialyse péritonéale et ceux ayant une insuffisance rénale chronique sévère étaient particulièrement vulnérables et exposés aux formes graves de la COVID-19 (117). La létalité de l'infection par le SARS-CoV-2 était de l'ordre de 15% (1ère et 2ème vagues confondues) chez les patients dialysés (population d'âge médian de 72,3 ans), soit du même ordre que celle observée dans les EHPAD et près de 6 fois plus élevée que dans la population générale (2,4%) (117). En ce qui concerne les patients ayant une maladie rénale chronique aux stades 4 et 5, les données de la plate-forme anglaise « Open SAFELY » (96) indiquaient une augmentation de létalité d'un facteur 3,5 quand le débit de filtration glomérulaire était inférieur à 30ml/mn/1.73m<sup>2</sup>, par rapport à la population générale et après ajustement sur l'âge et le sexe. Qui plus est, l'atteinte rénale était une complication fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dû à la COVID-19 (118).

Aucun patient n'était insuffisant rénal dialysé dans notre étude. Les patients présentant une altération de la fonction rénale sévère étaient probablement plus âgés et/ou hospitalisés.

#### **IV.3.1.4.6. Néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression (ID)**

Dans l'étude « Open SAFELY », les personnes ayant des antécédents récents (< 5 ans) d'hémopathie maligne présentaient un risque de décès  $\geq 2,5$  fois plus élevé que la population générale, ce risque diminuait légèrement après 5 ans. Pour les autres cancers, les Hazard Ratio élevés étaient plus faibles et principalement en lien avec des diagnostics récents (96).

Peu d'études ont évalué les risques d'infection grave au SARS-CoV-2 en cas de splénectomie. Selon l'étude cas-témoins de Bojesen et al., les patients splénectomisés ne présentaient pas de sur risque d'infection à la COVID-19, mais il existait un risque plus élevé d'hospitalisation ou de décès chez les personnes positives au virus (119). Les recommandations actuelles reprennent les données de la littérature antérieures à la COVID-19. Les patients présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle étaient considérés à haut risque, devant la survenue possible de complications infectieuses fulminantes et potentiellement mortelles due à certaines bactéries (120,121).

Dans notre étude seulement 3,7% des patients (n = 3), étaient suivis pour néoplasie en cours de traitement, splénectomie ou immunodépression. Dans l'étude de Martin et al. (88), 11,6% des patients étaient immunodéprimés mais ce chiffre comprenait également les patients sous immunosuppresseurs et/ou corticothérapie systémique. Ces résultats peuvent être en lien avec des hospitalisations plus fréquentes dans cette catégorie de population.

#### **IV.3.1.4.7. Prise d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la semaine précédant le début des symptômes et/ou du test positif**

Le Comité européen en charge de l'évaluation des risques et de la pharmacovigilance (PRAC) a réévalué l'ensemble des données disponibles sur le risque de complications infectieuses et la prise d'AINS lors de la première vague de la COVID-19. Il avait été conclu que les AINS pouvaient entraîner, lors de certaines infections, un masquage des symptômes comme la fièvre ou les douleurs, conduisant à un retard de prise en charge, ayant pour conséquence un risque plus important de complications infectieuses, notamment respiratoires (122,123).

Nous avons donc décidé d'inclure ce facteur dans nos analyses. Dans notre étude, 8,6% des patients (n = 7) avaient consommés des AINS.

#### **IV.3.1.4.8. Prise d'hydroxychloroquine, de chloroquine ou d'azithromycine dans la semaine précédant le début des symptômes et/ou du test positif**

Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sont multiples. Ils inhiberaient la réplication du SARS-CoV-2 in vitro à des concentrations difficilement atteignables dans le plasma humain (124). Initialement, l'hydroxychloroquine a été énormément mise en avant. La première étude clinique, marseillaise, suggérait une négativation plus rapide de la RT-PCR en association avec l'azithromycine (125). Néanmoins, cet essai présente de très nombreuses limites d'où son très faible niveau de preuve.



Des études rétrospectives, présentant de nombreux biais méthodologiques, ont abouti à des résultats discordants majoritairement en défaveur de l'hydroxychloroquine, avec ou sans azithromycine, notamment en lien avec la cardiotoxicité iatrogène engendrée (126,127).

Une méta-analyse de vingt-neuf articles portant sur l'étude de ce médicament concluait que l'hydroxychloroquine ne réduisait pas la mortalité des patients hospitalisés pour la COVID-19 mais que son association à l'azithromycine l'augmentait significativement (128).

L'azithromycine est un antibiotique connu pour ses effets immunomodulateurs, semblant être liés à l'induction d'IFN. Elle est parfois utilisée dans certaines affections respiratoires. Elle semblerait avoir des effets antiviraux in vitro, qui n'ont encore jamais été prouvés in vivo (123).

Dans notre étude, seul 1,2% des patients (n = 1) avaient pris de l'hydroxychloroquine, de la chloroquine ou de l'azithromycine. Nous avons pris en compte ce facteur dans le contexte initial de l'étude marseillaise. Cependant les résultats ont vite été controversés et nous n'avons pas retiré cette donnée de nos questionnaires.

#### **IV.3.1.4.9. Prise de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs au long court pour une maladie inflammatoire ou auto-immune**

Les corticoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existaient quant à une aggravation de l'infection et à une atteinte virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs. Aucun bénéfice n'était identifié chez les sujets qui ne nécessitaient pas d'assistance respiratoire et dans le cas d'une infection active (123).

Dans la cohorte anglaise « Open SAFELY », les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus ou psoriasis) et autres affections immunosuppressives étaient associées à un risque de décès plus élevé (96).

Dans notre étude, seul 3,7% des patients (n = 3) avaient pris des corticoïdes ou des immunosuppresseurs. Là encore, les patients présentant ces facteurs de risques étaient probablement plus souvent hospitalisés.

Enfin, dans notre étude, un patient avait 3 facteurs de risque, dont l'immunodépression et la prise d'immunosuppresseurs pour une maladie inflammatoire ou auto-immune. Il est possible que cette association de facteurs de risque biaise nos résultats. Des modifications seraient nécessaires afin de mieux préciser ces critères dans le questionnaire initial et d'éviter les redondances.

#### **IV.3.1.4.10. Prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) au long court**

Des études in vitro ont retrouvé une corrélation entre le niveau d'expression d'ACE2 et la susceptibilité d'être infecté par le SARS-CoV-2. À la suite de l'infection, la fixation importante du virus sur ACE2 diminuerait l'activité de l'enzyme, ce qui a été décrit comme un facteur d'aggravation des lésions inflammatoires tissulaires (notamment pulmonaires) de la COVID-19 (129). Bien que les IEC aient pour cible l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, une aggravation de l'infection due à une éventuelle augmentation de l'expression membranaire d'ACE2 a été crainte avec ces médicaments. Les études cliniques observationnelles qui ont

suivi n'avaient cependant pas montré de risque augmenté (130). Une vaste étude rétrospective avait même retrouvé un effet protecteur des IEC et des sartans chez les patients hypertendus (131). Toutefois, ces résultats doivent être confirmés par des études randomisées contrôlées. Dans l'étude « Open SAFELY », l'hypertension artérielle était étudiée et son influence sur le risque de décès était très dépendante de l'âge et des autres comorbidités. Elle n'était pas associée à une augmentation du risque de décès après ajustement (96).

Dans l'étude ambulatoire de Martin et al. (88), 9,3% des patients étaient hypertendus. Dans l'étude réalisée à l'aide de la plateforme Covidom (87), l'hypertension artérielle apparaissait comme une des comorbidités les plus fréquentes et représentait 12,3 % de la population analysée.

Dans notre analyse, 6,2% des patients (n = 5) avaient pris des IEC ou ARA II. Le pourcentage de personnes hypertendues y était vraisemblablement plus faible du fait que seules les prises d'IEC et ARA II étaient recherchées, alors que certains patients hypertendus utilisaient d'autres traitements. Nous avons retenu ce critère comme étant à risque après analyses des premières données de la littérature. Malgré son effet plutôt protecteur secondairement démontré, nous n'avons pas retiré ce facteur de risque des questionnaires par la suite.

Dans notre étude, un des patients qui avait pris un ARA II était également sous doxycycline. Selon l'étude de Yates et al., un traitement par doxycycline avait permis une amélioration clinique rapide de cas symptomatiques à risque de formes graves de la COVID-19, et serait un traitement envisageable, d'autant plus que son utilisation en pratique courante était bien documentée (132). Selon l'étude de Malek et al., c'est l'association de la doxycycline avec l'hydroxychloroquine qui serait bénéfique. La doxycycline aurait des activités antivirales et anti-inflammatoires en atténuant l'orage cytokinique et en prévenant les lésions pulmonaires (133). Néanmoins, dans l'essai contrôlé randomisé de Butler et al., réalisé au Royaume-Uni, avec des patients suspects de la COVID-19, qui présentaient un risque élevé d'effets indésirables, le traitement par doxycycline n'a pas été associé à des réductions significatives du temps de récupération, du nombre d'admissions à l'hôpital, ni de la mortalité liée à la COVID-19, et ne devrait pas être utilisé comme traitement de routine dans la COVID-19 (134). Nous ne pouvons donc pas prévoir si la prise de doxycycline est un facteur de confusion à prendre en compte lors de l'analyse de nos résultats.

### **En synthèse :**

L'objectif principal de notre étude était d'étudier le profil des patients adultes atteints ou suspects de la COVID-19, ayant bénéficié de l'application de suivi ambulatoire ENGAGE dans le Limousin.

Il existe une grande hétérogénéité dans les facteurs de risques décrits et les maladies chroniques à risque de formes graves.

L'âge et le sexe masculin semblaient être des facteurs de mauvais pronostic dans de nombreuses études réalisées en milieu hospitalier. La population de notre étude ambulatoire était néanmoins plus jeune et plus féminine que celle décrite dans la littérature. Nous pouvons donc penser que les personnes âgées étaient plus souvent hospitalisées et moins incluses dans notre étude. La prédominance de femmes peut être en lien avec le nombre de soignants

atteints par la COVID-19. Les données des cohortes ambulatoires déjà réalisées, coïncident avec nos résultats. L'isolement, la précarité et l'origine ethnique semblaient être la cause d'une sur morbi-mortalité mais ceci nécessite des analyses complémentaires. La fiabilité des RT-PCR COVID-19 est limitée. Nous ne pouvons pas conclure avec certitude que l'ensemble des patients inclus avaient la COVID-19. Comme dans de nombreuses cohortes, le suivi des patients comportait une part de données manquantes.

Nous ne pouvons pas conclure sur le fait que le tabagisme soit ou non un facteur de risque de morbi-mortalité dans la COVID-19, en raison de résultats discordants notamment liés à des ajustements multiples. Le diabète apparaissait lui, comme un facteur de risque à prendre en compte, surtout en fonction de l'âge des patients et des comorbidités associées. Peu de patients diabétiques étaient inclus dans notre étude, probablement en lien avec un nombre plus important d'hospitalisations dans cette population. L'IMC paraissait être une donnée essentielle que nous aurions pu analyser. L'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, une néoplasie en cours de traitement, une splénectomie ou une immunodépression, ou la prise de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs, semblaient être des facteurs de mauvais pronostic. Ces pathologies touchaient probablement une population plus âgée et/ou ayant nécessité des hospitalisations, ce qui peut expliquer la faible fréquence de ces facteurs de risque dans notre population d'étude. Il en est de même pour la BPCO et les maladies respiratoires chroniques. L'asthme semblait être à part et le risque paraissait important uniquement chez les patients présentant une atteinte sévère et ayant pris des corticoïdes par voie systémique. Nos questionnaires ne permettaient pas de faire de distinction entre les différentes maladies respiratoires, ce qui peut biaiser nos résultats. La prise d'AINS semblait retarder la prise en charge de complications infectieuses. La prise d'azithromycine, d'hydroxychloroquine ou de chloroquine ne semblait pas être un facteur de risque à prendre en compte. En revanche, les deux derniers traitements cités présentaient un risque de toxicité cardiaque non négligeable. La prise d'IEC et d'ARA II était finalement en lien avec l'âge des patients et les comorbidités associées et s'avérait plutôt protectrice. L'hypertension artérielle n'a pas été évaluée dans notre étude.

Les résultats de l'étude anglaise « Open SAFELY » concordaient avec d'autres données, notamment l'étude britannique ISARIC sur des patients britanniques hospitalisés atteints de la COVID-19, qui indiquaient un risque accru de décès par maladie cardiaque, pulmonaire et rénale, ou en cas de néoplasie, d'obésité et de démence (135). Une vaste étude chinoise, retrouvait également des résultats similaires, en suggérant que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies respiratoires et les cancers étaient associés à une mortalité accrue (136), cependant il n'y avait pas d'ajustement sur l'âge. Dans l'étude de Yordanov et al. (87), les comorbidités les plus fréquentes étaient la consommation de tabac, l'asthme, l'hypertension artérielle et le diabète, signalées par 17,7 %, 12,8 %, 12,3 % et 4,8 % des patients, respectivement. Dans l'étude de Martin et al (88), les principaux facteurs de risques étaient le surpoids (24 %), dont l'obésité avec un IMC > 30kg/m<sup>2</sup> (16 %), l'immunodépression (11,6 %) les troubles respiratoires chroniques préexistants (15,5 %), l'hypertension artérielle (9,3%), le diabète (3,9%), les antécédents cardiovasculaires (2,3 %), puis les dyslipidémies (1,6%).

Pour notre analyse, nous avons relevé de nombreux facteurs de risque de forme grave ou de décès dans la COVID-19, selon les données initiales de la littérature. Dans notre étude, les facteurs de risque les plus fréquemment signalés étaient la consommation de tabac chez 26% des patients (n = 21), la prise d'AINS chez 8,6% des patients (n = 7) et la prise d'IEC ou ARA II chez 6,2% des patients (n = 5). En revanche, il existait probablement plusieurs autres

comorbidités à haut risque de formes graves, comprenant l'obésité, l'insuffisance hépatique, les accidents vasculaires cérébraux, les démences et autres maladies neurologiques, comme décrits dans l'étude « Open SAFELY » (96), qui n'avaient pas été prise en compte dans notre analyse.

Par ailleurs, et comme pour la plupart des études de cohorte où un ajustement multiple concerne de nombreuses variables liées entre elles, il existe une possible mésestimation du poids réel de chaque facteur de risque pris en compte.

### **IV.3.2. Fréquence d'apparition des différents symptômes**

#### **IV.3.2.1. Température**

Dans de nombreuses cohortes décrites dans la littérature, 73% à 98% des patients avaient présenté de la fièvre (43,63,94,95,137,138). Seules les études de Guan et al. (2) et de Mahieu et Dubée (20), rapportaient respectivement que 44% et 50% des patients avaient présenté de la fièvre. Cependant toutes ces études ont été réalisées en milieu hospitalier en Chine et les normes de la fièvre variaient selon les études.

Dans l'étude ambulatoire réalisée à l'aide du dispositif Covidom (87), 48,5% des patients avaient présenté de la fièvre.

Dans notre étude, après récupération des données orales par téléphone, 30,38% des patients avaient présenté au moins un jour de fièvre avant et/ou pendant le suivi, ce qui se rapproche des résultats de l'étude ambulatoire décrite ci-dessus (87). La température retenue pour notre étude devait être supérieure ou égale à 38° ou inférieure ou égale à 35,5°, mais la description de la fièvre variait selon les études réalisées. Les jours de fièvre n'étaient pas toujours à suivre. De plus, les résultats sont discutables, étant donné que le moment de la prise de température dans la journée n'était pas défini, ni le mode de prise de température (rectal, auriculaire, axillaire, frontal). Enfin, les résultats étaient probablement sous-estimés pour cette donnée puisque la fièvre est un signe non spécifique de la COVID-19 et qu'elle survenait de manière précoce. En effet, de nombreux patients avaient déclarés lors de la récupération des données orales par téléphone, avoir eu de la fièvre initialement. Nous avons probablement des données manquantes sur ce symptôme en lien avec le délai entre l'apparition des premiers symptômes, celui de la première consultation médicale et le temps d'inclusion avec recueil du consentement.

Finalement, la fièvre était probablement sous-estimée dans notre étude comparativement aux études hospitalières et ambulatoires.

#### **IV.3.2.2. Etat général**

Dans notre étude, l'altération de l'état général comprenait le fait de se sentir mal, d'être fatigué, de mal s'alimenter et/ou s'hydrater et d'avoir des courbatures. Tous ces symptômes sont subjectifs et peuvent entraîner des biais d'évaluation.

64,20% des patients avaient déclaré se sentir mal pendant au moins un jour, dans notre étude. Ces informations concernant une faiblesse ressentie avaient été étudiées dans les études de Shi et al. (63) et Yang et al. (138) qui retrouvaient respectivement 9% et 35% de patients ayant présenté ce symptôme. La surestimation des valeurs dans notre étude peut être liée à la tournure trop vaste de la question initiale qui était « Comment vous sentez-vous ? ».

25,93% des patients avaient déclaré avoir eu une diminution de l'alimentation et/ou de l'hydratation, dans notre analyse. Seule l'étude de Shi et al. (63) évoquait la notion d'anorexie, et 1% de sa population avait présenté ce symptôme. Nous n'avions pas d'autres données à ce sujet, les résultats étaient donc difficilement comparables.

55,56% des patients avaient présenté au moins un épisode de fatigue, dans notre étude, après récupération des données orales. Seuls Zhou et al. (95), Guan et al. (2) et Garnier et al. (139) avaient décrit ce symptôme, avec respectivement 23%, 38% et 40% des patients ayant présenté une asthénie en milieu hospitalier. Dans l'étude ambulatoire réalisée à l'aide de l'outil Covidom (87), la fatigue était très fréquente avec 85,9 % des patients ayant présenté ce symptôme, ce qui se rapproche de nos résultats. Cependant, là encore la définition d'asthénie était peu précise, subjective et variable selon les études, ce qui peut expliquer les variations perceptibles dans les résultats. On peut également penser qu'en milieu hospitalier l'asthénie était paradoxalement moins décrite du fait de son association à des symptômes plus graves.

29,63% des patients avaient présenté des courbatures pendant au moins un jour, dans notre étude, après récupération des données orales. Dans les études de Zhou et al. (95), Guan et al. (2), Chen et al. (137) et Yang et al. (138), le pourcentage de patients ayant présenté ce symptôme variait entre 11 et 15%, alors qu'il passait à 54% dans l'étude réalisée avec le dispositif Covidom (87). Les données apparaissaient une nouvelle fois discordantes, du fait de la subjectivité de la question et de l'impossibilité de mesurer de manière fiable ces données.

Les auteurs Wu et al. (94), Huang et al. (43) décrivaient quant à eux les myalgies et l'asthénie en un item commun et retrouvaient respectivement 32% et 44% de patients symptomatiques.

Au total, dans notre étude 58 patients avaient ressenti une altération de l'état général pendant au moins un jour, soit 71,60% des patients. Ce résultat ne tenait compte que des données déclarées, aucune donnée orale n'avait été récupérée pour ce calcul. Ce chiffre montre l'importance de l'altération de l'état général lors de cette pandémie. Aucune étude n'avait évalué l'altération de l'état général dans sa globalité, ne nous permettant pas de comparer nos résultats aux données de la littérature.

Pour résumer, l'altération de l'état général semblait plus importante dans notre étude que dans les études réalisées en milieu hospitalier. En revanche, nos résultats paraissaient sous-estimés par rapport à ceux des études ambulatoires. Devant les différences notables entre les études réalisées en milieu hospitalier et notre étude, il est judicieux de se poser la question de l'extrapolation et de la représentativité des données hospitalières par rapports aux données ambulatoires.

### **IV.3.2.3. Neurologiques**

39,51% des patients avaient présenté des céphalées pendant au moins un jour dans notre étude. Les céphalées semblaient plus fréquentes chez les patients ayant une forme peu grave

et ne nécessitant pas d'oxygénothérapie. Les chiffres variaient de 6% à 14% chez les patients hospitalisés (2,43,63,137,138), contre 55 % dans le reste de la population (139). Nous ne connaissons pas les grilles d'évaluation des céphalées, mais l'appréciation subjective de ce symptôme est probablement à l'origine de la discordance entre nos résultats et ceux d'autres études. Là encore il existe des biais d'évaluation.

Finalement, les céphalées étaient plus présentes dans notre étude qu'en milieu hospitalier et légèrement sous évaluées par rapport à l'ambulatoire.

#### **IV.3.2.4. ORL**

Seuls 13 patients avaient eu accès à la mise à jour du questionnaire permettant de répondre aux critères ORL : rhinite, mal de gorge, anosmie et/ou agueusie, prurit oculaire. Ces résultats manquaient donc de puissance. Il existe également des biais d'évaluation.

12,35% des patients avaient présenté une rhinite dans notre étude. Dans la littérature les chiffres variaient de 4% à 6% (2,137,138). Seul Shi et al. (63) trouvaient 26% de patients ayant présenté ce symptôme. Les résultats étaient globalement discordants avec notre étude.

13,58% de patients avaient eu mal de gorge dans notre étude. Guan et al. (2) et Chen et al. (137) mettaient en évidence respectivement 14% et 5% de patients ayant présenté ces symptômes. L'étude de Guan et al. prenant en compte 1099 patients avait des résultats comparables aux nôtres.

20,99% des patients avaient présenté une anosmie et/ou agueusie dans notre étude. Dans l'étude ambulatoire basée sur le dispositif Covidom (87), près d'un tiers des patients avait signalé une anosmie (31,3 %) ou une agueusie (31,5 %), ce qui est cohérent avec nos résultats. Ces symptômes n'étaient pas recherchés dans les études Chinoises initiales (2,43,63,94,95,137,138) car non connus. Plus récemment, il a été décrit que les troubles du goût (dysgueusie) et de l'odorat (anosmie, hyposmie) comptaient parmi les signes les plus spécifiques de la COVID-19 comme le montrait de nombreuses études et méta analyses (20,140–143). Dans la méta-analyse de Tong et al. (142), la fréquence moyenne de l'anosmie était de 52,7% et celle de la dysgueusie de 43,9%. L'ajout de ces symptômes dans le questionnaire ajusté était donc pertinent, il aurait été intéressant d'avoir pu bénéficier de ces questions dès les premiers questionnaires de suivi. Malgré le contexte d'urgence sanitaire, il est important de mettre en avant la très grande adaptabilité des systèmes de soins pour ajuster au mieux les suivis en fonction des premiers symptômes cliniques rapportés, dans un contexte d'absence de données de la littérature, devant cette pandémie inédite au SARS-CoV-2.

2,47% des patients avaient présenté un prurit oculaire dans notre étude. Dans la littérature seul Guan et al. (2) recherchaient ce symptôme. Ils mettaient également en évidence la faible fréquence d'apparition de ce symptôme (0,8% de la population étudiée), ce qui coïncidait avec nos résultats et était plutôt en faveur d'une faible fréquence de ce symptôme dans la COVID-19.

Au total, dans notre étude, 13 patients avaient ressenti au moins un symptôme ORL pendant au moins un jour, soit 16,05% des patients. Ce résultat tenait compte des données déclarées (n=11) et des données orales (n=2). Ces résultats étaient probablement sous-estimés du fait du très faible effectif de population ayant répondu à ces critères.

Pour résumer, les fréquences de la rhinite, du mal de gorge et du prurit oculaire étaient comparables à celles des milieux hospitaliers. L'anosmie et la dysgueusie étaient nettement inférieurs aux données hospitalières et inférieurs aux études ambulatoires.

#### **IV.3.2.5. Respiratoires**

De nombreux symptômes respiratoires étaient recherchés dans notre étude, ce qui permettait une large analyse des atteintes respiratoires.

En revanche, la toux n'avait été ajoutée que secondairement au questionnaire de suivi ajusté. Seuls 13 patients y avaient accès, occasionnant ainsi un manque de puissance dans l'analyse des résultats. Effectivement, après récupération des données orales dans notre étude, 27,16% des patients avaient présenté une toux. Dans la littérature les chiffres variaient de 30% à 81% (2,20,43,63,94,95,137–139). La toux a ainsi probablement été sous-estimée dans notre étude du fait de l'absence de ce critère sur le premier questionnaire de suivi. Dans ce sens, l'étude ambulatoire avec le dispositif Covidom (87), montrait des résultats bien plus importants avec 61,9 % de patients ayant signalé ce symptôme.

Dans notre étude, personne n'avait présenté d'hémoptysie. Ce résultat était concordant avec la littérature, ou seulement 0,9% des patients avait eu ce symptôme dans l'étude de Guan et al. (2), et 5% dans celle de Huang et al. (43).

11,11% des patients avaient eu des expectorations sales dans notre étude. Les résultats variaient entre 19% et 41% dans la littérature (2,43,63,94,95,139). Les résultats de notre étude étaient plus faibles, néanmoins nous recherchions le critère « expectorations sales » dans notre questionnaire, comparativement à « expectorations » dans les autres études.

20,99% des patients avaient présenté une douleur thoracique dans notre étude. Dans la littérature les données étaient discordantes et les chiffres passaient de 2% dans l'étude de Chen et al. (137) à 22% dans celle de Shi et al. (63). L'utilisation d'échelles de mesures de la douleur aurait été pertinente pour limiter la subjectivité des réponses. De plus, nous ne pouvons pas exclure que les symptômes cardiaques, comme les douleurs thoraciques, étaient plus fréquentes pendant la pandémie parmi la population générale, mais que ces symptômes aient été sous-déclarés en raison de la peur de l'hospitalisation (144,145).

Dans notre analyse 18,52% des patients avaient présenté une gêne respiratoire, 22,22% une dyspnée de repos, 51,85% une dyspnée à l'effort léger et 43,21% une dyspnée à l'effort intense. Dans notre étude, la formulation de dyspnée à l'effort léger ou intense n'avait pas toujours été bien interprétée, un patient nous avait rapporté à l'oral avoir interverti les 2 résultats lors d'un des questionnaires. Cette erreur n'était probablement pas isolée. Il est également important de noter que la gêne respiratoire décrite était subjective. Certains patients déclaraient parfois une dyspnée de repos sans gêne respiratoire ressentie simultanément dans le même questionnaire. Dans la littérature seul le critère « dyspnée » était recherché. Dans l'étude ambulatoire réalisée à partir du dispositif Covidom (87), 49,3% des patients présentaient ce symptôme, alors que les résultats variaient entre 19% et 63,5% dans les études hospitalières (2,20,43,63,94,137–139). Cette discordance révèle une nouvelle fois la difficulté à définir et mesurer une gêne respiratoire. Il aurait été intéressant de comparer les saturations en oxygène des patients selon les jours d'évolution mais cela aurait imposé l'achat d'un saturomètre.

Dans notre étude, 7,41% des patients avaient présenté un comptage entre 0 et 5, 30,86% entre 6 et 10 et 53,09% entre 11 et 15. La notion de comptage est intéressante car elle est quantifiable et donc moins subjective. Cependant nous n'avons pas pu contrôler la bonne réalisation de l'exercice, notamment sur la vitesse de réalisation du comptage. La présence d'un investigateur aurait permis de limiter les biais de mesure. Nous n'avons pas trouvé d'études dans la littérature nous permettant de comparer nos données.

Nous nous attendions à voir une évolution parallèle entre la douleur thoracique et la dyspnée déclarées ce qui n'a pas été franc dans notre étude. Il est possible qu'en cas d'association d'une douleur thoracique à une dyspnée le patient se focalisait davantage sur la douleur thoracique, possiblement plus anxiogène, ou bien que les patients intégraient la dyspnée dans le critère douleur thoracique.

Au total, dans notre analyse, 64 patients avaient ressenti au moins un symptôme respiratoire pendant au moins un jour, soit 79,01% des patients. Ce résultat ne tenait compte que des données déclarées, aucune donnée orale n'avait été récupérée pour ce calcul. Ces résultats indiquaient une très grande fréquence de l'atteinte respiratoire dans la COVID-19.

Pour résumer, la toux était nettement sous-estimée dans notre étude comparativement aux résultats hospitaliers et ambulatoires. L'hémoptysie était comparable aux résultats hospitaliers. Les douleurs thoraciques relevées étaient hétérogènes dans les résultats hospitaliers mais nos données correspondaient à celles de la limite supérieure des données hospitalières. Néanmoins, ces résultats semblaient paradoxaux puisqu'on aurait pu penser que les patients ayant présenté des douleurs thoraciques étaient plus souvent hospitalisés. Les fréquences de la dyspnée, des expectorations et des comptages n'étaient pas comparables puisque les critères différaient entre les questionnaires.

#### **IV.3.2.6. Digestifs**

La présence de vomissement était plus aisée à évaluer, ce qui limite les biais de mesures. En effet la réponse à cette question était binaire. Dans notre étude, 3,7% des patients avaient présenté des vomissements, ce qui est concordant avec la littérature où les résultats variaient de 1% à 5% (2,63,95,137,138). Ces résultats montraient que ce symptôme était peu présent dans la COVID-19.

Concernant les diarrhées, 33,33% des patients en avaient présentées dans notre étude, alors que les chiffres variaient de 2% à 5% dans la littérature (2,43,63,95,137). Les jours de diarrhées n'étaient pas toujours à suivre. La définition de diarrhées n'était pas indiquée dans notre questionnaire, ce qui peut expliquer que nos résultats soient surestimés par rapport aux études réalisées en milieu hospitalier. Cependant nous pouvons tout de même nous interroger sur le suivi de nos patients. Il existait peut-être des faux positifs aux tests RT-PCR COVID-19 ou des symptômes ayant fait inclure à tort des patients dans notre étude alors qu'ils n'avaient pas la COVID-19.

Au total, dans notre étude, 28 patients avaient ressenti au moins un symptôme digestif pendant au moins un jour, soit 34,57% des patients. Ce résultat ne tenait compte que des données déclarées, aucune donnée orale n'avait été récupérée pour ce calcul.



Finalement, la fréquence des diarrhées était nettement supérieure dans notre étude comparativement aux études hospitalières. Les vomissements étaient aussi fréquents qu'en milieu hospitalier.

### **En synthèse :**

L'un de nos objectifs secondaires était d'étudier la fréquence d'apparition des différents symptômes de la COVID-19.

L'analyse des résultats retrouvait une grande disparité dans les critères analysés. Tout d'abord les définitions des symptômes recherchés n'étaient pas précisées aux patients dans les questionnaires et les normes variaient selon les études. De plus, de nombreux symptômes étaient subjectifs et ceux quantifiables n'avaient, pour la plupart, pas été mesurés à l'aide d'échelles validées. Ainsi, il existe de nombreux biais de mesure et/ou d'évaluation entre les patients d'une même étude et entre les études entre elles. Enfin, la puissance de notre étude est plus faible que celles d'autres études hospitalières et ambulatoires, d'autant plus lorsque les symptômes recherchés n'avaient été pris en compte que dans le questionnaire de suivi ajusté.

Comparativement aux données hospitalières, les résultats étaient très aléatoires (ANNEXE 4). La fièvre était sous-estimée dans notre étude. Les symptômes ORL de notre étude étaient comparables à ceux des études hospitalières, hormis l'anosmie et la dysgueusie qui étaient sous-estimées dans notre étude. Les critères d'altération de l'état général et les céphalées étaient surestimés dans notre étude. La toux était sous-estimée dans notre étude, alors que l'hémoptysie et les douleurs thoraciques étaient semblables aux études hospitalières. Les expectorations, les comptages et la dyspnée n'étaient pas comparables. Les résultats concernant les diarrhées étaient surestimés dans notre étude, les vomissements étaient quant à eux comparables aux données hospitalières.

L'ensemble de nos résultats montraient ainsi une discordance entre notre étude et celles réalisées en milieu hospitalier. En revanche, ils étaient cohérents avec les études ambulatoires, bien que probablement sous-estimé en raison du manque de puissance de notre étude, et de l'existence de données manquantes. Ainsi, l'extrapolation des données hospitalières pour le suivi des patients ambulatoires apparaît problématique. Les données d'autres études ambulatoires seraient indispensables pour confirmer les atteintes cliniques les plus fréquentes en ambulatoire.

### **IV.3.3. Fréquence d'apparition des signes de gravité (drapeaux rouges)**

43% des patients avaient présenté un drapeau rouge (douleur thoracique, dyspnée de repos, comptage inférieur ou égal à 5, mal être inférieur ou égal à 1, fatigue supérieure ou égale à 8) pendant au moins un jour dans notre étude, qui pourtant était réalisée en ambulatoire. Ces résultats montrent ainsi l'importance de la mise en place d'un suivi rapproché chez les patients ambulatoires.

La fréquence d'apparition des drapeaux rouges au cours du temps était globalement variable pour l'ensemble des critères, hormis pour les douleurs thoraciques. En effet, nous pouvions remarquer une répartition d'allure gaussienne dans leur fréquence d'apparition au cours du

temps. Le risque de présenter une douleur thoracique semblait en effet, augmenter progressivement jusqu'à J8 dans notre étude, puis diminuer ensuite au cours du suivi.

Dans notre analyse descriptive complémentaire sur la dégradation respiratoire au cours du suivi, il existait un pic de dégradation respiratoire à J6 du début des symptômes. Il existe toutefois un biais de mesure puisque certains patients n'avaient pas accès au questionnaire, durant les premiers jours de suivi. Dans la littérature nous avons pu retrouver qu'une phase d'aggravation des symptômes respiratoires était décrite et que 3,4 % des patients développaient un SDRA, dans un délai médian de 8 jours après les premiers symptômes (2,44,93). Selon l'étude de Huang et al. (43), 55% des patients avaient présenté une dyspnée avec un délai médian entre le début de la maladie et la dyspnée de 8 jours.

L'analyse des résultats au sujet de la fatigue n'était pas représentative puisque seulement 13 patients avaient répondu au questionnaire de suivi ajusté pour ce symptôme.

Il est intéressant de noter que dans notre étude, les deux patients qui étaient sous IEC avaient eu des drapeaux rouges contrairement aux trois patients sous ARA II. Ces résultats sont probablement biaisés, en lien avec un échantillon de population trop faible. Nous n'avons pas trouvé d'études dans la littérature confirmant cette hypothèse d'une distinction selon les classes IEC ou ARA II.

Aucun patient n'avait déclaré de température supérieure à 40°, de courbatures à 10, de céphalées à 10, ni d'hémoptysie. Néanmoins, seuls 13 patients avaient eu accès au questionnaire pour les critères courbatures et céphalées.

Dans l'étude réalisée à l'aide du dispositif Covidom (87), le taux d'aggravation clinique chez les adultes ambulatoires atteints de la COVID-19 était plus faible que prévu, d'environ 4 %, avec un taux de mortalité de 0,1 %.

En synthèse, l'un des objectifs secondaires de notre étude était d'étudier la fréquence d'apparition des signes de gravité (drapeaux rouges) chez les patients ambulatoires suspects ou atteints de la COVID-19. L'hypothèse la plus probable objectivant que les formes sévères étaient fréquemment hospitalisées semblait cohérente, cependant nous avons révélé la présence de nombreux symptômes graves en ambulatoire. Ceci impose la nécessité d'un suivi rapproché dans cette population afin de prévenir l'apparition de formes sévères et de pouvoir orienter les patients de manière optimale vers les structures de soins les plus adaptées à leurs symptômes. Ainsi, l'utilisation de plateformes de suivi connectées semble être un moyen adapté. Il serait intéressant que l'utilisation de ces outils accroisse dans le temps, dans le cadre de la pandémie à la COVID-19 toujours d'actualité ou même pour le suivi d'autres maladies nécessitant une surveillance rapprochée au cours du temps.

#### **IV.3.4. Présence ou non de symptômes au terme du suivi**

Au terme du suivi, 72% des patients étaient toujours symptomatiques et 42% d'entre eux présentaient plus d'un symptôme. Néanmoins, 4 patients avaient complété leur dernier questionnaire à J18 ou J19, nos résultats peuvent ainsi être légèrement surestimés. Les symptômes résiduels étaient un mal être, une dyspnée, une anosmie et/ou agueusie, des diarrhées, une mauvaise alimentation et/ou hydratation, des céphalées et/ou une douleur

thoracique. Parfois les patients présentaient plusieurs symptômes simultanés au terme du suivi. Nous nous attendions à une majorité de patients asymptomatiques après 20 jours de suivi, notamment dans cette cohorte ne comprenant que des patients suivis en ambulatoire.

Dans l'étude ambulatoire de Martin et al. (88), 42,3 % des patients n'étaient plus symptomatiques au terme du suivi (31 jours), 13,1 % des patients n'avaient pas répondu, 43,08 % étaient encore symptomatiques à la réévaluation (asthénie intense, anosmie/agueusie, symptômes respiratoires, anxiété/dépression, céphalées, atteinte cutanée), un patient était décédé.

L'OMS a décrit que « l'état post-COV-19 survenait chez des personnes ayant des antécédents d'infection probable ou confirmée par le SARS-CoV-2, généralement 3 mois après le début de la COVID-19 avec des symptômes et qui duraient au moins 2 mois et ne pouvaient pas être expliqués par un autre diagnostic. Les symptômes pouvaient être nouveaux après la guérison initiale d'un épisode aigu de la COVID-19 ou persister depuis la maladie initiale. Les symptômes pouvaient également fluctuer ou rechuter avec le temps » (146).

Dans la littérature, les données au sujet des « COVID longs » sont encore peu présentes, notamment sur l'hétérogénéité des symptômes et leur évolution probable sur plusieurs mois. Bien que ces symptômes prolongés soient principalement signalés chez les patients atteints d'une forme grave (2), les effets à long terme se produiraient également chez les personnes atteintes d'une infection bénigne, qui n'avaient pas nécessité d'hospitalisation (147). Dans l'étude de Tenforde et al., environ un tiers des répondants n'avaient pas retrouvé leur état de santé habituel dans les 2 à 3 semaines suivant le test. Même parmi les jeunes adultes âgés de 18 à 34 ans, sans maladie chronique, près d'un sur cinq avait déclaré qu'il n'était pas revenu à son état de santé habituel 14 à 21 jours après le test (148). La fatigue était la principale cause de morbidité importante post COVID-19. Les symptômes les plus courants comprenaient également les céphalées, l'anosmie, les dysfonctionnements cognitifs (notamment des troubles de l'attention et de la concentration), la dyspnée et les myalgies (147,149–151). Dans la méta-analyse de Lopez-Leon et al., 80 % des personnes ayant eu un diagnostic confirmé de la COVID-19 continuaient d'avoir au moins un symptôme au-delà de deux semaines après une infection aiguë (149).

En synthèse, l'un de nos objectifs secondaires était d'étudier si l'ensemble des patients étaient asymptomatiques au terme du suivi. Contrairement à notre hypothèse initiale, il semble que la COVID-19 puisse provoquer des symptômes prolongés, même chez les jeunes adultes qui ne souffraient pas de pathologie chronique sous-jacente. Les résultats de notre étude étaient en accord avec la littérature, mais les conséquences de la COVID-19 continuent d'évoluer. Il est actuellement difficile d'évaluer la prévalence et les facteurs de risque de COVID long, ni même de prédire une évolution prolongée au début de la maladie. Il aurait été intéressant de suivre les patients de notre cohorte dans le temps et d'évaluer l'évolution de la COVID-19. Enfin, nous n'avons pas le recul suffisant permettant de prédire une guérison complète chez ces patients atteints de COVID long, les études doivent se poursuivre dans ce domaine.

#### IV.3.5. Fréquence d'apparition des symptômes psychologiques

Les questionnaires psychologiques étaient ponctuels et ne permettaient pas un suivi dans le temps. De plus, du fait du délai d'inclusion de plusieurs jours entre le premier symptôme et le premier jour de suivi, le nombre de questionnaires psychologiques récupéré concernant J2 ou J3 était faible.

Sur 80 patients ayant répondu à au moins un questionnaire psychologique : 56,79% des patients trouvaient que la situation était difficile à vivre, 37,04% des patients avaient déclaré une anxiété, 28,40% des patients se sentaient tristes, 43,21% des patients avaient ressenti de la colère. Pour chacune de ces données nous avons retenu comme critère de gravité une atteinte supérieure ou égale à 5 sur une échelle allant de 0 à 10. Concernant les troubles du sommeil la réponse était binaire, 58,02% des patients avaient des troubles du sommeil sur au moins un questionnaire.

Il est important de remarquer que les patients de notre étude avaient majoritairement été inclus lors des première et deuxième vagues de la COVID-19. Le confinement général de la population française avait été mis en application le 17 mars 2020. Les effets psychologiques de l'isolement avaient déjà été décrits dans la littérature, néanmoins, l'échelle du confinement mis en œuvre à l'occasion de la pandémie à la COVID-19 était inédite.

Le confinement avait entraîné une modification radicale des activités et de la vie quotidienne. Il était pourvoyeur d'un stress induit par la pandémie et de ses conséquences associées (économiques, socioprofessionnelles, familiales). Il avait ainsi pu entraîner des perturbations importantes de nos rythmes biologiques et de notre sommeil y compris chez les patients non atteints de la COVID-19. Dans ce sens, une enquête nationale « Sommeil et Confinement » pilotée par le Réseau Morphée, réalisée entre le 11 et le 13 avril 2020, avait été menée. Sur 1777 patients majeurs répondants 175 (9,8%) pensaient avoir des symptômes compatibles avec la COVID-19, 77% étaient des femmes, la majorité (30%) avaient entre 35 et 45 ans, 18% vivaient seuls et 47% décrivaient une diminution de la qualité de leur sommeil malgré une augmentation de sa durée (152). Ainsi, les résultats de notre étude paraissaient supérieurs à ceux des personnes non malades mais étaient probablement surestimés, puisque l'ensemble de la population générale pouvait présenter des troubles du sommeil même en l'absence d'atteinte par le SARS-CoV-2.

Plusieurs études menées en Chine avaient étudié l'état de santé mentale de la population dans les premières semaines de confinement. L'isolement conduisait à une perte de contact avec la réalité extérieure. L'exposition constante à des informations concernant le virus, principalement par les médias, pouvait majorer l'anxiété, d'autant que ces informations pouvaient être erronées ou contradictoires. Le confinement modifiait considérablement la vie des individus en devenant ainsi une manifestation concrète de la menace. Dans cette même période, Wang et al. (153) avaient observé que 29 % des participants présentaient des symptômes anxieux modérés à sévères et que 16,5 % des patients avaient signalé des symptômes dépressifs modérés à sévères, chez 1210 participants issus de la population générale. Dans notre étude, après récupération des données orales, certains patients étaient inquiets pour leur famille, ce qui concordait avec la plupart des répondants dans l'étude de Wang et al. (153) qui craignaient que les membres de leur famille ne contractent la COVID-19 (75,2 %). Dans notre étude, la colère était surtout évoquée par des soignants en manque de

moyens matériels dans leurs établissements de soins respectifs, qui avaient eux-mêmes contracté le virus et craignaient de le transmettre à leur proche.

Une majoration des troubles dépressifs faisait partie des nombreuses conséquences psychiques de la pandémie et du confinement lié au SARS-CoV-2. La pandémie venait en effet signifier au sujet un risque vital, pour lui et pour ses proches, et le confinement lui demandait de faire appel à ses ressources pour s'adapter à une société qui voyait la majeure partie de ses repères remaniés. Même si le confinement et la distanciation sociale étaient synonymes de protection pour soi et pour autrui, ils étaient aussi vecteurs d'isolement et de sentiment d'impuissance, voire de méfiance et d'exclusion. Lorsque le confinement perdurait, le rôle protecteur de la fierté liée à l'élan solidaire du respect des règles sanitaires pouvait ne plus suffire à compenser le stress lié à la situation. En raison de la limitation de l'accès aux soins et du report des opérations non urgentes, la douleur et d'autres symptômes physiques pouvaient également s'y associer. En Chine, dans les 2 mois suivant le début de la pandémie au SARS-CoV-2, une étude avait retrouvé un taux de 20,1 % de dépression chez 7236 volontaires (154). La dépression pouvait donc toucher les sujets les plus vulnérables mais aussi ceux sans antécédent psychiatrique (155). Là encore les résultats étaient inférieurs à nos données, mais nous ne pouvons exclure une surestimation de nos résultats.

Il avait été également évalué initialement que les professionnels de la santé étaient particulièrement exposés aux symptômes psychologiques, surtout s'ils travaillaient dans la santé publique, les soins primaires, les services d'urgence, les soins intensifs ou en réanimation. L'OMS avait officiellement reconnu ce risque pour les travailleurs de la santé (156). Ceci pourrait également expliquer une surestimation de nos résultats par rapport aux autres études.

Ainsi, de nombreux facteurs pouvaient majorer les troubles du sommeil, l'anxiété et la détresse psychologique globale dans ce contexte de pandémie, y compris chez les personnes n'ayant pas été atteints de la COVID-19. Pour quantifier plus précisément l'impact psychologique lié à la COVID-19, il aurait été pertinent d'utiliser des échelles de mesure comme le questionnaire « Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-21) » (157,158), et d'effectuer une étude cas témoins. Il aurait été également intéressant d'évaluer l'impact psychologique de la situation notamment à l'aide de « Event Scale-Revised (IES-R) » (159), de façon à pouvoir comparer les résultats de plusieurs études entre elles.

En synthèse, l'un de nos objectifs secondaires était d'étudier la fréquence d'apparition des symptômes psychologiques dans notre cohorte de patients. Nous avons pu constater qu'une altération de la santé mentale et du sommeil était très fréquente dans notre étude, mais qu'elle l'était également chez les personnes n'ayant pas été atteints de la COVID-19, selon la littérature. Nous ne savons pas si ce sont les conséquences directes de la COVID-19, de l'isolement ou du confinement, secondaires à la pandémie. Ainsi, nous ne pouvons écarter une surestimation de nos résultats. Enfin, devant une atteinte psychologique possiblement longue, il aurait été intéressant de suivre les patients dans le temps, pour connaître l'évolution de leurs symptômes et les accompagner au mieux dans une démarche de soins.

### IV.3.6. Synthèse de la fréquence des symptômes

Dans notre étude, le mal être, l'asthénie et la dyspnée semblaient être des symptômes prédominants de la COVID-19. A l'inverse les vomissements, le prurit oculaire et l'hémoptysie semblaient quasiment inexistantes dans cette maladie. En revanche, les symptômes de fréquences intermédiaires étaient difficilement interprétables du fait du faible échantillon de population de notre étude et ne permettaient pas de conclure de manière certaine sur leur présence dans la COVID-19. De plus, il est probable que les symptômes initiaux aient été minimisés du fait d'inclusions parfois tardives des patients dans la cohorte. Par ailleurs, en raison de l'existence de données manquantes, nos résultats étaient probablement sous-estimés.

Les principales atteintes mises en évidence dans notre analyse étaient psychologiques, respiratoires et l'altération de l'état général. Néanmoins, il existe un biais de mesure, puisque seules les céphalées appartenaient à la catégorie neurologie. Il en était de même pour la fièvre qui représentait une catégorie à elle seule. Certaines études avaient considéré l'anosmie et/ou agueusie ainsi que les troubles du sommeil dans l'atteinte neurologique (146). Cette classification aurait considérablement modifié les résultats de notre étude plaçant probablement l'atteinte neurologique parmi les plus fréquentes. Enfin, le nombre de symptômes respiratoires recherchés dans notre étude était plus important que le nombre de symptômes présents dans les autres catégories, ce qui biaise probablement nos résultats.

Dans la littérature, l'atteinte psychologique était initialement peu évaluée chez les patients atteints de la COVID-19, contrairement aux signes physiques. Les données récupérées pour cette atteinte étaient en effet analysées en population générale. Ce n'est que secondairement que les auteurs se sont tournés vers les atteintes psychologiques notamment lors des recherches sur le COVID long. En conséquence, nos résultats sont difficilement comparables à ceux de la littérature.

En définitive, dans notre étude, plus de la moitié des patients avait présenté entre 4 et 5 atteintes (dont l'atteinte psychologique), ce qui est en faveur d'une faible spécificité des symptômes de la COVID-19 et explique la difficulté de poser un diagnostic uniquement clinique pour cette maladie.

### IV.3.7. Analyse des tests statistiques

Les analyses statistiques n'étaient pas significatives concernant la présence de comorbidités (tabac, diabète, insuffisance respiratoire, néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression) et l'apparition de symptômes graves (drapeaux rouges). Néanmoins, les résultats tendaient vers la significativité notamment pour la catégorie néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression qui semblaient plus à risque d'avoir des drapeaux rouges que ceux n'ayant pas ces comorbidités ( $p = 0,25463$ ). Nous nous attendions à ce qu'une grande majorité des patients présentant des comorbidités aient des symptômes graves au cours du suivi, ce qui n'était pas cas.

Les résultats des patients ayant pris des médicaments (AINS, hydroxychloroquine ou chloroquine ou azithromycine, corticoïdes ou immunosuppresseurs, ARA II ou IEC) dans la

semaine précédant l'apparition des premiers symptômes, par rapport à la présence de symptômes graves (drapeaux rouges), n'étaient pas non plus significatifs. Toutefois, les résultats tendaient vers la significativité notamment pour les patients ayant pris des AINS et pour lesquels le risque de présenter des drapeaux rouges paraissait augmenté ( $p = 0,22971$ ). Nous nous attendions à ce que la prise de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs favorise l'apparition de symptômes graves mais notre échantillon de population était trop faible pour conclure.

Les résultats n'étaient pas significatifs concernant l'âge, le sexe des patients ou la présence de symptômes graves (drapeaux rouges). En associant les classes d'âge par 2 (18 - 35 ans, 36 - 55 ans et 56 - 77 ans) et en effectuant un test de Fisher, la p-value n'était pas non plus significative mais paraissait tendre vers la significativité ( $p = 0,35720$ ). Nous nous attendions à ce que les hommes et les sujets âgés aient plus de symptômes graves que les femmes et les jeunes, néanmoins le fait que notre étude comprenne une majorité de femmes jeunes diminuait la puissance des résultats.

Il n'existait pas de différence significative entre le résultat de la RT-PCR COVID-19 et la présence de symptômes graves (drapeaux rouges). Dans notre étude, en retirant les tests RT-PCR « non faits » des analyses, en ne conservant donc que les positifs ou négatifs, et en réalisant un test du chi carré de Pearson, les résultats n'apparaissaient pas non plus significatifs ( $p = 0,83517$ ). Le faible échantillon de population en était probablement la cause principale. Ces résultats étaient concordants avec les données de la littérature concernant la fiabilité des tests et le fait que certains patients n'aient pas eu accès aux tests alors qu'ils étaient atteints de la COVID-19.

Il existait une différence significative entre la présence de symptômes graves (drapeaux rouges) et l'atteinte psychologique ( $p = 0,00402$ ). En se basant sur l'effectif total de la cohorte soit 81 patients, et en considérant donc que le patient n'ayant pas rempli de questionnaire psychologique n'avait pas d'atteinte psychologique, le test de Fisher restait significatif avec une p-value à 0,01963. Nous nous attendions à des résultats significatifs pour ce critère. Dans l'étude de Wang et al. (153) le sexe féminin, le statut d'étudiant, des symptômes physiques spécifiques et un mauvais état de santé autoévalué étaient significativement associés à un impact psychologique plus important de l'épidémie et à des niveaux plus élevés de stress, d'anxiété et de dépression ( $p < 0,05$ ). Il aurait été intéressant de réaliser des analyses statistiques avec nos données pour analyser le profil des patients ayant présenté une atteinte psychologique dans notre cohorte.

Les résultats n'étaient pas significatifs concernant la présence de symptômes graves (drapeaux rouges) et le fait d'être symptomatique au terme du suivi, mais les résultats apparaissaient très proches de la significativité ( $p = 0,08721$ ). Les résultats tendent vers notre hypothèse de départ. Il est fortement probable qu'avec un effectif plus important, un plus grand nombre de nos résultats soient significatifs.

Les analyses statistiques n'étaient pas significatives concernant la présence de comorbidités (tabac, diabète, insuffisance respiratoire, néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression), ni la prise de médicaments (AINS, hydroxychloroquine ou chloroquine ou azithromycine, corticoïdes ou immunosuppresseurs, ARA II ou IEC), dans la semaine précédant l'apparition des premiers symptômes par rapport à la présence de symptômes au terme du suivi. Néanmoins, les résultats tendaient vers la significativité pour les patients ayant pris des AINS et pour lesquels le risque d'être symptomatique au terme du suivi semblait plus important que pour ceux n'en ayant pas pris ( $p = 0,18077$ ). Nous nous attendions à ce qu'une

grande majorité des patients présentant des comorbidités ou ayant consommé des corticoïdes ou immunosuppresseurs aient plus de symptômes au terme du suivi que ceux n'ayant pas de comorbidité et n'ayant pas pris de traitement, ce qui n'avait pas été retrouvé dans notre étude. En revanche, les résultats étaient concordants avec la littérature et en l'absence de profil spécifique de COVID long, un suivi au long court semblerait indispensable y compris pour les patients jeunes et sans comorbidités.

Les résultats n'étaient pas significatifs concernant l'âge ni le sexe, et la présence de symptômes au terme du suivi. Cependant, les résultats tendaient vers la significativité pour l'âge ( $p = 0,22650$ ). Nous nous attendions à ce que les hommes et les sujets âgés aient plus de symptômes au terme du suivi que les femmes et les jeunes, néanmoins le fait que notre étude comprenne une majorité de femmes jeunes diminuait la puissance des résultats.

Il n'y avait pas de différence significative entre le fait d'avoir une RT-PCR COVID-19 positive et d'être symptomatique au terme du suivi, par rapport à ceux n'en ayant pas bénéficié ou ayant été négatif, mais les résultats tendaient vers la significativité ( $p = 0,19014$ ). Ceci pourrait laisser entendre que certains patients de notre cohorte n'étaient peut-être pas atteints de la COVID-19 et que d'autres atteints de la COVID-19 n'aient pas eu accès aux tests, ou bien que les tests aient mis en évidence des faux négatifs.

Il n'existait pas de différence significative entre l'atteinte psychologique et le fait d'être symptomatique au terme du suivi. Néanmoins, en considérant que le patient n'ayant pas rempli de questionnaire psychologique n'avait pas d'atteinte psychologique, le test de Fisher semblait tendre vers la significativité ( $p = 0,15909$ ). Ces résultats évoqueraient donc la possibilité que les patients présentant des atteintes psychologiques aient plus de risque d'être symptomatique au terme du suivi.

En revanche, il fallait faire preuve de prudence dans l'interprétation des associations retrouvées dans les sous-groupes de population. En effet 6 patients avaient deux facteurs de risques : deux étaient tabagiques et avaient consommé au moins un AINS, un était tabagique et avait pris un ARA II, un était diabétique et avait une néoplasie pulmonaire en cours de traitement, un était insuffisant respiratoire et avait pris un corticoïde, un avait pris au moins un AINS et de l'azithromycine. Un patient avait 3 facteurs de risque, le tabac, l'immunodépression et la prise d'immunosuppresseurs pour une maladie inflammatoire ou auto-immune. Ainsi il existait probablement des facteurs de confusions dans les résultats obtenus. L'âge et le sexe pouvaient également être des facteurs de confusion.

Dans l'étude réalisée à l'aide du dispositif Covidom (87), le sexe masculin, l'âge avancé et les comorbidités telles que l'insuffisance rénale chronique, le cancer actif et l'obésité étaient indépendamment associés à une aggravation. Nos résultats ne permettaient pas de conclure dans ce sens, notamment du fait de notre faible échantillon de population.

### **En synthèse :**

L'un des objectifs secondaires de notre étude était d'étudier le profil des patients ayant présenté des symptômes graves (drapeaux rouges) au cours de suivi et d'étudier celui des patients symptomatiques au terme du suivi.

Notre hypothèse de travail était que selon le profil des patients, certains présentaient plus de symptômes graves de la COVID-19 que d'autres, et que certains étaient plus symptomatiques que d'autres au terme du suivi.



Dans ce sens, il existait une différence significative entre la présence de symptômes graves (drapeaux rouges) et l'atteinte psychologique ( $p < 0,05$ ). Les analyses statistiques n'étaient en revanche pas significatives concernant la présence de comorbidités, la prise de médicaments dans la semaine précédant l'apparition des premiers symptômes, l'âge, le sexe, ni le résultat de la RT-PCR COVID-19, par rapport à l'apparition de symptômes graves (drapeaux rouges). Néanmoins, les résultats tendaient vers la significativité pour la catégorie néoplasie en cours de traitement ou splénectomie ou immunodépression, la prise d'AINS et l'âge avancé par rapport à ceux n'ayant pas ces comorbidités.

Les résultats n'étaient pas significatifs concernant la présence de symptômes graves (drapeaux rouges) et le fait d'être symptomatique au terme du suivi, mais les résultats apparaissaient très proches de la significativité ( $p = 0,09$ ).

Les analyses statistiques n'étaient pas non plus significatives concernant la présence de comorbidités, la prise de médicaments dans la semaine précédant l'apparition des premiers symptômes, l'âge, le sexe, le résultat de la RT-PCR COVID-19, ni l'atteinte psychologique, par rapport à la présence de symptômes au terme du suivi. Néanmoins, les résultats tendaient vers la significativité pour les patients ayant pris des AINS, l'âge avancé, le fait d'avoir une RT-PCR COVID-19 positive, et l'atteinte psychologique, par rapport à ceux n'ayant pas ces comorbidités.

En définitif, le faible nombre de résultats significatifs issus de notre analyse étaient probablement la première conséquence du faible échantillon de population de notre étude. De plus, comme dans la plupart des études de cohorte où un ajustement multiple concernait de nombreuses variables liées entre elles, il existait une possible mésestimation du poids réel de chaque facteur de risque pris en compte. Enfin, nous ne pouvons exclure que certains patients de notre cohorte n'étaient peut-être pas atteints de la COVID-19.

#### **IV.3.8. Patient hospitalisé ou décédé.**

Un seul patient avait été exclu de notre étude en raison d'une hospitalisation au cours du suivi. Ce patient était un homme de 45 ans sans antécédent. Il avait eu un test RT-PCR COVID-19 positif. Il avait été inclus 6 jours après le début de ses symptômes et avait été hospitalisé à 8 jours du début de ses symptômes. Il avait été hospitalisé après 3 jours de drapeaux rouges, sur nos conseils et après régulation par le centre 15. Il avait répondu au premier questionnaire de suivi. Il avait déclaré se sentir mal pendant 3 jours, avait eu 3 jours de fièvre, 1 jour de diminution de l'alimentation et/ou hydratation. Il avait présenté des douleurs thoraciques pendant 3 jours, une dyspnée à l'effort léger pendant 2 jours, et 1 jour de comptage entre 11 et 15. Il n'avait pas présenté de troubles digestifs. Il avait répondu à un seul questionnaire psychologique et avait déclaré une atteinte psychologique dans tous les domaines hormis le manque de sommeil. Il avait évoqué par téléphone avoir eu mal de gorge et de la toux, mais nous n'avions pas le nombre de jours exacts.

Aucun patient n'était décédé au cours du suivi, dans notre étude.

Dans la grande cohorte de patients ambulatoires suivi à l'aide du dispositif Covidom (87), l'aggravation clinique était rare, soulignaient les auteurs, relevant 4 % d'hospitalisation et 0,1 % de décès un mois après l'apparition des symptômes. Dans l'étude réalisée en

ambulatoire par l'auteur Martin et al. (88), 8 % des patients avaient été hospitalisés et un patient était décédé.

Ainsi, nos résultats étaient cohérents avec les autres études ambulatoires. Peu de patients ayant des symptômes légers à modérés initialement avaient recours à une hospitalisation secondairement, bien qu'un grand nombre d'entre eux aient présentés des symptômes graves au cours du suivi. Le suivi ambulatoire à l'aide de plateformes connectées semble être un moyen adapté pour le suivi de ce type de patients.

#### **IV.3.9. Autres symptômes : dermatologie**

Au cours du suivi, certaines informations avaient été récupérées par téléphone lors des appels pour des symptômes graves ou des oublis de réponses. Il était intéressant de noter que 5 patients sur 87 avaient évoqués avoir eu une éruption cutanée, plutôt d'allure urticarienne par leur description, dont une était associée à des engelures. Il s'agissait de 4 femmes et un homme et avaient tous entre 40 et 62 ans, 2 avaient eu des RT-PCR COVID-19 positives et 3 étaient négatifs.

La HAS avait présenté quelques données réalisées dans le cadre de la cohorte PERSICOR (160), réalisée à l'AP-HP (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) et actuellement toujours en cours. Il semblerait que des patients atteints de la COVID-19 aient présenté des pseudo-engelures, de l'urticaire, de l'eczéma et des lésions vasculaires, ce qui pourrait correspondre aux lésions décrites par les patients, et que ces symptômes se prolongeaient dans le temps. Il aurait été intéressant de contacter les patients de notre étude pour connaître l'évolution de leurs lésions cutanées.

#### **IV.3.10. Création d'une base de données épidémiologiques de patients atteints ou suspects de la COVID-19 en ambulatoire, dans le Limousin**

Le dernier objectif secondaire de notre étude était la création d'une base de données épidémiologiques de patients atteints ou suspects de la COVID-19 en ambulatoire dans le Limousin, afin que d'autres auteurs puissent poursuivre l'analyse des données recueillies ou reprendre le suivi des patients. L'ensemble de nos données récupérées apparaissent alors dans l'ANNEXE 3.

## Conclusion

---

Les données de notre étude fournissent un aperçu inédit du profil et de l'évolution clinique des patients suspects ou atteints de la COVID-19 et suivis en ambulatoire dans le Limousin, alors que les données de la littérature sont issues d'études hospitalières.

Le profil des patients de la cohorte COCOA, ayant bénéficié de l'application de suivi ambulatoire ENGAGE dans le Limousin, semble différent des données décrites en milieu hospitalier, lors des deux premières vagues de la pandémie. Notre population d'étude comprenait principalement des femmes (75%) dont l'âge moyen était de 41,2 ans. Des analyses complémentaires seraient nécessaires pour évaluer les conséquences de l'isolement et de la précarité sur la morbi-mortalité liée à la COVID-19.

Il existait une grande hétérogénéité dans les facteurs de risques et les maladies chroniques à risque de formes graves décrits dans la littérature. Dans notre étude, la consommation de tabac (26%), la prise d'AINS (8,6%) et celle d'IEC ou d'ARA II (6,2%), étaient les plus fréquents. En revanche, il subsiste plusieurs autres comorbidités à haut risque de formes graves qu'il serait intéressant d'analyser.

Les disparités actuelles dans les symptômes de la COVID-19 étaient dues à de multiples facteurs, notamment la durée du suivi, la population évaluée, l'exactitude de l'auto-déclaration et les symptômes observés. Dans notre étude, le mal être (64%), l'asthénie (56%) et la dyspnée à l'effort léger (53%) semblaient prédominants. A l'inverse les vomissements, le prurit oculaire et l'hémoptysie apparaissaient peu fréquents dans notre population d'étude. Nous avons également mis en évidence quelques atteintes cutanées à type d'urticaire et d'engelures. Les principales atteintes exposées dans notre analyse étaient psychologiques, respiratoires et l'altération de l'état général. Plus de la moitié des patients avaient présentés entre 4 et 5 atteintes, ce qui est en faveur d'une faible spécificité des symptômes de la COVID-19 et qui confirme la difficulté de poser un diagnostic uniquement clinique pour cette maladie. Nos résultats divergeaient comparativement aux études hospitalières, en revanche ils étaient cohérents avec les études ambulatoires. Ainsi, l'extrapolation des données hospitalières pour le suivi des patients ambulatoires apparaît problématique. Les données d'autres études ambulatoires seraient indispensables pour confirmer les atteintes cliniques les plus fréquentes en ambulatoire. Par ailleurs, les symptômes cliniques sont susceptibles d'évoluer selon l'évolution naturelle du virus et de ses possibles mutations, ainsi qu'en fonction des vaccinations contre la COVID-19. Ceci ne nous permet pas de prévoir de manière certaine les caractéristiques des futurs variants.

Nous avons révélé la présence de nombreux symptômes graves en ambulatoire (43% des patients). Ceci imposerait la nécessité d'un suivi rapproché dans cette population afin de prévenir l'apparition de formes sévères et d'orienter les patients de manière optimale vers les structures de santé les plus adaptées.

Nous avons mis en évidence la présence de symptômes prolongés chez 72% des patients atteints de la COVID-19, bien que notre cohorte de patients comprenne essentiellement de jeunes adultes, sans comorbidités. Les résultats de notre étude sont en accord avec la littérature, mais les conséquences de la COVID-19 continuent d'évoluer. Il est actuellement difficile d'évaluer la prévalence et les facteurs de risque de COVID long, ni même de prédire

une évolution prolongée au début de la maladie. Les études doivent se poursuivre dans ce domaine.

Nous avons pu constater que des altérations de la santé mentale et du sommeil étaient très fréquents dans notre étude, mais qu'elles l'étaient également chez les personnes n'ayant pas été atteints de la COVID-19, selon la littérature.

Il existait une différence significative entre la présence de symptômes graves et l'atteinte psychologique ( $p < 0,05$ ).

Peu de patients ayant des symptômes légers à modérés initialement avaient recours à une hospitalisation secondairement, bien qu'un grand nombre d'entre eux aient présentés des symptômes graves au cours du suivi. Aucun patient n'est décédé au cours du suivi. Le suivi ambulatoire à l'aide de plateformes connectées semble être un moyen adapté à ce type de population.

En définitif, le faible nombre de résultats significatifs issus de notre analyse est probablement la première conséquence du faible échantillon de population de notre étude. De surcroît, comme dans la plupart des études de cohorte où un ajustement multiple concernait de nombreuses variables liées entre elles, il existait une possible mésestimation du poids réel de chaque facteur de risque pris en compte, et le suivi comportait une part de données manquantes. D'autre part, la faible accessibilité initiale aux tests RT-PCR COVID-19 et leur fiabilité ne nous permet pas de conclure avec certitude. Enfin, notre population n'était pas totalement représentative de l'ensemble des patients ambulatoires atteints de la COVID-19. Seules les personnes adultes, présentant des symptômes initialement peu sévères, disposant d'internet et ayant accepté un programme de télésurveillance avaient été incluses.

Néanmoins, la récupération et l'analyse de nos données ont permis la création d'une base de données épidémiologiques de patients atteints ou suspects de la COVID-19 en ambulatoire dans le Limousin, afin que d'autres auteurs puissent poursuivre l'analyse des données recueillies ou reprendre le suivi des patients.

L'infection par le SARS-CoV-2 continue sa propagation et de nouveaux variants sont régulièrement identifiés. L'utilisation de solutions innovantes de télésurveillance comme l'application ENGAGE peut améliorer le suivi des patients et l'identification rapide des symptômes graves, tout en limitant les déplacements et le risque de contamination. Les capacités d'adaptation des systèmes de soins devront se poursuivre sur le long terme car la sortie de la pandémie amènera de nouveaux enjeux, avec la prise en charge de tous les soins déprogrammés et l'apparition de nouveaux troubles physiques et/ou psychologiques post COVID-19. Le modèle pourrait également être facilement transposé à d'autres pays ou à d'autres contextes.

## Références bibliographiques

---

1. covid-19-data/public/data at master · ovid/covid-19-data [Internet]. GitHub. Disponible sur: <https://github.com/owid/covid-19-data>
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
3. La résilience du système de santé espagnol face à la pandémie de COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104264/>
4. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ*. 28 févr 2020;368:m810.
5. Armocida B, Formenti B, Ussai S, Palestra F, Missoni E. The Italian health system and the COVID-19 challenge. *Lancet Public Health*. mai 2020;5(5):e253.
6. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1679-81.
7. Lurie N, Carr BG. The Role of Telehealth in the Medical Response to Disasters. *JAMA Intern Med*. 1 juin 2018;178(6):745-6.
8. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and Health Care's Digital Revolution. *N Engl J Med*. 4 juin 2020;382(23):e82.
9. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 29 oct 2020;383(18):1757-66.
10. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Disponible sur: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail-redirect/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
11. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
12. Davenne E, Giot JB, Huynen P. [Coronavirus and COVID-19: focus on a galloping pandemic]. *Rev Med Liege*. avr 2020;75(4):218-25.
13. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
14. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 27 mars 2020;12(4):372.
15. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
16. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
17. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric R, Groot RJ de, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a

statement of the Coronavirus Study Group. 11 févr 2020 ; Disponible sur: <https://digital.csic.es/handle/10261/212994>

18. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 28 janv 2020;9(1):221-36.
19. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med.* 26 mars 2020;382(13):1278-80.
20. Mahieu R, Dubée V. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19. *Actual Pharm.* oct 2020;59(599):24-6.
21. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 13 avr 2020;10.1002/jmv.25727.
22. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. What Is a Pandemic? *J Infect Dis.* 1 oct 2009;200(7):1018-21.
23. Gröndahl B, Puppe W, Hoppe A, Kühne I, Weigl JAI, Schmitt H-J. Rapid Identification of Nine Microorganisms Causing Acute Respiratory Tract Infections by Single-Tube Multiplex Reverse Transcription-PCR: Feasibility Study. *J Clin Microbiol.* janv 1999;37(1):1-7.
24. Bitko V, Musiyenko A, Shulyayeva O, Barik S. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA. *Nat Med.* janv 2005;11(1):50-5.
25. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 1 sept 2020;174(9):882-9.
26. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis.* mai 2006;6(5):303-12.
27. Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G, et al. COVID-19: towards controlling of a pandemic. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10229):1015-8.
28. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 23 déc 2020;26(1):39.
29. *Traité de Virologie Médicale* [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2019. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2019/03/07/traite-de-virologie-medicale/>
30. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>. Massachusetts Medical Society; 2009. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa030747>
31. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-34.

32. King AM, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB. Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier; 2011. 1462 p.
33. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* juin 2020;26(6):729-34.
34. Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res.* janv 2014;101:45-56.
35. Rousseau A, Fenolland J-R, Labetoulle M. SARS-CoV-2, COVID-19 et œil : le point sur les données publiées. *J Fr Ophtalmol.* sept 2020;43(7):642-52.
36. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 17 mars 2020;94(7):e00127-20.
37. Qiu Y, Zhao Y-B, Wang Q, Li J-Y, Zhou Z-J, Liao C-H, et al. Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. *Microbes Infect.* 2020;22(4):221-5.
38. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viol Sin.* 3 mars 2020;35(3):266-71.
39. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol.* avr 2020;92(4):455-9.
40. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10224):565-74.
41. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human Coronaviruses: Insights into Environmental Resistance and Its Influence on the Development of New Antiseptic Strategies. *Viruses.* 12 nov 2012;4(11):3044-68.
42. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet.* 15 févr 2020;395(10223):514-23.
43. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 15 févr 2020;395(10223):497-506.
44. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 mars 2020;323(11):1061-9.
45. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 27 févr 2020;382(9):872-4.
46. Gehanno JF, Bonnetterre V, Andujar P, Pairon JC, Paris C, Petit A, et al. Arguments pour une possible transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 dans la crise COVID-19. *Arch Mal Prof Environ.* août 2020;81(4):306-15.

47. COVID-19 - Situation épidémiologique | Coronavirus Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://covid-19.sciensano.be/fr/covid-19-situation-epidemiologique>
48. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 13 févr 2020;27(2):taaa021.
49. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* avr 2020;5(4):335-7.
50. Risk assessment - pneumonia Wuhan China 17 Jan 2020.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk%20assessment%20-%20pneumonia%20Wuhan%20China%2017%20Jan%202020.pdf>
51. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 7 avr 2020;323(13):1239-42.
52. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 21 avr 2020;323(15):1488-94.
53. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10226):809-15.
54. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics.* 8 janv 2021;11(1):94.
55. Robbins JR, Bakardjiev AI. Pathogens and the Placental Fortress. *Curr Opin Microbiol.* févr 2012;15(1):36-43.
56. Byambasuren O, Bell K, McLaws L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. :14.
57. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol.* 9 juin 2020;10.1002/jmv.26041.
58. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 13 mai 2020;10.1111/joim.13091.
59. Mahieu R, Tillard L, Le Guillou-Guillemette H, Vinatier E, Jeannin P, Croué A, et al. No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19 ? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2 juin 2020;10.1111/jdv.16688.
60. Hassett CE, Gedansky A, Migdady I, Bhimraj A, Uchino K, Cho S-M. Neurologic complications of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 1 déc 2020;87(12):729-34.
61. Aidan V, Davido B, Mustafic H, Dinh A, Mansencal N, Fayssol A. Atteintes du système cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie à coronavirus 19. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* avr 2021;70(2):106-15.



62. Qin C, Liu F, Yen T-C, Lan X. 18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2020;47(5):1281-6.
63. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 1 avr 2020;20(4):425-34.
64. SPF. COVID-19 : point épidémiologique du 9 juillet 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-juillet-2020>
65. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
66. Galibert F. Les vaccins à ARN anti-COVID-19. *Bull Acad Natl Med*. mars 2021;205(3):199-202.
67. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 1 avr 2020;20(4):400-2.
68. Actualité - Covid-19 : accès précoce accordé au Paxlovid en traitement curatif - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-acces-precoce-accorde-au-paxlovid-en-traitement-curatif>
69. COVID 19 : RONAPREVE autorisé en accès précoce chez les patients hospitalisés et séronégatifs [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27809-covid-19-ronapreve-autorise-en-acces-precoce-chez-les-patients-hospitalises-et-seronegatifs.html>
70. EVUSHELD : autorisé en accès précoce en prophylaxie préexposition de la COVID19 [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28384-evusheld-autorise-en-acces-precoce-en-prophylaxie-pre-exposition-de-la-covid-19.html>
71. COVID19 : autorisation d'accès précoce pour XEVUDY en traitement curatif [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28532-covid-19-autorisation-d-acces-precoce-pour-xevudy-en-traitement-curatif.html>
72. Les actualités VIDAL du mois de janvier 2022 sur la pandémie de COVID19 [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28604-les-actualites-vidal-du-mois-de-janvier-2022-sur-la-pandemie-de-covid-19.html>
73. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 14 avr 2020;eabb5793.
74. Casanova LM, Jeon S, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD. Effects of Air Temperature and Relative Humidity on Coronavirus Survival on Surfaces. *Appl Environ Microbiol*. mai 2010;76(9):2712-7.
75. CoviPrev : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquête-pour>

suivre-l'évolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19

76. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 1 août 2020;20(8):911-9.
77. Lu N, Cheng K-W, Qamar N, Huang K-C, Johnson JA. Weathering COVID-19 storm: Successful control measures of five Asian countries. *Am J Infect Control*. juill 2020;48(7):851-2.
78. Kwok KO, Lai F, Wei WI, Wong SYS, Tang JWT. Herd immunity – estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J Infect*. juin 2020;80(6):e32-3.
79. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 25 juin 2020;181(7):1489-1501.e15.
80. Sun C, Chen L, Yang J, Luo C, Zhang Y, Li J, et al. SARS-CoV-2 and SARS-CoV Spike-RBD Structure and Receptor Binding Comparison and Potential Implications on Neutralizing Antibody and Vaccine Development [Internet]. *Microbiology*; 2020 févr. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.16.951723>
81. Abdelmageed MI, Abdelmoneim AH, Mustafa MI, Elfadol NM, Murshed NS, Shantier SW, et al. Design of multi epitope-based peptide vaccine against E protein of human COVID-19: An immunoinformatics approach [Internet]. *Bioinformatics*; 2020 févr. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.04.934232>
82. Thi Nhu Thao T, Labrousseau F, Ebert N, V'kovski P, Stalder H, Portmann J, et al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. *Nature*. juin 2020;582(7813):561-5.
83. Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*. juill 2020;583(7818):830-3.
84. Moderna's Work on our COVID-19 Vaccine | Moderna, Inc. [Internet]. Disponible sur: <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>
85. Premier vaccin contre la COVID19 disponible en France : COMIRNATY, en pratique [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26442-premier-vaccin-contre-la-covid-19-disponible-en-france-comirnaty-en-pratique.html>
86. La vaccination contre la COVID-19? [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/vaccins.html>
87. Yordanov Y, Dinh A, Bleibtreu A, Mensch A, Lescure F-X, Debuc E, et al. Clinical characteristics and factors associated with hospital admission or death in 43 103 adult outpatients with coronavirus disease 2019 managed with the Covidom telesurveillance solution: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 1 août 2021;27(8):1158-66.
88. Martin A, Nogue E, Morell M, Reynes J, Le Moing V, Picot M, et al. Suivi ambulatoire des patients COVID-19 via l'application MH LINK. *Infect Dis Now*. 1 août 2021;51(5, Supplement):S63.

89. SARS-CoV-2 diagnostics: performance data [Internet]. FIND. Disponible sur: <https://www.finndx.org/covid-19/dx-data/>
90. SPF. Contexte de contamination des soignants par le SARS-CoV-2 pendant la première vague de l'épidémie en France [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/contexte-de-contamination-des-soignants-par-le-sars-cov-2-pendant-la-premiere-vague-de-l-epidemie-en-france>
91. Densité de population France 2020 [Internet]. Statista. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/473985/densite-de-population-en-france/>
92. Haute-Vienne : sous l'émail de Limoges un paysage teinté de vert - Insee Analyses Nouvelle-Aquitaine - 112 [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5896497>
93. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne*. mai 2020;41(5):308-18.
94. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. juill 2020;180(7):1-11.
95. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1054-62.
96. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 1 août 2020;584(7821):430-6.
97. Dossier complet – Département de la Haute-Vienne (87) | Insee [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-87>
98. Comparateur de territoire | Insee [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1405599?geo=REG-74+FRANCE-1+DEP-87+DEP-23+DEP-19>
99. Region LP. La surmortalité durant l'épidémie de Covid-19 dans les départements franciliens [Internet]. L'Institut Paris Region. Disponible sur: <https://www.ors-idf.org/nos-travaux/publications/la-surmortalite-durant-lepidemie-de-covid-19-dans-les-departements-franciliens/>
100. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 3 avr 2020;69(13):382-6.
101. Fontanet A, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Besombes C, Jolly N, et al. Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study [Internet]. 2020 avr. p. 2020.04.18.20071134. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.18.20071134v1>
102. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med*. 8 nov 2004;164(20):2206-16.

103. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addict Abingdon Engl.* 2 oct 2020;10.1111/add.15276.
104. Thomas D, Berlin I. Covid-19 et tabagisme. *Arch Mal Coeur Vaiss Prat.* janv 2021;2021(294):26-9.
105. Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, Barbouni A, Tsatsakis A, Kouretas D, et al. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. *Toxicol Rep.* 30 avr 2020;7:658-63.
106. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med.* mai 2020;75:107-8.
107. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 11 mai 2020;22(9):1653-6.
108. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 20 mars 2020;18:20.
109. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 13 août 2020;10.1002/jmv.26389.
110. Paquot N, Radermecker RP. [Covid-19 and diabetes]. *Rev Med Liege. Sup* 2020;75(S1):138-45.
111. Cariou B, Gourdy P, Hadjadj S, Pichelin M, Wargny M. Diabète et COVID-19 : les leçons de CORONADO. *Me´decine Mal Me´taboliques.* févr 2021;15(1):15-23.
112. Gourdy PP. hospitalisés pour Covid-19. 2020;15:3.
113. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 17 nov 2020;76(20):2334-48.
114. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 17 avr 2020;69(15):458-64.
115. Gülsen A, König IR, Jappe U, Drömann D. Effect of comorbid pulmonary disease on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2021;26(6):552-65.
116. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 1 avr 2021;1-14.
117. Vaccination contre la COVID-19 chez les patients dialysés ou ayant une insuffisance rénale sévère | SFNDT [Internet]. Disponible sur: <https://www.sfnadt.org/actualites/vaccination-contre-la-covid-19-chez-les-patients-dialyses-ou-ayant-une-insuffisance>

118. Darriverre L, Fieux F, de la Jonquière C. COVID-19 et insuffisance rénale aiguë en réanimation. *Prat En Anesth Reanim.* sept 2020;24(4):207-11.
119. Bojesen AB, Lund A, Mortensen FV, Kirkegård J. Splenectomy and risk of COVID-19 infection, hospitalisation, and death. *Infect Dis.* 2 sept 2021;53(9):678-83.
120. Sabatino AD, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *The Lancet.* 2 juill 2011;378(9785):86-97.
121. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology.* 4 déc 2020;2020(1):328-35.
122. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
123. Matusik É, Ayadi M, Picard N. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actual Pharm.* oct 2020;59(599):27-33.
124. Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, Ernest JP, Wallender E, Aweeka F, et al. Optimizing Hydroxychloroquine Dosing for Patients With COVID-19: An Integrative Modeling Approach for Effective Drug Repurposing. *Clin Pharmacol Ther.* 12 mai 2020;10.1002/cpt.1856.
125. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2020;56(1):105949.
126. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet Lond Engl [Internet].* 22 mai 2020 ; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255293/>
127. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 19 nov 2020;383(21):2030-40.
128. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* janv 2021;27(1):19-27.
129. Cheng H, Wang Y, Wang G. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* juill 2020;92(7):726-30.
130. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* juill 2020;5(7):1-6.
131. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 5 juin 2020;126(12):1671-81.

132. Yates PA, Newman SA, Oshry LJ, Glassman RH, Leone AM, Reichel E. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease. *Thorax*. déc 2020;14:1753466620951053.
133. Malek AE, Granwehr BP, Kontoyiannis DP. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. *IDCases*. 6 juin 2020;21:e00864.
134. Butler CC, Yu L-M, Dorward J, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet Respir Med*. sept 2021;9(9):1010-20.
135. Docherty A, Harrison E, Green C, Hardwick H, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 avr. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.23.20076042>
136. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care*. 28 avr 2020;24:179.
137. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 15 févr 2020;395(10223):507-13.
138. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mai 2020;8(5):475-81.
139. Garnier M, Quesnel C, Constantin J-M. Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19. *Presse Médicale Form*. févr 2021;2(1):14-24.
140. Slama D, Bartier S, Hautefort C, Bequignon E, Etienne N, Pietri MP, et al. L'anosmie : critère spécifique de l'atteinte COVID-19 « Coranosmie1 ». *Med Mal Infect*. sept 2020;50(6):S78.
141. Carignan A, Valiquette L, Grenier C, Musonera JB, Nkengurutse D, Marcil-Héguy A, et al. Anosmie et dysgueusie associées à l'infection au SRAS-CoV-2: étude cas-témoins appariée selon l'âge. *CMAJ Can Med Assoc J*. 16 nov 2020;192(46):E1487-92.
142. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis - Jane Y. Tong, Amanda Wong, Daniel Zhu, Judd H. Fastenberg, Tristan Tham, 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599820926473?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599820926473?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&)
143. Aziz M, Goyal H, Haghbin H, Lee-Smith WM, Gajendran M, Perisetti A. The Association of "Loss of Smell" to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med Sci*. févr 2021;361(2):216-25.
144. de Havenon A, Ney J, Callaghan B, Delic A, Hohmann S, Shippey E, et al. A Rapid Decrease in Stroke, Acute Coronary Syndrome, and Corresponding Interventions at 65 United States Hospitals Following Emergence of COVID-19. *medRxiv*. 11 mai 2020;2020.05.07.20083386.

145. Ferry AV, Keanie C, Denvir MA, Mills NL, Strachan FE. Chest pain presentations to hospital during the COVID-19 lockdown: Lessons for public health media campaigns. *PLoS ONE*. 1 avr 2021;16(4):e0249389.
146. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
147. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. juin 2021;18(6):997-1003.
148. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 31 juill 2020;69(30):993-8.
149. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 30 janv 2021;2021.01.27.21250617.
150. Di Toro A, Bozzani A, Tavazzi G, Urtis M, Giuliani L, Pizzoccheri R, et al. Long COVID: long-term effects? *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol*. 8 oct 2021;23(Suppl E):E1-5.
151. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 1 avr 2021;27(4):626-31.
152. Sommeil et confinement - Résultats de l'enquête [Internet]. Le Blog du réseau. 2020. Disponible sur: <https://blog.reseau-morphee.fr/2020/04/29/sommeil-et-confinement/>
153. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2020;17(5):1729.
154. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 epidemic in China: a web-based cross-sectional survey [Internet]. *medRxiv*; 2020. p. 2020.02.19.20025395. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.20025395v2>
155. Cullen W, Gulati G, Kelly BD. Mental health in the COVID-19 pandemic. *QJM Int J Med*. 1 mai 2020;113(5):311-2.
156. Organisation mondiale de la Santé. Considérations liées à la santé mentale et au soutien psychosocial pendant la pandémie de COVID-19, 18 mars 2020 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2020. Report No.: WHO/2019-nCoV/MentalHealth/2020.1. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331602>
157. Parkitny L, McAuley J. The Depression Anxiety Stress Scale (DASS). *J Physiother*. 1 janv 2010;56(3):204.
158. Osman A, Wong JL, Bagge CL, Freedenthal S, Gutierrez PM, Lozano G. The Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21): further examination of dimensions, scale reliability, and correlates. *J Clin Psychol*. déc 2012;68(12):1322-38.

159. Hyer K, Brown LM. The Impact of Event Scale– Revised: A quick measure of a patient's response to trauma. *AJN Am J Nurs.* nov 2008;108(11):60-8.
160. Laëtitia LG. Lésions cutanées dans le contexte des symptômes prolongés de la Covid-19. 2021;7.



## Annexes

---

Annexe 1. Informations destinées aux patients, sur l'application ENGAGE.....	114
Annexe 2. Questionnaires utilisés pour le suivi de la cohorte COCOA.....	116
Annexe 2.1. Questionnaire initial.....	116
Annexe 2.2. Premier questionnaire de suivi.....	117
Annexe 2.3. Questionnaire de suivi ajusté.....	118
Annexe 2.4. Questionnaire psychologique.....	119
Annexe 3. Résumé des données de la cohorte COCOA extraites de l'application ENGAGE.....	120
Annexe 4. Caractéristiques cliniques des patients symptomatiques atteints de la COVID- 19, dans 7 études réalisées en milieu hospitalier, en Chine.....	123

## Annexe 1. Informations destinées aux patients, sur l'application ENGAGE.

### **Vous avez accepté une prise en charge à domicile de votre infection non grave au coronavirus Covid19 et nous vous en remercions.**

L'objectif de cette application est de **vous accompagner dans cette démarche en communiquant et en vous transmettant toutes les informations nécessaires au bon déroulement du confinement au domicile.**

Merci de préciser les éléments suivants dans votre questionnaire :

- Avez-vous subi un test coronavirus qui s'est avéré positif ?
- Êtes-vous d'accord pour une prise en charge à domicile ?
- Avez-vous un thermomètre ?
- Habitez-vous dans une collectivité (institution, foyer, internat) ?

**Merci**

### **Quel traitement prendre ?**

A l'heure actuelle, **il n'y a pas de traitement curatif accessible**, hormis dans le cadre d'essai thérapeutique pour les formes graves.

**L'objectif des traitements que l'on vous propose est de traiter les symptômes désagréables en attendant que vos défenses immunitaires vous guérissent.**

Pour cela, il faut **éviter toute consommation de toxiques** (tabac, alcool, drogues), prendre vos médicaments habituels.

**En cas de fièvre ou de douleur, vous pouvez prendre du PARACETAMOL selon l'ordonnance ou le conseil qui vous a été donné(e). En cas d'aggravation des symptômes, un avis médical est nécessaire.**

**La toux est un bon réflexe du corps pour « nettoyer » les bronches.** Les médicaments contre la toux ne sont pas utiles voire dangereux dans les infections. Il faut simplement veiller à **ne pas se déshydrater pour que les sécrétions soient les moins épaisses possibles**, donc faciles à évacuer.

**Il en est de même pour le nez qui coule.** Les traitements sont utilisés en dehors de l'allergie. Vous pouvez **utiliser des sprays à base d'eau de mer**. Le taux de sel dedans facilite l'écoulement et peut aider à se moucher.

**Il ne faut pas prendre de corticoïdes, ni d'anti-inflammatoires non stéroïdiens** (type Neurofen<sup>®</sup>, Advil<sup>®</sup>, ibuprofen<sup>®</sup> sans notre accord). Ces traitements empêchent les défenses immunitaires de faire leur travail et peuvent mettre en danger les patients en cas de surinfection par une bactérie.

### **Mesures d'hygiène et masque**

**La transmission survient principalement entre êtres humains**, et on peut la limiter avec les mesures suivantes :

- le **lavage fréquent des mains** au savon et/ou l'utilisation de solutions hydro-alcooliques,
- **éviter de tousser dans ses mains** (privilégier la partie interne des coudes),
- **utiliser des mouchoirs en papier pour vous moucher**, jeter le immédiatement après usage dans un sac poubelle hermétique, et lavez-vous les mains
- **porter un masque en cas de contact rapproché (<1m).**

**Mettez le masque sur votre bouche, passez les élastiques derrière les oreilles puis pincez la barrette métallique sur le nez.**

### **Quand serai-je guéri ?**

Faites confiance à votre corps. **Si vous vous sentez mieux, c'est que vous êtes sur la voie de la guérison.**

En l'absence de complication, la guérison intervient en **deux semaines**.

### **Démarches administratives**

Les mesures de confinement sont contraignantes et **nous vous remercions de les respecter.**

Nous sommes là pour vous aider à ne pas être pénalisé du fait du confinement.

Si nécessaire, **vous pouvez demander un certificat stipulant que vous n'êtes pas en capacité de vous rendre à un rendez-vous.**

## Le linge, la vaisselle, le ménage

Le linge doit être **nettoyé en machine à laver** suivant les recommandations habituelles.

Pour la vaisselle, utilisez votre **savon-détergent habituel**.

Le ménage doit être fait **quotidiennement** avec vos produits habituels. **Aérez plusieurs fois par jours** les pièces (il est conseillé 3 fois par jour).

## Puis-je rencontrer du monde ?

**Non.** L'objectif est de ne pas rencontrer de monde.

Si un imprévu arrivait, il faut que vous portiez un **masque chirurgical**, que vous laviez les mains avant et que vous évitiez tout contact.

La personne en face doit être prévenue avant la rencontre de votre situation.

## Mes courses

Du fait du confinement, il vous est demandé de ne pas faire vos courses vous-même. Faites vous aider par un proche.

## Mes enfants, mon époux-se, mes animaux ?

**Limitez les contacts rapprochés** (face à face) avec les proches.

**Lavez-vous les mains régulièrement.**

Vous pouvez **partager les mêmes toilettes**. **Nettoyez régulièrement les toilettes** avec un produit nettoyant et désinfectant.

**Ne prenez pas votre repas en même temps que vos proches non infectés.**

**Vous pouvez aller dans votre jardin.**

Si possible, **ne dormez pas dans la même pièce que vos proches non infectés**. Pas de relations sexuelles pendant la période d'infection / portage du virus.

Il n'y a **aucun risque de transmission du virus par vos animaux domestiques**. Il n'y a pas de mesure particulière vis-à-vis d'eux.

## Le suivi médical

**Nous vous proposons de remplir une fois par jour le questionnaire de suivi.**

**En cas de difficulté, nous vous verrons plus rapidement.**

N'hésitez pas à nous écrire si un élément nouveau vous interpelle.

**Une secrétaire médicale veille sur les informations en continu aux heures ouvrables et prévient un médecin si nécessaire.** Il décidera de la suite à donner.

En dehors des heures ouvrables (8h30 - 17h), en cas de problème urgent, **vous pouvez appeler au 15**. Le médecin régulateur verra quelle suite donner à la situation.

Pour les problèmes non urgents, **vous pouvez laisser un message écrit qui sera vu le lendemain matin.**

## Comment faire quand tout le foyer est en confinement ?

Si c'est le cas, vous allez avoir besoin d'**aide extérieure**.

**Un proche doit faire les courses pour vous et les déposer devant chez vous** (se coordonner par téléphone pour ne pas laisser traîner les aliments frais).

Pour la gestion des poubelles, deux solutions :

- Ou **vous déposez vos poubelles la nuit** lorsqu'il n'y a personne. Il faut dans ce cas, se laver les mains avant et après la dépose et porter un masque
- Ou **vous déposez la poubelle devant chez vous avant que la personne qui vous livre les courses n'arrive**. Elle s'occupe de la poubelle comme à l'habitude et doit se laver les mains après.

Pour la sortie du chien, c'est à **votre proche de s'en occuper**.

## Annexe 2. Questionnaires utilisés pour le suivi de la cohorte COCOA.

### Annexe 2.1. Questionnaire initial.

Questions	Type de réponses
Habitez-vous à domicile ?	Liste de choix : seul sans aidant professionnel / seul avec intervention d'aidant familial / seul avec aidants professionnels / avec aidant familial sur place sans aidant professionnel / avec aidant familial sur place et aidants professionnels.
Etes-vous :	Liste de choix : fumeur / diabétique / insuffisant cardiaque / insuffisant respiratoire / dialysé / traité pour un cancer (Plusieurs réponses possibles)
Avez-vous pris, dans la semaine précédente, un anti-inflammatoire ? Si oui, cochez lequel ou lesquels :	Liste de choix : Aspirine (plus de 3g par jour), Ibuprofène, Kétoprofène, Dexkétoprofène, Flurbiprofène, Alminoprofène, Fénoprofène, Naproxène, Diclofénac, Acéclofénac, Etodolac, Célécoxib, Etoricoxib, Parécoxib, Morniflumate, Acide Niflumique, Acide Tiaprofénique, Acide Méfénamique, Nabumétone, Piroxicam, Méloxicam, Ténoxicam, Indométacine, Sulindac (Plusieurs choix possibles)
Avez-vous pris dans la semaine précédente, un des médicaments suivants ?	Liste de choix : Hydroxychloroquine (Plaquenil®) ; Chloroquine (Nivaquine®) ; Azithromycine (Zithromax®, Ordipha®) (un seul choix possible)
Prenez-vous un (des) médicament(s) pour une maladie inflammatoire ou auto-immune parmi :	Liste de choix : Corticoïdes ; Immunosuppresseurs (plusieurs choix possibles)
Prenez-vous un médicament pour la pression artérielle ou le cœur ? Si oui, cochez le médicament qui contient l'un des noms suivants :	Liste de choix : Candésartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan, Eprosartan, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Bénazépril, Cilazapril, Imidapril, Moexipril, Zofénopril (un seul choix possible)
Avez-vous un thermomètre ?	Oui / Non
Avez-vous eu un test coronavirus ?	Oui / Non
Le résultat est-il connu ?	Positif / Négatif / En cours

## Annexe 2.2. Premier questionnaire de suivi.

Question	Type de réponse	Alerte orange	Alerte rouge
Comment vous sentez-vous ?	Echelle de 0 (très mal) à 10 (très bien)	2 -3	0 - 1
Arrivez-vous à boire et manger correctement ?	Oui / Non	Si Non	
Merci d'indiquer votre température	Constante température (1 décimale)	39 - 40 ou < 35	> 40
Crachez-vous du sang ?	Oui / Non		Si Oui
Crachez-vous du pus (jaunes sales/marrons/verts) ?	Oui / Non	Si oui	
Etes-vous gêné pour respirer ?	Oui / Non		
Avez-vous des douleurs dans la poitrine, ou une sensation de brûlure au niveau des poumons ?	Oui / Non		Si Oui
Etes-vous essoufflé au repos ?	Oui / Non		Si Oui
Etes-vous essoufflé à l'effort ?	Non / A l'effort léger / A l'effort intense	A l'effort léger A l'effort intense	
Merci de réaliser l'exercice suivant	Comptez à voix haute d'une traite. Notez le chiffre obtenu avant de reprendre votre inspiration		
Merci de noter le nombre	Echelle de 1 à 20	06 - 08	<= 5
Vomissez-vous ?	Oui / Non	Si oui	
Avez-vous la diarrhée ?	Oui / Non	Si oui	
Votre traitement a-t-il été modifié [depuis le dernier questionnaire] ?	Oui / Non		
Précisez-la (les) modification(s) du traitement :	Champ texte (saisie libre)		
Avez-vous eu un test coronavirus ?	Oui / Non		
Le résultat est-il connu ?	Positif / Négatif / En cours		

### Annexe 2.3. Questionnaire de suivi ajusté.

Question	Type de réponse	Alerte orange	Alerte rouge
Comment vous sentez-vous ?	Echelle de 0 (très mal) à 10 (très bien)	2 -3	0 - 1
Quelle est votre niveau de fatigue ?	Echelle de 0 (pas du tout fatigué) à 10 (extrêmement fatigué)		8 9 10
Arrivez-vous à boire et manger correctement ?	Oui / Non	Si Non	
Merci d'indiquer votre température	Constante température (1 décimale)	39 - 40 ou < 35	> 40
Avez-vous des courbatures ?	0 à 10		10
Avez-vous mal à la tête ?	0 à 10		10
Votre nez coule-t-il ?	Oui / Non		
Avez-vous mal à la gorge ?	Oui / Non		
Sentez-vous moins bien les odeurs ou les goûts ?	Oui / Non		
Vos yeux vous brûlent-ils ? Vous grattent-ils ?	Oui / Non		
Toussez-vous ?	Oui / Non		
Crachez-vous du sang ?	Oui / Non		Si Oui
Crachez-vous du pus (jaunes sales/marrons/verts) ?	Oui / Non	Si oui	
Etes-vous gêné pour respirer ?	Oui / Non		
Avez-vous des douleurs dans la poitrine, ou une sensation de brûlure au niveau des poumons ?	Oui / Non		Si Oui
Etes-vous essoufflé au repos ?	Oui / Non		Si Oui
Etes-vous essoufflé à l'effort ?	Non / A l'effort léger / A l'effort intense	A l'effort léger A l'effort intense	
Merci de réaliser l'exercice suivant	Comptez à voix haute d'une traite. Notez le chiffre obtenu avant de reprendre votre inspiration		
Merci de noter le nombre	Echelle de 1 à 20	06 - 08	<= 5
Vomissez-vous ?	Oui / Non	Si oui	
Avez-vous la diarrhée ?	Oui / Non	Si oui	
Votre traitement a-t-il été modifié [depuis le dernier questionnaire] ?	Oui / Non		
Précisez-la (les) modification(s) du traitement :	Champ texte (saisie libre)		
Avez-vous eu un test coronavirus ?	Oui / Non		
Le résultat est-il connu ?	Positif / Négatif / En cours		

## Annexe 2.4. Questionnaire psychologique.

Question	Type de réponse
La situation actuelle est-elle difficile à vivre ?	Echelle de 0 (pas de difficulté) à 10 (très difficile)
Quelle est votre niveau d'anxiété ?	Echelle de 0 (je suis serein) à 10 (je suis très anxieux)
Vous sentez-vous triste ?	Echelle de 0 (pas pensée triste) à 10 (très triste)
La situation actuelle vous met elle en colère ?	Echelle de 0 (pas en colère) à 10 (en colère)
Votre sommeil est-il moins bon actuellement ?	Oui / Non
Avez-vous une autre émotion à nous communiquer ?	Oui / Non
Si vous le voulez, vous pouvez écrire votre ressenti sur une feuille et nous l'envoyer par photographie	Oui / Non



# Annexe 3. Résumé des données de la cohorte COCOA extraites de l'application ENGAGE.

DONNEES PATIENTS				FACTEURS DE RISQUE	TRAITEMENTS				RT-PCR COVID-19	FIEVRE	AEG					NEUROLOGIQUE			
NUMERO PATIENT	AGE & L'INCLUSION	SEXE	DEPART/TYPE DE RESIDENCE		ISOLEMENT & DOMICILE	AIRS	HC HYDROXYCHLOROQUINE / C	ETC CORTICOIDES / IS			ASA II / IEC	TECHNIQUE DE AEG	NUMBRE DE JOURS AVEC TEMPERATURE >= 38 EGAL A 38-C	NUMBRE DE JOURS AVEC HAL ET/EC <= 98 EGAL A 5	NUMBRE DE JOURS AVEC FATIGUE >= 98 EGAL A 5		NUMBRE DE JOURS AVEC HYDRATATION	NUMBRE DE JOURS AVEC CORBATRE 5: 98 EGAL A 2	NUMBRE DE JOURS AVEC HAL ET/EC <= 98 EGAL A 5 ET / 98 FATIGUE >= 98 EGAL A 5 ET / 98 HYDRATATION
n°	18 à 77	F / M	87 / 23 / 19	OUI / NON	0 à 6	0 à 1	0 à 3	0 à 2	0 à 2	P / N / NF	OUI / NON	0 à 21	0 à 21	0 à 21	0 à 21	0 à 21	0 à 21		
1	23	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
2	54	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	6	2	NF	6	NF	8	NF	
3	42	F	87 CHU	NON	0	1	0	0	0	P	OUI	0	2	NF	13	NF	13	NF	
4	21	F	87 CHU	NON	1T	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
5	41	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	10	NF	0	NF	10	NF MAIS +	
6	44	F	87 CHU	NON	1T	0	0	0	0	P	OUI	0	6	NF MAIS +	0	NF	6	NF	
7	31	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	11	NF	0	NF	11	NF	
8	26	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
9	40	F	87 CHU	NON	1T	0	0	0	0	P	OUI	0	3	NF	0	NF	3	NF	
10	46	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	5	NF	6	NF	8	NF MAIS +	
11	46	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0 MAIS +	10	NF MAIS +	2	NF MAIS +	10	NF	
12	50	F	87 MV	NON	0	0	0	0	0	N	OUI	0	15	NF MAIS +	15	NF	15	NF MAIS +	
13	55	M	87 MV	NON	0	1	0	0	0	NF	OUI	0	2	NF MAIS +	0	NF	2	NF	
14	41	F	87 MV	NON	1T	0	0	0	0	N	OUI	0	7	NF	0	NF	7	NF	
15	33	M	87 MV	OUI	1T	0	0	0	0	N	OUI	0	1	NF	0	NF	1	NF	
16	38	M	87 MV	NON	0	0	0	0	0	NF	OUI	1	4	NF MAIS +	0	NF	4	NF	
17	43	M	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	NON	NF	0	NF	0	NF	0	NF	
18	37	M	87 CHU	OUI	0	0	0	0	0	P	OUI	0	1	NF MAIS +	1	NF	2	NF	
19	24	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
20	46	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
21	29	F	87 CHU	NON	1T	0	0	0	0	P	OUI	2	0	NF	1	NF	1	NF	
22	40	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
23	46	M	87 CHU	OUI	0	0	0	0	0	P	OUI	6	0	NF	1	NF	1	NF	
24	18	F	23 MV	NON	0	0	0	0	0	NF	OUI	1	0	NF	0	NF	0	NF MAIS +	
25	25	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	2	NF	2	NF	
26	22	M	87 CHU	NON	0	1	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF MAIS +	
27	47	F	23 CH	NON	1T	0	0	0	0	N	OUI	0	0	NF	0	NF MAIS +	0	NF MAIS +	
28	33	M	23 CH	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
29	28	M	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	1	NF	0	NF MAIS +	1	NF MAIS +	
30	25	F	87 CHU	OUI	1T	0	0	0	0	P	OUI	1	7	NF MAIS +	1	NF	8	NF	
31	35	F	87 CHU	NON	1T	0	0	0	0	P	OUI	0	2	NF	2	NF MAIS +	2	NF	
32	28	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	6	NF MAIS +	0	NF	6	NF MAIS +	
33	42	F	87 CHU	NON	1T	0	0	0	0	P	OUI	0	3	NF MAIS +	3	NF MAIS +	3	NF	
34	53	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	3	5	NF MAIS +	6	NF MAIS +	7	NF MAIS +	
35	43	M	87 CHU	OUI	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	1	NF	1	NF	
36	55	F	23 CH	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	1	NF	0	NF	1	NF	
37	39	M	87 MV	NON	1T	0	0	0	0	NF	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
38	31	F	87 MV	NON	0	0	0	0	0	NF	OUI	1	5	NF MAIS +	5	NF	6	NF	
39	42	F	23 CH	OUI	0	1	1AZI	0	0	N	OUI	0	1	NF MAIS +	0	NF	1	NF	
40	36	F	23 CH	NON	1T	0	0	0	0	P	OUI	0	1	NF MAIS +	0	NF	1	NF MAIS +	
41	20	M	23 CH	NON	1T	0	0	0	0	N	OUI	1	2	NF	0	NF	2	NF	
42	33	F	87 CHU	OUI	0	0	0	0	0	P	OUI	0	4	NF MAIS +	0	NF MAIS +	4	NF MAIS +	
43	39	F	87 CHU	OUI	0	0	0	0	0	P	OUI	0	4	NF MAIS +	0	NF MAIS +	4	NF MAIS +	
44	46	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	1IEC	P	OUI	0	5	NF MAIS +	0	NF	5	NF	
45	43	M	23 CH	NON	0	0	0	0	1IEC	N	OUI	0	4	NF	2	NF MAIS +	4	NF MAIS +	
46	20	F	87 MV	NON	0	0	0	0	0	N	OUI	2	17	NF MAIS +	6	NF	17	NF MAIS +	
47	43	F	23 CH	NON	1D	0	0	0	0	N	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
48	65	F	23 CH	OUI	0	0	0	0	0	N	OUI	0	20	NF MAIS +	0	NF MAIS +	20	NF	
49	40	F	23 CH	NON	1T	0	0	0	0	N	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
50	44	M	23 CH	OUI	0	0	0	0	0	N	OUI	0 MAIS +	0	NF MAIS +	0	NF	0	NF	
51	54	F	23 CH	NON	0	0	0	0	0	N	OUI	0	8	NF MAIS +	0	NF	8	NF	
52	64	F	23 CH	OUI	2.D + ID	0	0	0	0	N	OUI	0	18	NF MAIS +	0	NF	18	NF	
53	55	M	23 CH	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	19	NF	0	NF	19	NF	
54	33	M	23 MV	NON	0	0	0	0	1ARA II	NF	OUI	0	4	NF MAIS +	3	NF	4	NF	
55	33	F	23 CH	OUI	0	0	0	0	0	N	OUI	0	2	NF MAIS +	0	NF MAIS +	2	NF	
56	23	F	23 CH	NON	1T	1	0	0	0	N	NON	NF	16	NF MAIS +	0	NF	16	NF MAIS +	
57	20	F	23 CH	NON	0	0	0	0	0	N	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
58	54	F	87 MV	NON	0	0	0	0	1ARA II	N	OUI	3	18	NF MAIS +	0	NF MAIS +	18	NF MAIS +	
59	66	M	23 CH	NON	1R	0	0	0	1CTC	N	OUI	0	1	NF	0	NF	1	NF	
60	44	F	23 CH	OUI	1T	0	0	0	0	N	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
61	33	M	23 CH	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	NF	0	NF MAIS +	0	NF MAIS +	
62	52	M	23 CH	NON	1T	0	0	0	1ARA II	N	OUI	0	0	NF	0	NF	0	NF	
63	50	F	23 CH	NON	0	1	0	0	0	N	OUI	0 MAIS +	0	NF MAIS +	0	NF	0	NF MAIS +	
64	41	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	2	NF MAIS +	0	NF MAIS +	2	NF	
65	59	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	2	NF	1	1	5	5	
66	36	M	23 CH	NON	0	0	0	0	0	N	OUI	0	15	NF	0	NF	15	NF MAIS +	
67	53	F	23 CH	NON	1ID	0	0	0	0	N	OUI	0 MAIS +	1	NF MAIS +	0	NF	1	NF MAIS +	
68*	45	F	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	1	3	0	0	3	4	
69*	48	F	23 CH	NON	0	0	0	0	0	N	OUI	0 MAIS +	6	NF MAIS +	0	NF	6	NF MAIS +	
70*	70	F	87 CHU	OUI	0	0	0	0	0	P	OUI	0	1	6	0	1	6	3	
71	45	F	23 CH	NON	2T + ID	0	0	0	1IS	0	N	OUI	0 MAIS +	2	NF MAIS +	0	NF	2	NF
72	32	F	23 CH	NON	0	0	0	0	0	N	OUI	0	0	NF MAIS +	0	NF	0	NF	
73	28	F	23 CH	NON	1T	0	0	0	0	N	OUI	0 MAIS +	5	NF MAIS +	0	NF MAIS +	5	NF MAIS +	
74*	43	F	23 MV	OUI	0	0	0	0	0	NF	OUI	0	0	1	0	1	0	0	
75	53	F	23 CH	OUI	0	0	0	0	0	N	OUI	0	11	NF MAIS +	4	NF	12	NF	
76*	77	F	87 MV	NON	0	0	0	0	0	NF	OUI	1	0	2	0	2	4	7	
77	49	M	23 MV	NON	1T	0	0	0	0	NF	OUI	0	1	0 MAIS +	1	0	2	4	
78*	56	F	19 MV	OUI	1T	0	0	0	0	N	OUI	0 MAIS +	4	5	0	3	3	8	
79*	22	F	19 MV	NON	1T	0	0	0	0	N	OUI	0	0	0 MAIS +	0	0	0	0	
80*	62	F	19 MV	NON	0	0	0	0	0	N	OUI	0 MAIS +	3	2	1	1	4	2	
81*	55	F	19 MV	OUI	1T	0	0	0	0	N	OUI	0 MAIS +	1	7	0	1	7	3	
82*	36	F	19 MV	OUI	1T	1	0	0	0	N	OUI	1	4	6	0	7	7	6	
83*	45	F	87 MV	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	0	0	0	0	0	0	2	
84*	75	F	87 MV	OUI	0	0	0	0	0	P	OUI	0	4	6	6	3	8	6	
85*	39	F	19 MV	NON	0	0	0	1CTC	0	P	OUI	1	13	6	0	18	18	15	
86*	27	F	87 MV	OUI	0	0	0	0	0	P	OUI	0	4	10	3	10	11	14	
87	45	M	87 CHU	NON	0	0	0	0	0	P	OUI	3	3	NF	1	NF MAIS +	3	NF	



DONNEES PATIENTS	ORL					RESPIRATOIRE												
	BOISSON DE JOURS AVEC BRUYE	BOISSON DE JOURS AVEC HAL DE CORGE	BOISSON DE JOURS AVEC BRUYE ET J'AM ACRESISSE	BOISSON DE JOURS AVEC PERUIT ACRESISSE	BOISSON DE JOURS AVEC BRUYE ET J'AM PERUIT ACRESISSE ET J'AM HAL DE CORGE ET J'AM BRUYE ET J'AM ACRESISSE	BOISSON DE JOURS AVEC TOUX	BOISSON DE JOURS AVEC BENOYTYSSIC	BOISSON DE JOURS AVEC EXPECTORANT JOURS SALES	BOISSON DE JOURS AVEC BOULENE TROSCURE	BOISSON DE JOURS AVEC GENE RESPIRATOIRE	BOISSON DE JOURS AVEC BYSPREX DE REPOS	BOISSON DE JOURS AVEC BYSPREX L'EFFORT LEGER	BOISSON DE JOURS AVEC BYSPREX A L'EFFORT INTERSE	COMPTAGE DE 3 5	COMPTAGE DE 3 10	COMPTAGE DE 10 15	BOISSON DE JOURS AVEC COMPTAGE < 08 EGAL 0 10	BOISSON DE JOURS AVEC TOUX ET J'AM BENOYTYSSIC ET J'AM EXPECTORANT SALES ET J'AM GENE RESPIRATOIRE ET J'AM BOULENE TROSCURE ET J'AM BYSPREX DE REPOS ET J'AM BYSPREX A L'EFFORT ET J'AM COMPTAGE < 08 EGAL 0 15
n°	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21	0 3 21
1	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	2	1	0	0	1	0	0	1	0	1	2
3	NF	NF	NF MAIS +	NF	NF MAIS +	NF	0	0	1	0	0	1	0	0	7	6	7	13
4	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	1	4	0	3	1	0	0	0	0	5
5	NF MAIS +	NF MAIS +	NF MAIS +	NF	NF MAIS +	NF	0	0	0 MAIS +	5	0	0 MAIS +	2	2	12	0	14	14
6	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	4	5	2	2	1	3	0	0	3	6
7	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	4
8	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	11	0	0	6	0	11
9	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	2	0	5	1	2	2	2	2	5
10	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	2	0	0	11	0	11
11	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	2	0	2	1	11	0	2	0	1	2	11
12	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	0	2	11	0	0	5	10	5	15
13	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	10	2	0	0	12	1	0	3	10	3	13
14	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	16	1	17	17
15	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	1	6	1	0	14	2	0	0	11	0	16
16	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	2	0	0	1	1	2	0	3	11	3	20
17	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	11	11
18	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	12	1	1	8	4	0	0	11	0	12
19	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	NF	NF	NF MAIS +	NF	NF MAIS +	NF	0	0	0	4	0 MAIS +	4	14	0	3	10	3	19
22	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4
23	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
24	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
25	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	3	5	19	0	0	18	1	18	19
27	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	1	20	0	0	0	0	20
29	NF	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	11
30	NF	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	0	0	0	0	1	1	3	0	8	1	8	10
31	NF MAIS +	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	0	0	5	2	0	0	7	0	7
32	NF MAIS +	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	6	0	1	10	0	0	3	6	3	15
34	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	NF	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	1	5	0	1	1	1	6
37	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
38	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	1	0	0	4	8	0	0	0	0	12
39	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	4	2	0	0	3	0	6
40	NF	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	0	0	0	1	1	7	11	0	0	0	0	18
41	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	2	16	0	18
42	NF	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	4
43	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	5
45	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
46	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	10	7	10	17
47	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	2	1	0	20	0	3	17	3	20
48	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	5	4	0	0	3	0	3
49	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	20
51	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	NF	0	0	1	6	0	0	3	0	0	3	0	18
52	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	20	0	19	0	13	6	13	20	
53	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	6
55	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	3	0	0	0	0	0	4	0	0	6
56	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	NF	0	0	1	1	0	0	0	1	10	8	11	19
57	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	1	17	0	11	7	11	18
59	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	10	1	19	0	0	0	0	0	19
60	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
62	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15
64	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	0	0	0	12	0	3	7	2	10	12
65	1	0	2	3	5	6	0	0	4	0	0	6	1	0	5	4	5	9
66	NF MAIS +	NF MAIS +	NF	NF	NF	NF	0	0	0	5	2	4	5	0	0	13	0	14
67	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	4	0	0	0	3	0	0	0	2	0	5
68*	0	0	12	0	12	0	0	0	0	0	1	11	0	0	2	1	2	11
69	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3
70*	1	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
71	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	4	1	0	0	2	0	7
73	NF	NF	NF	NF	NF	NF	0	0	0	0	0	3	0	0	1	3	1	10
74*	0	2	0	0	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
75	NF	NF	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	5	0	0	2	12	0	0	4	0	15
76*	0	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	3	1	0	3	8	3	17
77	1	3	5	0	6	7	0	0	7	3	0	0	0	0	0	0	0	7
78*	7	3	3	11	12	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	3
79*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5
80*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
81*	1	0	6	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82*	11	7	0	0	11	14	0	2	0	0	2	2	0	0	1	5	1	15
83*	1	0	13	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
84*	0	0	16	4	16	2	0	0	0	0	0	4	3	0	3	12	3	15
85*	16	13	18	0	19	18	0	0	0	0	1	0	13	3	11	0	14	18
86*	11	0	13	0	14	14	0	0	0	0	0	3	11	0	1	4	1	14
87	NF	NF MAIS +	NF	NF	NF	NF MAIS +	0	0	3	0	0	2	0	0	1	0	0	3

DONNEES PATIENTS	DIGESTIF				SYNTHESE				PSYCHOLOGIQUE									
	BOISSE DE JOURS AVEC VOISSIEUSETS	BOISSE DE JOURS AVEC DIARRHEES	BOISSE DE JOURS AVEC VOISSIEUSETS ET/OU DIARRHEES	PREMIER JOUR DE SUIVI PAR RAPPORT AU J0	BOISSE DE JOURS DE REPONSES	BOISSE DE DRAPICABZ VERTS	BOISSE DE DRAPICABZ ORANGES	BOISSE DE DRAPICABZ ROSES	JUSTIF DES DRAPICABZ ROSES BY BOISSE DE REPDS DE DYSPEE DE REPDS C COMPTAGE : OR EGAL A 5 HE HOLE ETRE : OR EGAL A 1 F FATIGUE : OR EGAL A 2	JOURS DES DRAPICABZ ROSES	PATIENT ASSUPTIONNATION E A J08 G SE SERTIR HAL : OR EGAL A 1 R DYSPEE A L'ESTOMAC OR INTERIE OR COMPTAGE : OR EGAL A 15 A ALIMENTATION ET/OU HYDRATATION ET/OU BOISSE TROSCABZ A DIARRHEES OR ABSSHE ET/OU BOISSE C CEPRALES	BOISSE DE QUESTIONNAIRES PSYCHOLOGIQUES COMPLETES	BOISSE DE QUESTIONNAIRES AVEC DYSPEE DIFFICILE A VEU : OR EGAL A 1	BOISSE DE QUESTIONNAIRES AVEC ABSSHE : OR EGAL A 1	BOISSE DE QUESTIONNAIRES AVEC VOISSIEUSETS : OR EGAL A 1	BOISSE DE QUESTIONNAIRES AVEC COMPTAGE : OR EGAL A 1	BOISSE DE QUESTIONNAIRES AVEC SANGS MOIS DOB	BOISSE DE QUESTIONNAIRES AVEC PSYCHOLOGIQUES MOIS DOB
n°	0 à 21	0 à 21	0 à 21	0 à 21	0 à 21	0 à 21	0 à 21	0 à 21	DT DR C ME F	0 à 21	OUI / NON	0 à 3	0 à 3	0 à 3	0 à 3	0 à 3	0 à 3	0 à 3
1	0	0	0	7	14	14	0	0	/	/	OUI	2	0	0	0	0	1	1
2	0	0	0	7	14	7	6	1	DT	8	OUI	0	NF	NF	NF	NF	NF	NF
3	0	0	0	7	13	0	12	1	DT	7	NON GR	2	2	0	0	2	2	2
4	0	0	0	4	17	13	3	1	DT	8	NON GR	2	1	1	0	1	0	2
5	0	0	0	7	14	8	6	0	/	/	NON GR	2	2	2	2	2	2	2
6	0	2	2	4	17	12	1	4	DT	5 6 7 8	NON G	2	1	1	0	1	1	1
7	0	5	5	10	11	7	3	1	DT	11	NON G	1	1	1	1	1	1	1
8	0	0	0	10	11	11	0	0	/	/	NON GR	1	1	0	0	1	0	1
9	0	0	0	11	8	2	6	0	/	/	NON G	1	0	0	0	0	1	1
10	1	0	1	5	15	3	6	0	/	/	OUI	2	1	1	1	2	0	2
11	0	1	1	4	17	6	9	2	DR	4 4	NON G	2	1	0	1	2	1	2
12	0	1	1	6	15	0	13	2	DR	6 7	NON GR	2	0	0	0	0	2	2
13	0	4	4	6	13	1	10	2	DT	6 9	NON GR	2	0	0	0	1	2	2
14	0	0	0	4	17	16	1	0	/	/	NON GR	2	2	2	1	2	1	2
15	0	2	2	1	20	6	8	6	DT	12 3 4 5 8	NON GR	3	0	0	0	2	3	3
16	0	0	0	1	20	17	1	2	ME	1	NON GR	3	0	0	0	0	2	2
17	0	0	0	6	15	15	0	0	/	/	NON R	2	0	0	0	0	1	1
18	0	3	3	9	12	0	0	12	DT	3 A 20	NON GR DT D	1	0	0	0	0	1	1
19	0	0	0	4	17	17	0	0	/	/	NON G	2	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	3	18	18	0	0	/	/	NON G	3	1	0	0	0	0	1
21	0	0	0	2	13	11	8	0	/	/	NON GR	3	2	2	1	3	3	3
22	0	0	0	3	12	8	4	0	/	/	NON G	1	1	1	0	1	0	1
23	0	0	0	8	13	12	1	0	/	/	OUI	2	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	7	14	14	0	0	/	/	OUI	2	0	0	0	0	1	1
25	0	0	0	3	18	16	2	0	/	/	OUI	3	2	3	1	2	0	3
26	0	3	3	2	19	0	14	5	DR	2 3 5 6 7	NON GR	3	1	0	0	3	2	3
27	0	0	0	5	17	17	0	0	/	/	OUI	2	1	0	0	0	0	1
28	0	0	0	20	19	1	0	1	/	/	NON R	3	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	10	11	0	0	0	/	/	NON R	1	0	0	0	0	1	1
30	0	1	1	10	10	7	2	1	DR	10	NON GR	1	1	0	0	1	1	1
31	0	0	0	10	7	2	5	0	/	/	NON GR	0	NF	NF	NF	NF	NF	NF
32	0	0	0	8	13	12	1	0	/	/	NON G	2	0	0	0	1	2	2
33	0	1	1	6	15	5	4	6	DT	6 7 8 9 10 11	NON GR	2	1	0	0	1	2	2
34	0	4	4	5	16	10	6	0	/	/	OUI	2	2	0	1	0	1	2
35	0	0	0	4	17	16	1	0	/	/	OUI	2	0	0	0	0	1	1
36	0	0	0	6	7	5	1	0	/	/	OUI	2	0	0	1	0	1	2
37	0	0	0	3	18	18	0	0	/	/	NON G	3	0	0	0	0	3	3
38	2	2	3	1	20	15	4	1	DT	1	NON G	3	0	0	0	0	3	3
39	0	13	13	2	19	15	4	0	/	/	NON GR	3	2	2	2	0	3	3
40	0	1	1	2	18	11	6	1	DR	5	NON R	3	1	0	0	0	0	1
41	0	2	2	1	19	18	0	0	/	/	NON GR	3	0	0	0	0	1	1
42	0	0	0	4	17	16	1	0	/	/	NON G	2	1	2	2	2	2	2
43	0	0	0	4	17	16	1	0	/	/	OUI	2	0	0	0	0	0	0
44	0	1	1	4	17	14	2	1	DR	20	NON GR	2	1	1	2	2	1	2
45	1	0	1	0	19	17	1	1	DR	0	OUI	3	3	3	0	0	1	3
46	0	4	4	4	17	11	6	0	/	/	NON GR	2	0	0	0	0	2	2
47	0	0	0	2	20	19	0	1	DR	2	NON GR	3	0	0	0	0	1	1
48	0	1	1	0	21	15	6	0	/	/	NON G	3	1	0	1	0	0	1
49	0	0	0	1	20	20	0	0	/	/	OUI	3	0	0	0	1	0	1
50	0	0	0	1	20	20	0	0	/	/	NON GR	3	0	0	0	3	0	3
51	0	3	3	2	18	16	1	1	DT	3	NON R	3	2	0	1	0	3	3
52	0	0	0	1	20	1	19	0	/	/	NON GR	3	3	1	1	0	0	3
53	0	0	0	1	20	19	1	0	/	/	NON G	3	0	0	0	0	1	1
54	0	6	6	3	18	15	3	0	/	/	NON GR	3	1	1	0	0	3	3
55	0	0	0	2	19	16	0	3	DT	2 4 5	OUI	3	1	1	0	0	0	1
56	0	6	6	2	19	12	6	1	DT	7	NON GR	3	2	2	2	2	1	3
57	0	0	0	2	15	15	0	0	/	/	OUI	3	3	1	0	0	0	3
58	0	0	0	3	18	17	1	0	/	/	NON GR	3	2	1	1	3	0	3
59	0	0	0	2	19	0	18	1	DR	13	NON GR	3	1	0	1	2	0	2
60	0	0	0	0	11	11	0	0	/	/	OUI	2	1	0	0	0	1	1
61	0	1	1	1	19	19	0	0	/	/	NON G J19	3	1	0	0	1	3	3
62	0	0	0	4	16	16	0	0	/	/	OUI	2	2	0	0	2	2	2
63	0	2	2	6	15	15	0	0	/	/	NON GR	2	0	0	0	0	0	0
64	0	0	0	9	12	0	10	2	C	10 11	NON GR	1	0	1	0	0	0	1
65	0	0	0	12	3	2	3	5	/	/	NON GR	1	0	0	0	0	0	0
66	0	0	0	5	16	12	2	2	DR	16 19	NON GR	2	1	0	0	0	2	2
67	0	0	0	6	14	11	3	0	/	/	OUI	2	0	0	0	0	0	0
68*	0	0	0	3	12	1	10	1	DR	9	NON RO	1	1	0	0	0	0	1
69	0	1	1	4	17	16	0	1	DT	9	NON G	2	0	1	1	2	2	2
70*	0	0	0	11	10	10	0	0	/	/	NON GO	1	1	1	1	1	1	1
71	0	0	0	4	17	0	0	0	/	/	NON G	2	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	4	13	3	4	0	/	/	OUI	2	0	0	0	0	0	0
73	0	0	0	8	13	10	3	0	/	/	NON GR	2	1	0	0	0	1	1
74*	0	0	0	3	18	17	0	1	DT	4	OUI	3	0	0	0	1	0	1
75	0	0	0	6	15	3	1	5	DT	6 8 3 10 11	NON GR	2	1	2	0	1	2	2
76*	0	0	0	3	17	14	3	0	/	/	NON RO	3	0	0	0	0	0	0
76*	0	0	0	14	7	3	1	3	/	/	NON GRO	0	NF	NF	NF	NF	NF	NF
78*	0	0	0	3	18	15	1	2	F	3 4	OUI	3	2	1	0	1	0	2
79*	0	0	0	3	18	13	5	0	/	/	OUI	3	0	0	0	0	0	0
80*	0	2	2	2	19	16	3	0	/	/	OUI	3	1	1	1	0	1	2
81*	0	0 MAIS +	0	6	13	10	0	3	F	10 12 14	OUI	1	0	0	0	0	1	1
82*	0	3	3	2	17	14	1	2	F	2	NON R J18	3	1	1	0	2	2	2
83*	0	0	0	5	13	13	0	0	/	/	NON O J19	2	2	2	1	2	0	2
84*	0	0	0	5	16	8	7	1	F	6	NON GR	1	0	1	1	0	0	1
85*	0	0	0	2	19	5	9	5	F	2 3 9	NON GRO	3	1	0	0	0	3	3
86*	0	0	0	2	14	7	5	2	F	3 14	NON GRO J18	3	2	3	3	0	3	3

\* : questionnaire de suivi ajusté.

MV : médecine de ville. CH : centre hospitalier. CHU : centre hospitalier universitaire.

NF : non fait.

NF MAIS + : non fait dans les questionnaires, mais données présentes, récupérées à l'oral.

0 MAIS + : pas de symptôme déclaré dans les questionnaires, mais symptômes présents avant le début du suivi, données récupérées à l'oral.

no : patients exclus car suivi inférieur à 10 jours.

**Annexe 4. Caractéristiques cliniques des patients symptomatiques atteints de la COVID-19, dans 7 études réalisées en milieu hospitalier, en Chine.**

Signes cliniques	Wu et al. (n = 201)	Zhou et al. (n = 191)	Guan et al. (n = 1099)	Chen et al. (n = 99)	Shi et al. (n = 81)	Huang et al. (n = 41)	Yang et al. (n = 52)
<b>Fièvre</b>	(188) 93,5 %	(180) 94 %	(473/1081) 44 %	(82) 83%	(59) 73%	(40) 98 %	(51) 98 %
<b>Dyspnée</b>	(80) 40 %	ND	(205) 19 %	(31) 31 %	(34) 42 %	(22/40) 55 %	(33) 63,5 %
<b>Toux</b>	(163) 81 %	(151) 79 %	(745) 68 %	(81) 82 %	(48) 59 %	(31) 76 %	(40) 77 %
<b>Expectorations</b>	(83) 41%	(44) 23 %	(370) 34 %	ND	(15) 19%	(11/39) 28 %	ND
<b>Myalgies</b>	(65) 32%	(29) 15 %	(164) 15 %	(11) 11%	ND	(18) 44%	(6) 11,5%
<b>Asthénie</b>		(44) 23 %	(419) 38%	ND	ND		ND
<b>Diarrhées</b>	ND	(9) 5 %	(42) 4%	(2) 2 %	(3) 4%	(1/38) 3 %	ND
<b>Nausées/vomissements</b>	ND	(7) 4 %	(55) 5 %	(1) 1%	(4) 5%	ND	(2) 4%
<b>Céphalées</b>	ND	ND	(150) 14 %	(8) 8 %	(5) 6%	(3/38) 8 %	(3) 6%
<b>Douleur thoracique</b>	ND	ND	ND	(2) 2%	(18) 22%	ND	(1) 2%
<b>Hémoptysie</b>	ND	ND	(10) 0,9%	ND	ND	(2/39) 5%	ND
<b>Congestion conjonctivale</b>	ND	ND	(9) 0,8%	ND	ND	ND	ND
<b>Rhinite</b>	ND	ND	(53) 5 %	(4) 4 %	(21) 26%	ND	(3) 6%
<b>Anorexie</b>	ND	ND	ND	ND	(1) 1%	ND	ND
<b>Faiblesse</b>	ND	ND	ND	ND	(7) 9%	ND	(18) 35%
<b>Maux de gorge</b>	ND	ND	(153) 14 %	(5) 5 %	ND	ND	ND

Etudes de Wu et al. (94), Zhou et al. (95), Guan et al. (2), Chen et al. (137), Shi et al. (63), Huang et al. (43), Yang et al. (138).

ND : données non disponibles.

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Résumé : Analyse de la cohorte COCOA (Cohorte COVID-19 Ambulatoire) dans le Limousin.

---

**Introduction** La présentation clinique de la COVID-19 est polymorphe, avec surtout des descriptions hospitalières. L'objectif principal de notre étude était d'étudier le profil des patients adultes, atteints ou suspects de la COVID-19, en soins primaires dans le Limousin.

**Méthode** Etude épidémiologique, descriptive, multicentrique, analysant les données de la cohorte COCOA, et visant à étudier le profil des patients adultes, atteints ou suspects de la COVID-19, ayant bénéficié du dispositif de suivi ambulatoire ENGAGE dans le Limousin.

**Résultats** De mars à novembre 2020, 198 patients suspects ou confirmés de la COVID-19 ont été enregistrés, dont 81 sélectionnés pour l'analyse descriptive. L'âge moyen était de 41,2 ans. 75% (n=61) étaient des femmes. 27% (n=22) étaient isolés à domicile. 48% (n=39) avaient eu une RT-PCR positive. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'inclusion était de 4 jours (Q1–Q3 2–6 jours). Les principales comorbidités étaient le tabagisme (26%), la prise d'AINS (8,6%) et d'IEC ou d'ARA II (6,2%). Les symptômes les plus fréquents étaient un mal être (64%), des troubles du sommeil (58%), une situation difficile à vivre (57%), une asthénie (56%) et une dyspnée (53%). 43% des patients avaient présenté un drapeau rouge. Il existait un pic de dégradation respiratoire à J6 et un pic de douleur thoracique à J8 du début des symptômes. Au terme du suivi, 72% des patients étaient symptomatiques. Il existait une différence significative entre la présence de symptômes graves et l'atteinte psychologique ( $p < 0,05$ ). Un seul patient avait été hospitalisé et aucun patient n'était décédé.

**Conclusion** Le profil des patients et les symptômes de la COVID-19 sont variables. Le SARS-CoV-2 continue sa propagation et constitue un problème majeur de santé publique. L'utilisation de solutions innovantes de télésurveillance pourrait améliorer le suivi ambulatoire des patients atteints de la COVID-19, tout en limitant les déplacements et le risque de contamination. Ce modèle pourrait être facilement transposable à d'autres pays ou à d'autres contextes.

---

Mots-clés : COVID-19, soins primaires, facteurs de risque, symptômes.

## Abstract : Analysis of the COCOA cohort (COVID-19 Ambulatory Cohort) in the Limousin.

---

**Introduction** The clinical presentation of COVID-19 is polymorphic, with mostly hospital-based descriptions. The main objective of our studies was to investigate the profile of adult patients with or suspected of having COVID-19 in primary care in Limousin.

**Method** Epidemiological, descriptive, multicenter study, analyzing data from the COCOA cohort, and aiming to study the profile of adult patients, affected or suspected of COVID-19, who benefited from the ENGAGE ambulatory follow-up system in the Limousin.

**Results** From March to November 2020, 198 suspected or confirmed COVID-19 patients were registered, of which 81 were selected for descriptive analysis. The mean age was 41.2 years. 75% (n=61) were women. 27% (n=22) were isolated at home. 48% (n=39) had a positive RT-PCR. The median time from symptom onset to inclusion was 4 days (Q1-Q3 2-6 days). The main comorbidities were smoking (26%), NSAID use (8.6%), and ACEI or ARB II (6.2%). The most frequent symptoms were unhappiness (64%), sleep disorders (58%), a difficult living situation (57%), asthenia (56%) and dyspnea (53%). 43% of the patients had presented a red flag. There was a peak of respiratory deterioration at D6 and a peak of chest pain at D8 from the beginning of the symptoms. At the end of the follow-up, 72% of the patients were symptomatic. There was a significant difference between the presence of severe symptoms and psychological impairment ( $p < 0.05$ ). Only one patient was hospitalized and no patient died.

**Conclusion** The patient profile and symptoms of COVID-19 are variable. SARS-CoV-2 continues to spread and is a major public health concern. The use of innovative telemonitoring solutions could improve the ambulatory follow-up of patients with COVID-19, while limiting travel and the risk of contamination. This model could be easily transposed to other countries or other contexts.

---

Keywords : COVID-19, primary care, risk factors, symptoms.

