

Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 19 Septembre 2024

Par Linn ZWEIACKER

Évaluation par groupes d'âge des patients testés positifs à la PCR COVID-19 initialement non-hospitalisés en Haute-Vienne à deux ans de l'infection

Thèse dirigée par Dr Karen RUDELLE

Examineurs :

Mme Nathalie DUMOITIER, PU-MG

M. Kim LY, PU

M. Jean-François FAUCHER, PU

Mme Karen RUDELLE, MCU-MG

M. Hervé NOÏNSKI, MSU

Présidente

1^{er} assesseur

2^e assesseur

3^e assesseur/Directrice de Thèse

Membre Invité



Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 septembre 2024

Par Linn ZWEIACKER

Évaluation par groupes d'âge des patients testés positifs à la PCR COVID-19 initialement non-hospitalisés en Haute-Vienne à deux ans de l'infection

Thèse dirigée par Dr Karen RUDELLE

Examineurs :

Mme Nathalie DUMOITIER, PU-MG

M. Kim LY, PU

M. Jean-François FAUCHER, PU

Mme Karen RUDELLE, MCU-MG

M. Hervé NOÏNSKI, MSU

Présidente

1^{er} assesseur

2^e assesseur

3^e assesseur/Directrice de Thèse

Membre Invité



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

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

MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
YERA Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

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
VANDROUX David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
GEYL Sophie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale	SCIENCES INFIRMIERES
-----------------------	----------------------

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BAUDOT Pierre-Jean (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2023 au 31-08-2024

LACROIX Philippe du 01-09-2024 au 31-08-2026

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2024

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2023 au 31-08-2024

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2023 au 31.08.2025

VIROT Patrice du 01-09-2023 au 31-08-2024

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
BOYER Claire	NEUROLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
CUSSINET Lucie	ORL
FERRERO Pierre-Alexandre	CHIRURGIE GENERALE
FRAY Camille	PEDIATRIE
GRIFFEUILLE Pauline	IPR
HERAULT Etienne	PARASITOLOGIE
JADEAU Cassandra	HEMATOLOGIE BIOLOGIE
KHAYATI Yasmine	HEMATOLOGIE
LAIDET Clémence	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
PERANI Alexandre	GENETIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ANNERAUD Alicia	HEPATOLOGIE GASTROENTEROLOGIE
AUBOIROUX Marie	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERENGER Adeline	PEDIATRIE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOUTALEB Amine Mamoun	CARDIOLOGIE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CAILLARD Pauline	NEPHROLOGIE
CATANASE Alexandre	PEDOPSYCHIATRIE
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
DELPY Teddy	NEUROLOGIE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GADON Emma	RHUMATOLOGIE
GEROME Raphaël	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
GOURGUE Maxime	CHIRURGIE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
LOPEZ Jean-Guillaume	MEDECINE INTERNE
MACIA Antoine	CARDIOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

ROCHER Maxime

OPHTALMOLOGIE

TALLIER Maïa

GERIATRIE

TRAN Gia Van

NEUROCHIRURGIE

VERNIER Thibault

NUTRITION

Chefs de Clinique – Médecine Générale

HERAULT Kévin

CITERNE Julien

VANDOOREN Maïté

Praticiens Hospitaliers Universitaires

DARBAS Tiffany

ONCOLOGIE MEDICALE

HARDY Jérémie

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

LAFON Thomas

MEDECINE D'URGENCE

Mama, là où tu es maintenant, j'ose croire que tu comprends toutes les langues.
Sans toi, je ne serais certainement pas la personne que je suis aujourd'hui.
Aucun mot ne te rendra justice et les mots du monde entier ne suffiront jamais pour
faire comprendre à E et L ce qu'ils ont perdu sans même le savoir.
Tu aurais été leur joie, et eux la tienne.
Et pour trouver un lien avec cette thèse :
L'aimant social que tu étais, je me console du fait que tu n'as pas du vivre tes
moments les plus fragiles lors d'un confinement où personne n'aurait accepté de te
rendre visite par peur de te contaminer. Non, pour ça (et uniquement pour ça), tu es
partie au bon moment.
À la fin, tout est simple : je t'aime.

Remerciements

Aux membres du jury

À ma présidente de jury,

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

Vous me faites l'honneur d'assurer la présidence de cette soutenance de thèse. Vous m'avez également fait l'honneur d'un accompagnement sur mesure lors de ces années d'internat et d'une bienveillance particulière concernant mes souhaits d'effectuer mes stages en Creuse. Je vous remercie pour nos échanges constructifs avant les choix des stages et de partager mon enthousiasme pour le développement de ce beau département. Je tiens à vous adresser mes remerciements sincères de dédier autant de temps et d'effort pour les internes de médecine générale et de leur créer un cursus si enrichissant.

À mon juge,

Monsieur le Professeur Kim LY
Professeur des Universités
Spécialiste de Médecine Interne

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre gentillesse transparait au travers de vos Emails tout au long de cette étude. Merci de m'avoir permis d'y participer. Je vous témoigne toute ma gratitude et mon profond respect.

À mon juge,

Monsieur le Professeur Jean-François FAUCHER
Professeur des Universités
Chef de Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury et de juger mon travail. Merci pour vos retours rapides lors de nos brefs échanges et pour votre implication dans cette étude. Veuillez accepter toute ma reconnaissance et ma gratitude.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Karen RUDELLE
Maître de conférences des Universités du
Département Universitaire de Médecine Générale

C'était un plaisir de faire un peu plus votre connaissance grâce à ce travail de thèse. Quand je repenserai à ce moment, je me souviendrai de votre soutien, de votre grande disponibilité, du contact facile, des encouragements quand ils étaient nécessaires et de vos retours constructifs avec des conseils si précieux. Vous êtes, pour moi, une source d'inspiration et je vous tire mon chapeau devant les multiples casquettes que vous portez dans votre vie professionnelle et personnelle. Un grand MERCI - même si ce petit mot ne sera jamais à la hauteur de l'effort que vous avez éprouvé pour finir ce travail avec moi.

A mon maître de stage,

Monsieur le Docteur Hervé NOÏNSKI,
Docteur en Médecine Générale
Ami

Hervé et Blandine, je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir ouvert les portes du cabinet et de votre maison lors de mon 1^{er} stage en Creuse. Hervé, tu étais un tuteur exceptionnel jusqu'au bout de cet internat (et nous savons tous que c'était par conviction profonde de finir ton travail et non par devoir), mais, même plus important, tu es une belle personne. Vous vous êtes bien trouvés avec Blandine, car ceci va de même pour elle. J'ai appris tellement de choses à vos côtés (dans des domaines bien différents, car l'un m'a enthousiasmé davantage pour les patients et l'autre pour la couture) et j'espère continuer à faire pareil dans le futur, même à distance. Merci pour tous vos conseils, fiables et justes, et d'avoir fait autant de route pour me soutenir à ce moment si important pour mon avenir.

Le temps partagé avec vous est toujours enrichissant, simple et valorisant. Profitez de votre petit nid douillet au bord de la mer, vous méritez tout le bonheur du monde !

Un remerciement particulier à *Madame Stéphanie Dumonteil*, attaché de recherches, pour ta patience, tes explications, tes réponses rapides, ton savoir-faire et j'en passe... Sans toi, cette thèse n'aurait pas vu le jour !

A mes co-thésardes, *Cyrielle, Robin et Angélique*, le destin nous a lié pour la bonne cause. Merci pour votre travail, les filles ! Ce fût un plaisir.

Merci également *aux patients* qui se sont portés volontaires pour participer à cette étude. Venez consulter en Creuse, je vous garde une petite place.

A ceux qui m'ont vu éclore pendant mon parcours de l'internat

A mes maîtres de stage du 1^{er} semestre qui ont transformé ce petit poussin en poulette, *le Dr Noïnski, le Dr Damaschin et le Dr Tardieu*. Merci pour cette expérience si formative et enrichissante. Merci de m'avoir permis de trouver mes premiers repères dans le système de santé français. *Dana*, tu es une chouette personne et un excellent médecin. Je ne sais pas où tu trouves le temps et le courage de t'occuper de tes patients, de ta famille et de tes internes. Tes journées doivent certainement comprendre plus que 24 heures. La Creuse (et ses habitants) sont chanceux de t'avoir.

A l'équipe des Urgences du CH de Guéret, vous avez fait en sorte que cette poulette découvre ses ailes, et ses jambes ;) . Merci de m'avoir initié à la médecine d'urgence et de m'avoir si bien encadrée. Merci particulièrement aux *Dr Roy et au Dr Verguet* pour votre accueil. A mes co-internes *Lélien et Diana* pour ce beau travail d'équipe, merci pour les moments partagés ensemble !

A l'équipe de pneumologie à Ste Feyre d'avoir permis à ce jeune poulet de respirer plus de confiance. *Dr Clavel, Dr Slaouti et Dr Wendling*, je suis extrêmement reconnaissante de votre accueil, de votre bienveillance et de votre envie d'enseigner. *Alice & Thomas*, merci de m'avoir appris autant de choses. Vous m'avez poussé à me dépasser et d'oser à prendre plus de décisions. Vous êtes géniaux. Si je pouvais être un 10^e des médecins que vous êtes, je m'endormirai contente le soir. (D'ailleurs, *Alice*, comment font les poules en anglais ;) j'aurais tellement voulu voir la tête de ton patient en allérgero...)

Merci à mes co-internes *Anne-Laure et Lina*, j'ai bien aimé de travailler à vos côtés !

passons des super moments ensemble. Pour le dire avec les mots d'un certain chef d'œuvre que tu aimes, Papa : „Wir sind schon eine krasse Herde.“

Papa, toi, qui m'avait conseillé de ne pas faire des études de médecine... je crois que c'est raté ♡ !
Merci de m'avoir épaulé tout de même.

A Hélène et Gilles, merci de votre soutien infaillible. Vous êtes un exemple de stabilité et de savoir-vivre. La famille est ce qui est le plus précieux pour vous, merci de m'avoir accueilli dans la vôtre les bras ouverts. L'internat et la thèse avec deux enfants en bas-âge n'auraient pas été réalisable sans votre aide. E et L ont tellement de chance d'avoir des grands-parents comme vous. Je vous souhaite de continuer à tisser ce lien avec eux et je nous souhaite tous encore plein de temps de qualité ensemble.

A Mon Frère Noël, d'avoir un frère comme toi vaut plus que l'or. Tu as toujours été là pour moi, dans le meilleur et dans le pire. Mon grand regret, c'est de ne pas vivre plus proche de toi. Tes vacances régulières ici sont la joie d'E et de L, et bien-évidemment la mienne. Merci de te rendre toujours disponible quand on vient en Allemagne pour optimiser le peu de temps que nous avons ensemble. Je sais que tu as tellement voulu venir aujourd'hui, mais tu as de grandes choses de prévu : Zeig's ihnen, Tiger !

A mes grands-mères, vous me manquez tellement. J'espère pouvoir passer plus de temps avec vous prochainement. La distance est un voleur, surtout quand on ne peut plus faire des heures et des heures de trajet. Pendant toute ma vie, j'ai adoré nos après-midis ensemble, mes séjours chez vous, nos parties de jeux ou de pâtisserie ! Vous avez tellement de mérite dans ce que je suis devenue ! J'espère juste que le résultat de mon travail vous rend fières.

A mes neveux et ma nièce, vous êtes une immense source de joie pour nous. Restez comme vous êtes, le futur vous appartient !

A Lara et Kevin – merci d'être famille, mais aussi amis. Les moments avec vous font partie de mes plus beaux souvenirs. C'est merveilleux d'avoir des enfants du même âge. J'ai tellement hâte de repartir à l'aventure avec vous. Je compte les jours jusqu'à ce qu'on compte les éléphants !

A mes filleules Pia, Lyorah et Karla, quel privilège de pouvoir vous accompagner ! Vous êtes des rayons de soleil et j'espère que la vie vous traitera toujours comme les reines que vous êtes.

A mes marraines, Anne et Antje, merci de toujours m'accompagner et d'avoir autant de choses et de projets à partager. Le terme « Patenoma » vous est dédié, est, ma foi, c'est bien mérité !

A Helmut et Moni, merci d'avoir fait autant de route pour me soutenir. Je suis très contente de vous savoir avec nous.

A mes beaux-frères et belles-sœurs, merci pour tout.

À mon oncle Uwe et mes grands-pères, vous me manquez et je penserai toujours à tout ce bonheur que nous avons (ou que nous aurions) vécu ensemble. C'est toujours trop tôt.

A mes amis

Les pages me manquent pour parler de vous tous individuellement, mais vous vous reconnaitrez. Merci pour tout votre amour, votre soutien et les bons moments passés ensemble durant toutes ses années. Mais il y en a entre vous qui m'ont accompagné particulièrement pendant ces dernières années d'étude :

A mes Mädels, merci d'être toujours présentes d'une façon ou d'une autre, loin ou près, pour des moments de joie ou de grande tristesse. Le fait d'avoir été si bien entourée est franchement ce qui m'a sauvé après le décès de ma mère. Je ne vous en serai jamais assez reconnaissante.

Charlotte&Michi, merci de faire l'honneur de me soutenir à ma soutenance. Vos encouragements sont précieux et vos conseils sont toujours délivrés avec finesse. On vous apprécie énormément.

Kerstin&Hendrik, dans quelle aventure vous vous êtes embarqué ! De l'école primaire jusqu'à la maison de retraite, au calme, au bord d'un lac pour pêcher – Les scénarios sont facile à imaginer à nous 4 (+3) !

Lotta, Anne (+die Kärshboys), Theresa, Lea, Karlien & Franni, merci pour tout.

A mes autres amis de Cologne, *Julia, Marcel, Matze&Jenny, Mélanie, Stephanie, Yannick&Carina, Eike, Katarina, Jens, Zara&David, Sonja, Melissa, JaSi*, que du bonheur avec vous.

A tous mes amies d'Aix-la-Chapelle, *Stéphanie, Xhina, Alena S, Alena N, Sonja, Eva, Tini, Julia, Mira, Luisa, Judit, Barbara, Nina, Nadine, Annette, Hilla, Saskia* : Merci pour ces 6 ans d'études de médecine ensemble. Sans vous, je ne serai pas ici.

A mes amis en Creuse, *Marion&Marc&Sam, Séb&Marianne&Anna&Gabriel, Nathalie&François, Caro&Flo&Augustin&Mathilde, Emilie&Mickael&Clémence, Mélina&Nathan&Sohan*, je suis très heureuse que nos chemins se soient croisés !

A mes voisins, France et Pierre, merci de m'avoir harcelé depuis un an pour que j'avance ce travail, vous avez eu bien raison ! Merci pour votre soutien et votre grand travail de relecture, je sais que vous appréciez énormément ce sujet.

A mon grand regret, la COVID et la distance ne m'ont pas permise de me créer un grand réseau lors de mon internat, mais les deux amies que je me suis trouvée sont des vraies pépites :

A Manon, tu m'as filé ton numéro juste après les ECNi. Tu connaissais tout à Limoges, et je ne connaissais rien. Je ne croyais pas te revoir mais te voilà dans ma promo en médecine générale ! Qui a fait mon 1^{er} choix de stage à ma place ? C'est toi ! Qui a eu un copain en Creuse en premier ? C'est toi ! Qui est autant au taquet pour tout en lien avec la méd gé qu'elle est drôle, loyale et empathique ? C'est moi ! Je rigole. C'est toi, bien sûr. Mon indispensable amie de l'internat. Ben, tu connais encore tout et, grâce à toi, je connais un peu plus maintenant. Merci d'être là.

Et à mon Agnese, le coup de foudre de l'amitié ! Où étais-tu ces premières 29 ans de ma vie ? Certainement au bord de la mère en train de manger de la vrai carbonara (sans crème ! Aie, ne me tape pas...), je ne peux pas t'en vouloir. Tu nous apporte le meilleur vent de la méditerranée tout en étant plus germanique que moi. Ta joie de vivre est contagieuse, ton humeur et ta résilience sont au-delà de l'imaginable. Non seulement j'éprouve une énorme fierté pour tout ce que tu as accompli et surmonté ce dernier temps, mais je suis tout simplement épatée comment tu as su te lancer dans ton travail de médecin libéral sans ta famille proche de toi. Je suis sûre que c'est ta petite étoile bien à toi qui te soutient et qui te donne de la force. Il nous manque aussi. Pour nous 4, tu fais partie de notre troupeau, notre famille des personnes non lié de sang, mais de cœur. Reste comme tu es (et ramène-nous de la quiche bientôt, hein... où tu veux, quand tu veux, nous ne sommes pas difficiles tant que nous sommes ensemble) !

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

ACE-2	= Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ADL	= activités de la vie courante, anglais : <i>Activities of Daily Living</i>
ARN(m)	= Acide ribonucléique (messenger)
ARS	= Agence Régional de Santé
CARE	= Enquête « Capacités, Aides et REsources des seniors »
CHU	= Centre Hospitalier Universitaire
COCOA	= Cohorte COVID-19 Ambulatoire
COVID	= maladie COVID-19
COVID-19	= Corona Virus Disease 2019 (maladie provoquée par SARS-CoV-2)
CoViNet	= WHO Coronavirus Network
CPAM	= Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CROM	= Conseil Régional de l'Ordre des Médecins
CRF	= questionnaire, anglais : <i>Case Report Form</i>
CDOM	= Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins
CoV	= Coronavirus
CSG	= Coronaviridae Study Group
DREES	= Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
DSM-5	= <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 5 ^e édition
EDC	= épisode dépressif caractérisé
EHPAD	= Établissement d'Hébergement pour personnes âgées dépendantes
EVIDENCE	= Evaluation à DistancE des patients COVID non-hospitalisEs
FSS	= échelle de sévérité de la fatigue, anglais : <i>Fatigue Severity Scale</i>
GERICO	= cohorte « GERIatrique atteint du COvid19 »
HADS	= Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression, anglais : <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAS	= Haute Autorité de Santé
IADL	= activités instrumentales de la vie courante, anglais : <i>Instrumental Activities of Daily Living</i>)
ICTV	= International Committee on Taxonomy of Viruses
IMC	= Indice de Masse Corporelle
ISI	= Index de Sévérité de l'Insomnie, anglais : <i>Insomnia Severity Index</i>
INSEE	= Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM	= Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

MERS-CoV	= Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MeSH	= Thésaurus Medical Subject Headings
OMS	= Organisation Mondiale de la Santé (= WHO = World Health Organisation)
ORL	= Otorhinolaryngologie
(RT-)PCR	= (<i>Reverse transcription</i>) <i>polymerase chain reaction</i> , technique de laboratoire permettant d'amplifier en grande quantité un fragment d'ADN et de détecter la présence d'un agent infectieux ou de mesurer une charge virale
SARS-CoV	= Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	= Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
s.d.	= écart-type, anglais : <i>standard deviation</i>
Score 19	= enquête « Parcours de santé Covid-19 et taux de reproduction » (ARS,SPF)
SPF	= Santé Publique France
TVP	= Thrombose veineuse profonde
UE	= Union Européenne
USPPI	= Urgence de Santé Publique de Portée Internationale
VOC	= variant préoccupant de SARS-CoV-2, anglais : <i>variant of concern</i>
VOI	= variant de SARS-CoV-2, anglais : <i>variant of interest</i>
VUM	= variants en cours d'investigation, anglais : <i>variant under monitoring</i>

Table des matières

Avant-propos	25
I. Généralités	27
I.1. Le SARS-CoV-2	27
I.1.1. Origine du virus	27
I.1.2. Taxonomie des coronavirus humains et la place de SARS-CoV-2.....	28
I.1.3. Microbiologie du SARS-CoV-2	29
I.2. La COVID-19	32
I.2.1. Diagnostique et dépistage COVID-19	32
I.2.2. Mode de transmission et contagiosité	33
I.2.3. L'évolution des cas positifs.....	34
I.2.4. Vaccination.....	35
I.2.5. Symptômes aigus	38
I.2.6. La maladie post-COVID.....	38
I.2.7. Les symptômes évalués dans l'étude EVIDENCE	39
I.3. Âge	42
I.3.1. Définitions	42
I.3.2. L'impact de la COVID-19 selon l'âge.....	44
II. Matériels et Méthodes	45
II.1. Objectifs de l'étude.....	45
II.1.1. Objectif principal	45
II.1.2. Objectifs secondaires	45
II.2. Méthode	46
II.2.1. Type d'étude	46
II.2.2. Cadre réglementaire	46
II.2.3. Critères d'inclusion.....	46
II.2.4. Critères de non-inclusion	46
II.2.5. Critères de sélection des patients	46
II.2.6. Recueil de données	47
II.2.7. Déroulement de l'étude	47
II.3. Analyses statistiques.....	50
III. Résultats	51
III.1. Population d'étude	51
III.1.1. Inclusion	51
III.1.2. Caractéristiques de la population d'étude	51
III.1.3. Caractéristiques des groupes d'âge extraits des données de l'étude	52
III.2. Réponses à l'objectif principal	53
III.2.1. Symptômes et évolution des symptômes	53
III.3. Réponses aux objectifs secondaires	56
III.3.1. Phlébites/Thromboses veineuses profondes (TVP) et douleurs aux mollets	56
III.3.2. Dyspnée.....	56
III.3.3. L'évaluation selon les échelles et scores validées	57
III.3.4. Chutes	59
III.3.5. Recours aux soins	59
III.3.6. Lien entre le recours aux soins et le délai de retour à l'état habituel.....	61

III.3.7. Perception de l'état post-COVID à 2 ans d'infection	61
IV. Discussion	62
IV.1. Forces et limites de l'étude	62
IV.1.1. Forces et justifications de l'étude	62
IV.1.2. Limites de l'étude.....	63
IV.2. Cohérence externe	66
IV.2.1. Les caractéristiques de la population d'étude	66
IV.2.2. Objectif principal : les symptômes selon l'âge.....	67
IV.2.3. Objectifs secondaires	69
IV.3. Rôle du Médecin Traitant	73
IV.4. Perspectives.....	73
V. Conclusion	74
Références bibliographiques	75
Annexes	86
Annexe 1. Questionnaire Patient.....	87
Annexe 2. Comité de protection des personnes Îles de France I.....	93
Annexe 3. Détails des changements de symptômes par groupes d'âge entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude	96
Annexe 4. Association entre le délai de retour à la normale et le nombre de recours aux soins.....	98
Serment d'Hippocrate	99

Table des illustrations

Figure 1 : Exemples de zoonoses.....	27
Figure 2 : La Structure du SARS-CoV-2.....	29
Figure 3: Schéma de l'infection de la cellule par le SARS-CoV-2.....	30
Figure 4 : Variants du SARS-CoV-2 en Nouvelle-Aquitaine, frise chronologique.....	31
Figure 5: Charge virale au cours de l'infection à SARS-CoV-2.....	33
Figure 6 : Incidence sur 100000 habitants lors des vagues COVID-19.....	35
Figure 7 : Taux de vaccination selon l'âge en juin 2023 (France)	37
Figure 8 : Lieux de vaccination de 2021-2023 en France.....	37
Figure 9 : Schéma de 2 individus dans le temps - l'âge chronologique correspond à différents âges et états biologiques.....	43
Figure 10 : Diagramme de flux du déroulement de l'étude	47
Figure 11 : Diagramme de flux de l'inclusion des patients dans l'étude EVIDENCE	51
Figure 12 : Boxplots sur l'échelle de ressenti global (A) et HADS-dépression (B) selon les différents groupes d'âge.....	57
Figure 13 : Analyse de survie sur le délai de retour à la normale entre les groupes d'âges....	58
Figure 14 : Boxplot sur les nombres d'hospitalisations et de consultations selon les différents groupes d'âge	60
Figure 15 : Verbatims du questionnaire patient avec analyse des similitudes par groupe d'âge sur « comment vous sentez-vous ? »	61

Table des tableaux

Tableau 1 : Taxonomie des SARS-CoV1/2.....	28
Tableau 2 : Les 7 CoV humains	28
Tableau 3 : Suivi actuel des VUM, VOI et VOC en France.....	31
Tableau 4 : Données démographiques de la population d'étude globale et des trois groupes d'âges	52
Tableau 5 : Poids et IMC des inclusions avant, pendant et à 2 ans de l'infection COVID-19 pour la population d'étude globale et par groupe d'âge.....	52
Tableau 6 : Tableau récapitulatif de l'évolution des symptômes de la COVID-19.....	53
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des symptômes de la COVID-19 par groupes d'âge	55
Tableau 8 : Récapitulatif des données concernant les douleurs des mollets, les phlébites et TVP et concernant l'essoufflement au moment de l'inclusion par groupe d'âge.....	56
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des résultats des scores validées et de l'état global par groupe d'âge au moment de l'inclusion dans l'étude.....	59
Tableau 10 : Récapitulatif des données concernant les recours aux soins et chutes globaux et par groupe d'âge	60
Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques de la population d'étude avec les données de Haute-Vienne et de la France métropolitaine	66

Avant-propos

« Le Covid ne s'intéresse guère à nous, à notre âge, à notre sexe, à notre nationalité ou à nos préférences. Pour le virus, l'humanité entière se partage en trois groupes :
les Susceptibles, c'est-à-dire tous ceux qu'il pourrait encore contaminer ;
les Infectés, c'est-à-dire ceux qu'il a déjà contaminés ;
et les Rejetés, ceux qu'il ne peut plus contaminer. »

s'exclame le scientifique et écrivain italien Paolo Giordano dans son livre *Contagions* de 2020 en début d'une pandémie virale sans précédents dans nos générations. L'origine s'avère être un coronavirus et la maladie qu'il occasionne sera rapidement connue comme COVID-19 (**CO**rona **VI**rus **D**isease 2019).

En effet, ce virus initialement découvert à Wuhan (République populaire de Chine) en décembre 2019 (1) ne « s'intéresse pas à nous », les êtres humains, mais contamine sans pitié ni compassion. L'humanité, au contraire, est rapidement forcée à y prêter attention :

Depuis l'apparition des trois premiers cas avérés de ce nouveau virus sur le territoire français le 24 Janvier 2020 (2), la vie socio-économique et sanitaire française (et mondiale) est largement impactée (3–5). C'est ce même jour que l'institut Pasteur français réalise l'isolement du virus et ainsi le premier séquençage d'Europe pour ensuite développer les premiers tests diagnostiques RT-PCR et sérologiques. (3,6)

Une semaine plus tard, le 30 Janvier 2020, l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) prononce la COVID-19 comme Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI). Le 11 Mars 2020, elle déclare la pandémie au moment où la contagion compte 100.000 cas avérés au niveau mondial.(1,6)

Le Limousin semble longtemps exempt de l'arrivée du virus sur son territoire : Bien que la réalisation de tests RT-PCR devienne possible pour les premiers patients au CHU de Limoges fin février 2020 (3,7), le 1^{er} cas n'est diagnostiqué que le 7 Mars 2020 (8).

La situation dégénère ensuite rapidement : Le virus se propage sans frein et la France entière est confinée à partir du 17 Mars 2020 pour ralentir sa diffusion. L'état d'urgence sanitaire est déclaré en France par la loi du 23 Mars 2020. (2)

Situation inédite, ce 1^{er} confinement du 17 Mars au 11 Mai 2020 impose une fermeture des frontières extérieures à l'UE et des commerces dits « non essentiel ». Avec ses restrictions de déplacements hors domicile à partir de cette date et l'instauration ubiquitaire des gestes barrières (notamment la distanciation, le couvre-feu et le port du masque obligatoire quasiment partout en dehors du domicile à partir de juillet 2020), les mesures pourraient faire penser aux quarantaines de pestes au 18^e siècle – si jamais les gens de l'époque étaient encore vivants pour raconter leurs vécus. (3,4,9)

Plusieurs types de vaccins sont mis sur le marché courant décembre 2020 et la vaccination en France débute le 26 Décembre 2020. Dans le mois qui suit, plus d'un million d'injections sont réalisées en France dont environ 118.000 en Nouvelle-Aquitaine. La campagne de vaccination priorise initialement les personnes dites à risque de formes graves, notamment les personnes âgées et les personnes atteintes de comorbidités, ainsi que les soignants. (10)

La vaccination devient la condition la plus commode pour l'obtention d'un passe vaccinal implémenté par décret le 7 Juin 2021. Il peut remplacer le Pass Sanitaire en place depuis le 24 Janvier 2021 et est désormais le seul pass qui permet la participation aux événements socioculturels. Ce pass signifie pour ses propriétaires un certain retour à la normalité. (11–14)

A ce 1^{er} confinement s'ensuivent, malgré tous ces efforts, deux autres périodes de confinement en 2020 et 2021 ainsi que des phases de déconfinement progressif et de couvre-feu jusqu'au 21 Juin 2021. (3)

Ce n'est qu'un an plus tard, le 16 Mai 2022, que la France décide de mettre fin à l'obligation de port du masque dans le transport publique(15) et il faudra encore un an de plus pour que l'OMS se sente en capacité de déclarer la fin de l'USPPI le 5 Mai 2023 sans révoquer le statut de pandémie jusqu'à ce jour. (1)

C'est dans ce contexte de la COVID-19 que je débute mon internat de médecine générale : C'est une situation tout à fait exceptionnelle !

Je me souviendrai pour toujours des 1^{ères} semaines d'incertitude avec des diffusions rapprochées de circulaires de la part du CROM et des CDOM pour les nouvelles recommandations, ...

... de la peur palpable de certains patients et collègues,

... des salles d'attente soit trop pleines soit complètement vides,

... des locaux des urgences séparés en salle d'urgence et en salle COVID-19 avec des « habits d'astronautes » pour soigner les malades,

... d'avoir remis en route notre vieille télé, au placard depuis des années, pour pouvoir suivre les discours du président Macron et d'apprendre si et sous quelles conditions je pourrais prendre ma voiture pour aller travailler le lendemain,

... de ne jamais savoir si ma grossesse allait m'empêcher temporairement d'exercer, par précaution de l'inconnu, le travail que j'aime tant.

Et beaucoup plus !

Une chose me semblait déjà palpable et a été ensuite soutenue par des publications :

Le médecin généraliste est le 1^{er} interlocuteur de santé des patients pendant toute la durée de la pandémie et il l'est encore à ce jour. (16–20)

Quand j'apprends la possibilité de participer à l'étude EVIDENCE, c'est exactement cela : une évidence pour moi.

EVIDENCE, dans ce cas, c'est l'acronyme de « **E**valuation à **D**istance des patients **C**oVID non-hospitalis**E**s ». L'étude a été créée pour évaluer les symptômes engendrés par le SARS-CoV-2 ainsi que les recours aux soins des patients majeurs en Nouvelle-Aquitaine ayant initialement bénéficié d'une prise en charge ambulatoire à 2 ans de leur PCR COVID-19 positive. Ces RT-PCR ont été réalisés entre mars et mai 2020 – à un moment où les tests COVID étaient encore restreints en nombre et uniquement réalisés au CHU de Limoges et où aucun vaccin n'était encore disponible. Selon la définition de Paolo Giordano au début de cette introduction, les patients participants à l'étude EVIDENCE faisaient sans aucun doute tous partie du groupe des « Susceptibles » - aucune immunisation partielle n'est probable d'avoir eu lieu avant leurs PCR respectives.

Les auto-questionnaires de l'étude EVIDENCE contiennent des questions par rapport aux symptômes au moment de la PCR et au moment de l'étude environ deux ans après. Mais ils proposent également plusieurs échelles validées et retracent le recours aux soins en lien avec la COVID-19 pendant ces deux années.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer justement ces recours aux soins et les évènements indésirables pendant les 24 mois suivant l'infection et l'impact persistant de la COVID-19 à 24 mois de l'infection.

C'est le fait qu'il s'agit uniquement de patients non-hospitalisés et le souvenir du vécu presque surréaliste pendant le début de mon internat qui me pousse à déléguer les soins de mon nouveau-né de 5 semaines à mon mari et de proposer un projet de thèse :

A l'aide de et grâce à ma directrice de thèse, nous convenons que je puisse évaluer les différences de répercussions de la COVID-19 selon l'âge des patients dans l'étude EVIDENCE, une recherche complémentaire à l'objectif principal.

Et voilà, « La COVID ne s'intéresse pas à l'âge », mais moi, moi, je m'y suis bien intéressée dans ce travail.

I. Généralités

I.1. Le SARS-CoV-2

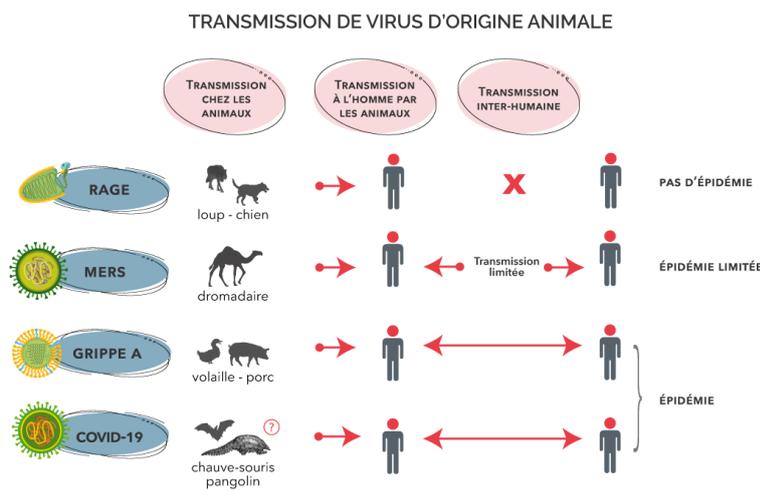
L'agent responsable de la COVID-19 s'avère être le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2).

L'OMS déclare la circulation d'un nouveau coronavirus le 9 Janvier 2020. Avant la confirmation de son appartenance au groupe des coronavirus type SARS en février 2020, il portait initialement le nom 2019-nCoV (nouveau coronavirus en 2019).(21–23)

I.1.1. Origine du virus

Comme son prédécesseur, le SARS-CoV-1 qui a causé environ 8500 infections et presque 800 morts au niveau mondial en 2002/2003, le SARS-CoV-2 ressort le plus probablement d'un réservoir animal. Selon cette hypothèse, il peut donc être classé comme zoonose. Les zoonoses regroupent toutes les maladies transmises des animaux vertébrés à l'être humain. Comme pour le SARS-CoV-1, le probable réservoir naturel de virus similaires au SARS-CoV-2 a été identifié auprès des chauves-souris. Malgré une similitude à 96% avec les génomes de coronavirus de chauves-souris de la province de Yunnan (Chine) (24,25), aucun d'entre eux ne présente le même site pour la protéase furine (cf. Chapitre I.1.3.) responsable pour la transmission efficace du virus. A ce jour, les communautés savantes doutent de la transmission directe de la chauve-souris à l'homme et essaient de retrouver un hôte intermédiaire autour du marché de Wuhan (probable origine géographique de la pandémie) qui aurait permis la mutation de ce site de furine. Les recherches étant encore en cours, l'espèce la plus discutée/susceptible d'être hôte intermédiaire est le pangolin. (22,26–30)

Le SARS-CoV-2 diffère de toutes les zoonoses connus concernant son réservoir naturel et son probable hôte intermédiaire y compris du SARS-CoV-1. (4,31,32)



© INRAE, Charlotte Mermier - Infographie Véronique Gavalda

Figure 1 : Exemples de zoonoses
© INRAE

Une autre hypothèse formule la possibilité que le SARS-CoV-2 aurait été introduit auprès des êtres humains après une fuite, volontaire ou pas, dans un laboratoire. Cette 2^e hypothèse n'est pas scientifiquement prouvée à ce jour.(22,26)

I.1.2. Taxonomie des coronavirus humains et la place de SARS-CoV-2

Suivant l'arbre de taxonomie proposé par la CSG (Coronaviridae Study Group) de l'ICTV (International Committée on Taxonomy of Viruses), les coronavirus (CoV) sont classés dans le domaine des *Riboviria*, l'ordre des *Nidovirales*, la famille des *Coronaviridae* et la sous-famille des *Coronavirinae*. (33)

Les *Coronavirinae* se classent ensuite en quatre genres comprenant les *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* et *Deltacoronavirus*. La 1^{ère} séquence de génome de SARS-CoV-2 a été publiée le 10 Janvier 2020 (24) et le virus a ensuite été classé en tant que *Betacoronavirus* du sous-genre *Sarbecovirus*. (23,34)

Tableau 1 : Taxonomie des SARS-CoV1/2
© CSG (2020)

Category	Coronaviruses	Humans	Divergence
Realm	<i>Riboviria</i>		●
Order	<i>Nidovirales</i>	Primates	●
Suborder	<i>Cornidovirineae</i>		●
Family	<i>Coronaviridae</i>	Hominidae	●
Subfamily	<i>Orthocoronavirinae</i>	Homininae	●
Genus	Betacoronavirus	<i>Homo</i>	●
Subgenus	<i>Sarbecovirus</i>		●
Species	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i>	<i>Homo sapiens</i>	●
Individuum	SARS-CoVUrban1, SARS-CoVGZ-02, Bat SARS CoVRI1/2004, Civet SARS CoV SZ3/2003, SARS-CoVPC4-227, SARSr-CoVBIKY72, SARS-CoV-2, Wuhan-Hu-1, SARSr-CoVRatG13, and so on.	Dmitri Ivanovsky, Martinus Beijerinck, Friedrich Loeffler, Barbara McCintock, Marie Curie, Albert Einstein, Rosalind Franklin, Hideki Yukawa, and so on.	●

Les CoV sont largement présents dans plus de 500 espèces de chiroptères (choues-souris et autres). Ils existent uniquement 7 CoV responsables d'infections chez l'homme, tous appartenant aux *Alpha-* et aux *Betacoronavirus*. (34)

Tableau 2 : Les 7 CoV humains
© Lefeuvre et al.

<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Betacoronavirus</i>
HCoV-229E (1966) HCoV-NL63 (2004)	Clade A HCoV-OC43 (1967) HCoV-HKU1 (2005)
	Clade B Sars-CoV (2003) Sars-CoV-2 (2019)
	Clade C Mers-CoV (2012)

HCoV : coronavirus humains ; *SARS* : severe acute respiratory syndrome ;
MERS : Middle East respiratory syndrome.

Une transmission *in vitro* est toutefois possible pour plus de 60 types de CoV. (25) Après le SARS-CoV en 2002 et le MERS-CoV en 2012 , le SARS-CoV-2 de 2019 est le 3^e CoV humain en 20 ans résultants en épidémies importants d'un syndrome respiratoire sévère.(23,25)

I.1.3. Microbiologie du SARS-CoV-2

Les CoV doivent leur nom à leur aspect morphologique :

Sous microscope électronique, les protéines de surfaces (protéines S, *spike*) de l'enveloppe virale sont disposées en forme de couronne solaire. La protéine S joue un rôle important dans la liaison du virus avec la cellule hôte (voir ci-dessous). (4,25,34)

Comme les autres CoV, le SARS-CoV-2 fait partie des virus à ARN monocaténaire positif. (23,34) Il a un génome d'environ 30000 nucléotides ce qui est très long pour un virus à ARN. (25) Son ARN génomique se trouve à proximité immédiate de la protéine N ce qui permet la formation de la nucléocapside (voir Figure 2).

Deux autres protéines jouent un rôle majeur dans la structure du SARS-CoV-2 : La glycoprotéine M qui constitue la plus grande partie de la membrane du virus et aide à stabiliser la nucléocapside ; ainsi que la protéine E, protéine d'enveloppe, qui aide, entre autres, à maintenir la forme sphérique du virus et qui joue un rôle dans la synthèse de vésicules virales et le bourgeonnement des virions. (34–36)

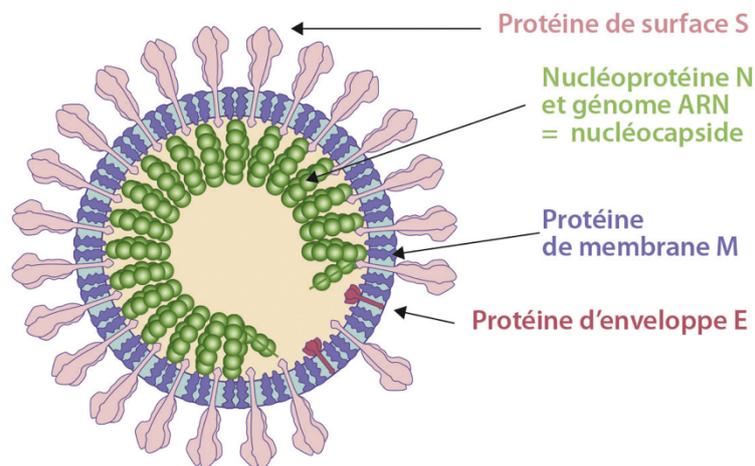


Figure 2 : La Structure du SARS-CoV-2
(34)

Pour initier le cycle viral et la fusion de la membrane de SARS-CoV-2 et celle de l'hôte (voir Figure 4), la sous-unité S1 de la protéine S doit permettre au virus la reconnaissance des récepteurs de surface de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) exprimés par les cellules de l'hôte.

L'ACE-2 est largement exprimé par les cellules épithéliales des voies aériennes inférieures et supérieures, mais se retrouve également sur la surface de cellules d'autres tissus, notamment au niveau rénal, cardiaque et hépatique. Il est cible non seulement pour la protéine S du SARS-CoV-2, mais également pour des traitements pharmaceutiques, par exemple les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans la prise en charge de l'hypertension.

Pour être active, la protéine S doit passer par deux clivages protéolytiques successifs catalysés par la furine et une autre protéine. (4,25,34,37)

La furine est une protéase ubiquitaire chez les vertébrés, mais son site de clivage sur le SARS-CoV-2 semble spécifique et conservé dans tous les isolats de SARS-CoV-2. Bien que d'autres sites de clivage de furine aient été répertoriés chez les CoV humains comme le MERS-CoV, le

site de clivage spécifique du SARS-CoV-2 n'a pas été identifié dans d'autres souches de *Coronaviridae* pour l'instant (voir Chapitre I.1.1. Origine du Virus).

Dans des tests *in vitro*, ce site semble instable au changement d'espèce ce qui favoriserait la propagation chez l'homme. De même, la perte du site de clivage de furine du SARS-CoV-2 abaisse l'infectiosité. (25,38)

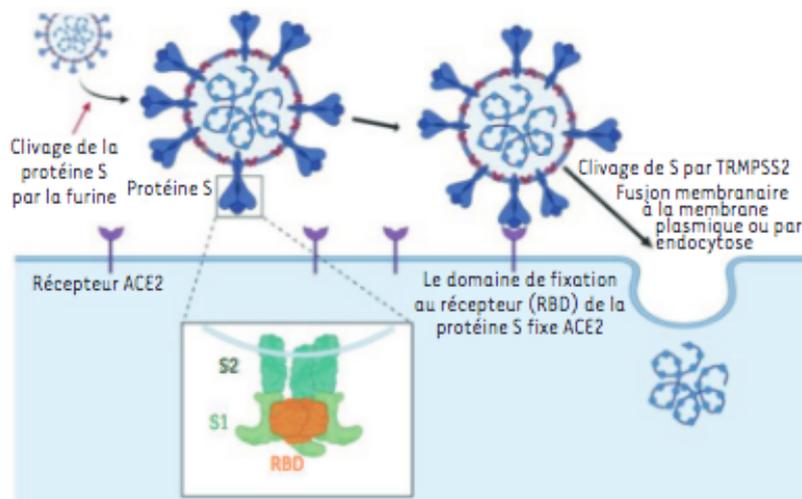


Figure 3: Schéma de l'infection de la cellule par le SARS-CoV-2
© Sallard et al.

La grande taille génomique, l'interchangeabilité de certaines sous-régions génomiques et la présence d'une polymérase capable de sauts des brins lors de la synthèse d'ARN semble expliquer la tendance aux recombinaisons et mutations des CoV. (24,25)

I.1.3.1. Variants du SARS-CoV-2

L'évolution naturel du SARS-CoV-2 apporte avec lui de nombreuses mutations. Ces mutations portent le nom de « variants ». Depuis l'apparition du SARS-CoV-2, l'OMS surveille les variants et en classe certains en tant que « Variants en cours d'investigation » (*variant under monitoring*, VUM). À partir des VUM ressortent deux catégories importantes de variants : Les « Variants à suivre » (*variants of interest*, VOI) ou les « Variants préoccupants » (*variants of concern*, VOC). Les VOI sont caractérisés par des modifications génétiques du SARS-CoV-2 et montrent au moins un potentiel avantage de croissance (comparé à d'autres variants) associé à une augmentation du nombre de cas ou un autre risque accru pour la société. Les VOC répondent aux critères des VOI et présentent également au moins une des caractéristiques suivantes :

- Sévérité accrue
- Diminution importante de l'efficacité des vaccins en ce qui concerne les formes sévères de COVID-19
- Risque de surmenage des structures de soins

Depuis le mois de mai 2021, l'OMS accorde des dénominations simples aux VOC, souvent en forme de lettres grecques. Les VOI gardent leurs noms scientifiques de nomenclature à base de lettres et chiffres.

A ce jour, 5 variants préoccupants ont été identifiés : Alpha, Beta, Gamma, Delta et Omicron.

Selon le site InfoCovidFrance (de Santé Publique France (SPF)), la souche sauvage de Wuhan circulait en début de pandémie, le variant Alpha a vu son apogée de mars à juin 2021, remplacé par le variant Delta de juillet à décembre 2021. Depuis janvier 2022, le variant Omicron circule, actuellement en forme de sous-lignages non préoccupants. Les émergences des différents variants varie peu entre la Nouvelle-Aquitaine et la France hexagonale. (2,39–43)

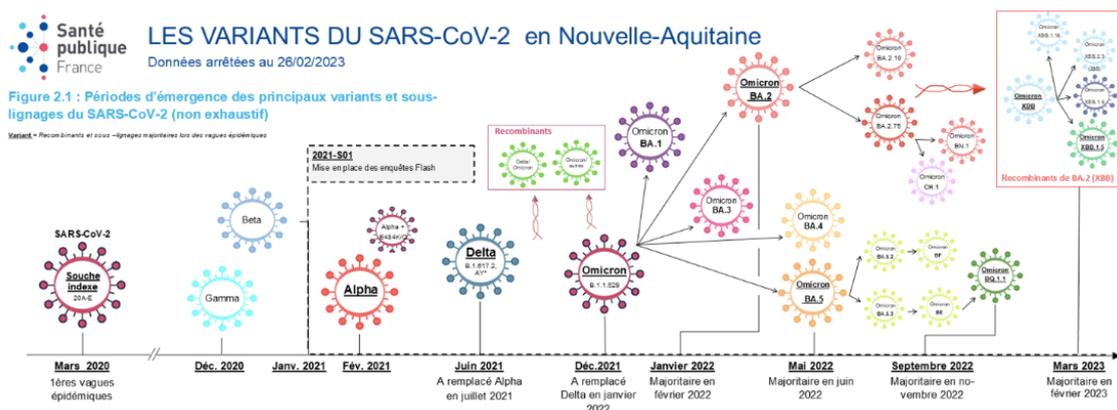


Figure 4 : Variants du SARS-CoV-2 en Nouvelle-Aquitaine, frise chronologique © Santé Publique France

Au 13 Mai 2024, les 5 VOC sont tous considérés comme VOC non-circulants sans apparition de nouveaux VOC récents (voir tableau 3). Depuis 2024, l'OMS a mis en place la structure CoViNet pour le suivi et la détection rapide de nouveaux variants. (40,41)

Tableau 3 : Suivi actuel des VUM, VOI et VOC en France © Enquête Flash (SPF)

Tableau de classement des variants du SARS-CoV-2 en France entière (hexagone et DROM), 05/08/24

Variants préoccupants (VOC)	Variants à suivre (VOI)	Variants en cours d'évaluation (VUM)
	JN.1 (24A-24B) ¹ 21%	JN.1.7 (24A) < 1%
		JN.1.18 (24A) 1%
		KP.2 (24B) 20%
		KP.3.1.1 (24B-24C) 31%
		LB.1 (24A) 2%

I.2. La COVID-19

Comme écrit dans l'avant-propos de cette thèse, la maladie causée par le SARS-CoV-2 (voir Chapitre I.1.) est la COVID-19. Ce nom a été annoncé par l'OMS le 11 Février 2020. (44)

I.2.1. Diagnostique et dépistage COVID-19

Ils existent à ce jour 4 moyens principaux pour différencier la COVID-19 d'une autre infection respiratoire (45,46):

- Les tests virologiques
- Les tests antigéniques
- La sérologie
- L'imagerie

Les **tests virologiques et antigéniques** sont principalement réalisés à l'aide de prélèvements nasopharyngés (39,45) :

Les tests virologiques repèrent le matériel génétique du virus dans ce prélèvement en amplifiant des fragments du génome viral par *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR). Ils sont analysés au laboratoire. Le virus est généralement détectable environ trois jours avant et jusqu'à 10j après le début des symptômes (voir Figure 5).

Les tests antigéniques, ou tests rapides, détectent une des protéines du virus (souvent la protéine N). Ils sont facile d'utilisation, peu couteux et leur réalisation était largement répandu aux seins des pharmacies ou même comme auto-prélèvement au domicile. Les résultats sont disponibles en quelques minutes. Ils sont moins sensibles que les tests par RT-PCR.

Les tests antigéniques se révèlent plutôt positifs si le patient est encore contagieux, la RT-PCR détecte une infection à SARS-CoV-2 dès contagion et au-delà de l'infectiosité (voir Figure 5). Le test par RT-PCR reste le test de référence pour la COVID-19. (39,46) Comme dans toute la France, le dépistage était possible au CHU de Limoges à partir de février 2020, d'abord pour un nombre très restreint de personnes à suspicion COVID et devenait de plus en plus pratique courante dans les mois suivants. (3,7)

Les **tests sérologiques** se réalisent à partir d'une prise de sang qui est analysée en laboratoire pour la recherche d'anticorps spécifiques, souvent réalisés par *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) ou par immunochromatographie pour les tests rapides d'orientation diagnostiques (TROD). Les résultats ne permettent pas de discrimination entre une infection actuelle, récente ou ancienne. (46,47)

En ce qui concerne l'**imagerie** de la COVID-19, il est possible de retrouver des images pulmonaires typiques d'une infection à SARS-CoV-2 sur les images radiographiques, échographiques ou de scanner thoracique. L'image évocatrice d'une COVID-19 au scanner thoracique sont des plages bilatérales et périphériques de verre dépoli. L'imagerie en termes de moyen diagnostique reste moins précise et potentiellement plus nocive (rayons) que la RT-PCR. Par sa nature, l'imagerie est souvent réservée aux cas complexes à risque de complications et n'est pas recommandée pour le dépistage ou le diagnostic initial. Elle peut néanmoins servir de suivi de l'évolution de la maladie. (46,48)

I.2.2. Mode de transmission et contagiosité

La COVID-19 est une maladie à haute contagiosité interhumaine. Elle se transmet surtout par la projection de particules virales à partir de la bouche ou du nez, donc par exemple par gouttelettes ou postillons lors d'un épisode de toux, de parole ou d'éternuement. Il était possible d'identifier l'ARN du SARS-CoV dans des prélèvements de sang, de selle, d'urine et de sécrétions oculaires, mais la présence du virus entier est rare en dehors des voies aériennes. Une contagion reste possible même quelques temps après le passage d'une personne infectée : les particules contenant le SARS-CoV-2 survivent quelques heures dans l'air en atmosphère fermée et sur des surfaces inertes.(4,21,39)

Une transmission est possible et fréquente à partir de personnes infectées ne présentant aucun symptôme (dites « asymptomatiques »), mais le risque de transmission semble multiplié par 4 environ en cas de symptômes et par 5 en cas de fortes expectorations. Avant le début de la vaccination, la transmission à partir d'un cas contact semblait être autour de 10 % dans le cadre familial et entre 0,1 et 1% en établissement de santé ou transport en commun avec instauration du port du masque. L'institut Pasteur estimait en début de la pandémie que chaque personne contaminée transmet le virus à 2-3 personnes. (4,21)

La contagiosité débute environ 3 jours avant les 1ers symptômes et arrive à son apogée dès le 1^{er} jour des symptômes. Elle diminue ensuite progressivement sur 7 jours. 9-10 jours après le début des symptômes, le virus infectieux n'est plus détectable. L'ARN du virus persiste dans le corps environ 16 jours après le début des symptômes (voir Figure 5). En cas d'immunosuppression ou maladie grave, le virus peut parfois être détecté au-delà d'un mois après le début des symptômes. (4,39)

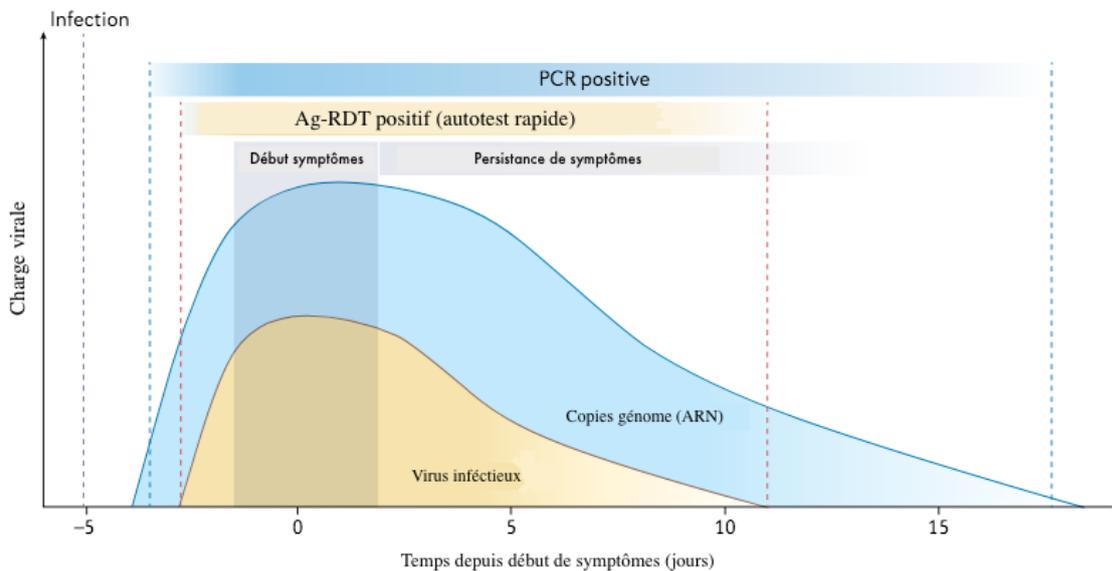


Figure 5: Charge virale au cours de l'infection à SARS-CoV-2 ((39) modifiée)

Concernant le caractère pandémique du SARS-CoV-2, il reste à souligner le rôle primordial du transport aérien dans la diffusion de cette maladie contagieuse et d'en déduire l'importance d'une gestion internationale.(32)

I.2.3. L'évolution des cas positifs

Comme pour la plupart des infections virales, la COVID-19 suit des va-et-vient de différentes intensités, dénommées « vagues » pour la COVID-19. Une vague englobe l'augmentation de cas d'infections jusqu'à l'atteinte d'un pic puis la décroissance des cas positifs.(3)

Depuis la détection du 1^{er} cas de COVID-19 en France le 24 Janvier 2020, 10 vagues épidémiques ont été enregistrées (voir Figure 6) (2):

- La 1^{ère} vague de mars à mai 2020 (importante pour l'inclusion dans l'étude EVIDENCE) (49)
 - A la fin de la 1^{ère} vague, Santé Publique France (SPF) comptait environ 130000 cas en France. Avec moins de 5000 cas, la Nouvelle-Aquitaine a été une des régions les moins impactées de l'Hexagone.
- Les vagues 2 et 3 s'ensuivaient respectivement de septembre à novembre 2020 et de mars à avril 2021 (3)
 - Selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), les 3 premières vagues étaient caractérisées par des pics plus forts mais plus longs au fil du temps avec, en revanche, une augmentation de formes graves et de décès à chaque vague.
- La 4^e vague de juillet à août 2021 est portée par le variant Delta qui se démontre plus contagieux que ses prédécesseurs (3)
 - Dans le contexte d'une vaccination massive, le pic était de moindre ampleur et de plus courte durée.
 - Au total, un cumul de 460000 cas positifs et 116000 décès en milieu hospitalier ou en établissement médico-social dû à la COVID-19 ont été constatés lors des quatre premières vagues.
- Les 5^e à 10^e vagues sont portées par le variant Omicron
 - La 5^e vague de novembre 2021 à février 2022 était de loin la plus fulgurante en termes d'incidence dû au variant Omicron qui affectait majoritairement la population jeune et non-vaccinée. Malgré le grand nombre de cas positifs, la durée d'hospitalisation était généralement plus courte avec moins de passages en réanimation comparée aux vagues 2 et 3. Tout de même, certaines régions de France atteignaient leurs limites en terme de places hospitalières pour accueillir les patients affectés de la COVID-19 .(43,50)
 - Depuis la 6^e vague de mars à avril 2022, les incidences hebdomadaires n'atteignaient plus le même pic constaté lors de la 5^e vague : le nombre de décès et d'hospitalisations de patients COVID-19 ralentissait progressivement(43)
 - Selon SPF, la dynamique et l'intensité des vagues de l'hiver 2023-2024 étaient comparables à celle de 2022-2023.

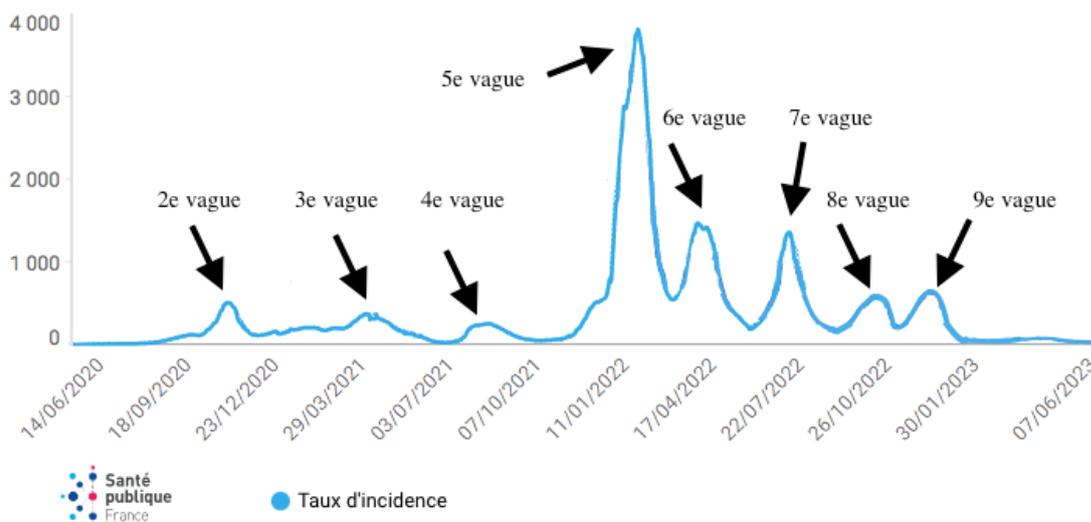


Figure 6 : Incidence sur 100000 habitants lors des vagues COVID-19
 © Santé Publique France (modifiée)

Le recours aux soins en ville fin 2023 dans toutes les classes d'âge était également comparable à celui de fin 2022, avec une légère hausse des actes de SOS Médecins pour suspicion COVID-19 en fin 2023 comparée à fin 2022 (+1% environ). A l'inverse, le bilan de SPF note pour l'hiver 2023-2024 que seulement 1% des passages aux urgences étaient en lien avec la COVID-19 (une baisse d'environ 0,5% comparée à 2022-2023). Il se démontre une tendance à la prise en charge ambulatoire consistante et progressive depuis le début de la pandémie. (51)

I.2.3.1. Situation en Printemps 2024

À défaut de données actuelles pour la France, le nombre de cas positifs cumulé jusqu'au printemps 2024 est difficile à estimer : les dernières estimations de Santé Publique France recensent 39,9 millions de cas positifs déclarés et 137 000 décès hospitaliers entre le printemps 2020 et mars 2023 en France. Il est alors probable que le nombre de cas ait largement dépassé les 40 millions depuis mi-2023 et que les décès aient depuis dépassé les 140000 cas.

Au niveau mondial, le nombre total des infections à la COVID-19 est estimé à plus de 775 millions de cas ainsi que plus de 7 millions de décès jusqu'en avril 2024. En Europe, presque 280 millions de cas et 2,2 millions de décès ont été confirmés depuis le début de la pandémie. Il devient de plus en plus difficile de publier des estimations statistiques précises car la plupart des pays renoncent à poursuivre le dénombrement d'infections. (52,53)

I.2.4. Vaccination

Mis à part les mesures de prévention mentionnées dans l'avant-propos de cette thèse, la vaccination s'est montré comme le dispositif le plus efficace dans la lutte contre la pandémie de COVID-19 :

Avec une protection contre une COVID-19 symptomatique

- d'environ 95% suite à 2 doses d'un vaccin à ARN messager (ARNm) ou de 2 doses d'un vaccin à vecteur Janssen

- de 90% après 2 doses d'un vaccin à sous-unités protéiniques
- de 74% après une dose unique du vaccin à vecteur Janssen

les vaccins se sont avérés être un pilier dans la lutte contre la pandémie. (54,55)

En plus, ces vaccins ont démontré une protection de presque 100% contre les hospitalisations et le décès dû à la COVID-19. Les dernières tendances montrent en effet que, dans la population vaccinée ou immunisée, l'infection COVID-19 est généralement désaccouplée du risque d'hospitalisation ou de décès en lien avec la maladie. (54,56–59)

A l'heure actuelle, 12 vaccins sont admis par l'OMS qui emploient des techniques d'immunisation différentes : 2 sont des vaccins à ARNm, 3 des vaccins à sous-unités protéiniques, 4 à vecteur viral et 3 à virus inactivé. (54)

Certains VOC mentionnés ci-dessus ont occasionnés une baisse d'efficacité des vaccins : une mise à jour des vaccins ainsi que l'ajout de certains agents booster ont été nécessaires pour assurer une immunisation par vaccination. (54,55)

Dû à une baisse significative de la protection d'une COVID-19 symptomatique 6 mois après la dernière dose de vaccination, il est actuellement recommandé de poursuivre une vaccination (60)

- biannuelle pour les patients les plus vulnérables (80 ans et plus, immunodépression, résidents d'EHPAD)
- une vaccination annuelle, à l'automne, pour les personnes âgées de plus de 65 ans ou les personnes à risques de formes graves

I.2.4.1. Actualité de la vaccination

Au 10 Mai 2024, seulement 2 vaccins (adaptés au variant Omicron qui circule en quasi-exclusivité en France) sont disponibles en France : le vaccin Comirnaty à ARNm en version adulte et en 2 versions pédiatriques (pour les 6mois-4 ans et les 5-11 ans) ainsi que le vaccin Nuvaxovid à protéines recombinantes pour les rappels à partir de 12 ans. (50,60–62)

Au 1^{er} Janvier 2023, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) indique le taux de vaccination suivant dans la population française : 80% de la population (donc 54 millions de patients) ont reçu une dose de vaccination. (63)

Au 26 Juin 2023, SPF estime que 54,7 millions de personnes en France ont reçu au moins une dose de vaccination, 41 millions donc 60,5% de la population ont bénéficié d'une vaccination complète et au moins une dose de rappel. 19,4% de la population n'est pas vacciné.

En ce qui concerne la vaccination selon la classe d'âge, 83,1% des patients de plus de 60 ans ont reçu une primovaccination complète avec une dose de rappel supplémentaire et 25,2 % de cette tranche d'âge ont reçu un rappel adapté au variant Omicron. Plus l'âge d'un patient est avancé, plus il semble adhérer aux rappels de vaccinations avec une primo-vaccination complète plus 3 rappels pour presque 20% chez les plus de 80 ans alors que quasiment inexistant chez les moins de 50 ans. Le taux le plus élevé d'au moins une dose de vaccination est constaté chez les jeunes entre 25-29 ans avec plus de 98% (Voir figure 7). (43)

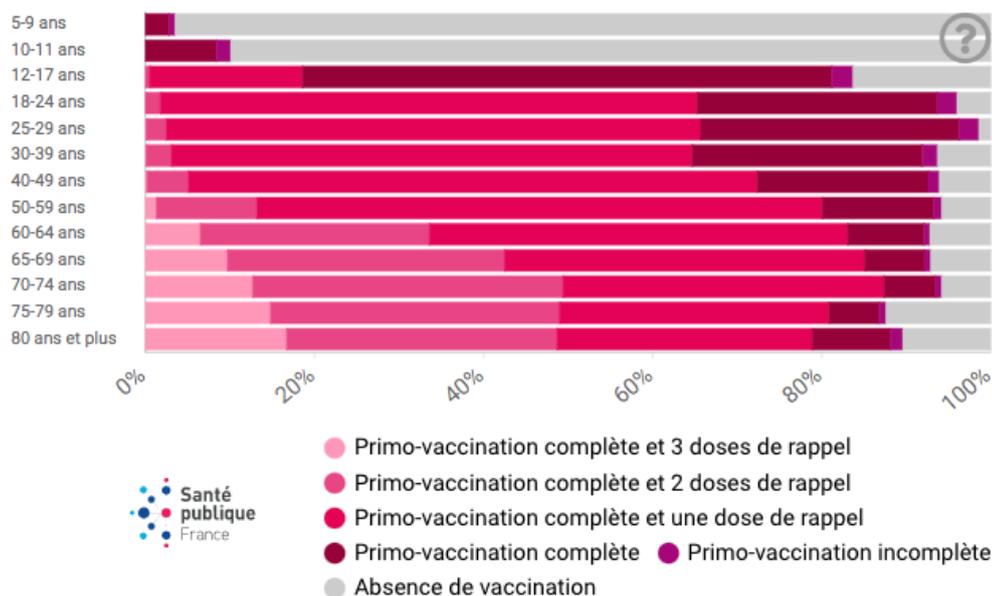


Figure 7 : Taux de vaccination selon l'âge en juin 2023 (France)

Pour 2024, il est estimé qu'environ 30% des personnes de 65 ans et plus ont reçu un rappel de vaccin pendant la campagne vaccinale d'hiver 2023-2024 (51).

Pour protéger les personnes les plus fragiles lors de la période estivale et des Jeux Olympiques de 2024 à Paris, une nouvelle campagne de vaccination a été organisée du 15 Avril au 16 Juin 2024 : Sont concernées les personnes de 80 ans et plus, les personnes immunodéprimées et/ou à très haut risque, les habitants de structures médico-sociales (p.ex. EHPAD). (64)

Depuis l'été 2022, la vaccination prend place quasiment exclusivement en pharmacie, au domicile ou dans les cabinets de médecine de ville (Figure 8). (63)

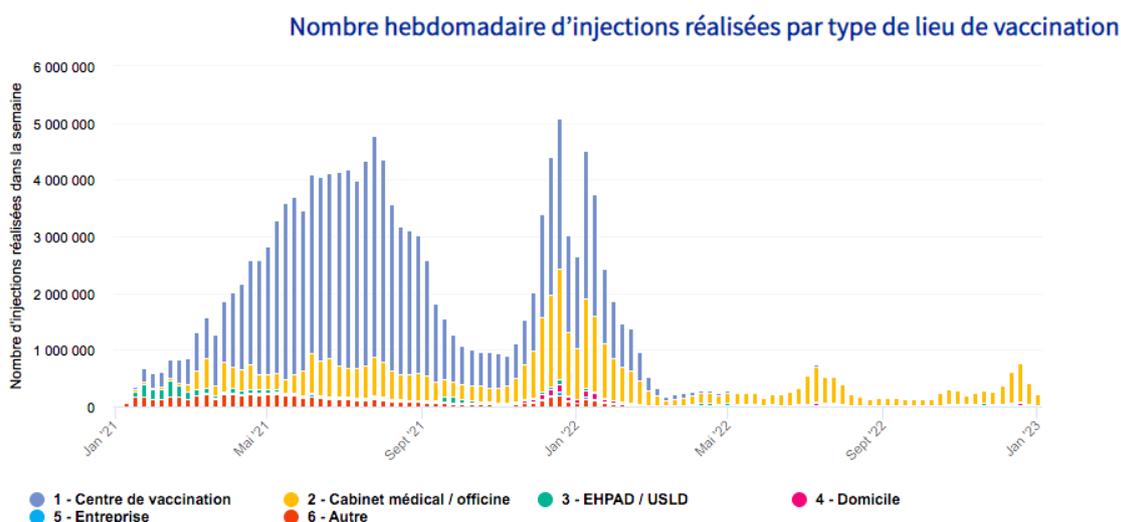


Figure 8 : Lieux de vaccination de 2021-2023 en France
© CPAM

I.2.5. Symptômes aigus

Les principaux symptômes aigus de la COVID-19 sont bien étudiés depuis le début de la pandémie : Il s'agit de manifestations hétérogènes qui peuvent aller de l'infection asymptomatique (15-30% des infections) jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec nécessité d'une ventilation mécanique en service de réanimation. Les formes graves apparaissent le plus souvent lors de la 2^e semaine de l'infection. (45,65)

La COVID-19 sans signes de gravité comprend souvent les mêmes symptômes classiques d'une infection virale tel que la fièvre, les myalgies, les céphalées, l'asthénie et des signes respiratoires comme la toux, l'essoufflement et la dyspnée. Au niveau ORL, la congestion nasale, l'agueusie, l'anosmie et la pharyngite sont fréquentes. Les patients atteints peuvent également présenter des symptômes digestifs comme l'anorexie, les nausées avec ou sans vomissements et la diarrhée. Chez certains patients, il est possible de constater un érythème, une éruption ou des engelures sur le plan dermatologique. Ceci reste cependant rare. Il y a souvent la notion de troubles neurocognitifs légers lors d'une infection au SARS-CoV-2. (45,66)

Les symptômes disparaissent généralement après 5-14 jours (voir Figure 5). (39,45)

Des fluctuations de la fréquence des symptômes ont été constatées selon les variants : La souche sauvage circulant en début de 2020 provoquait une toux dans environ 60% et de la fièvre et une pharyngite dans environ 30% des cas. (66) La présence d'une agueusie et anosmie complète ou partielle de survenue brutale en absence de rhinite était un facteur discriminant en faveur d'une COVID-19.

Depuis l'apparition du variant Omicron, la maladie provoque aujourd'hui des formes moins sévères qui sont caractérisées par une fatigue importante, souvent accompagnées d'un mal de gorge, de fièvre et de toux. La perte de goût ou d'odorat est devenu plus rare. Le délai d'apparition des symptômes et la durée d'hospitalisation est plus courte avec moins de passages en réanimation. (50,66,66)

La sévérité des symptômes dépend de plusieurs facteurs comme l'âge du patient et son état d'immunisation contre le SARS-CoV-2. (45)

I.2.5.1. Complications

Les complications de la COVID-19 sont courantes lors d'une infection grave : Les insuffisances rénales, les troubles du rythme cardiaque, les atteintes myocardiques, les événements thromboemboliques et les troubles neurologiques sont fréquemment décrits, mais tous les organes peuvent être affectés. Lors de la ventilation mécanique invasive, les patients sont particulièrement à risque de surinfections bactériennes et de pneumopathies. (45,65)

Les facteurs propices au développement d'une forme sévère sont le grand âge, les comorbidités, les atteintes myocardiques, la thrombocytopénie et une protéine C-réactive élevée. (66)

I.2.6. La maladie post-COVID

Une symptomatologie de COVID-19 qui perdure au-delà des 4 semaines post-infectieux (4,67–69) est souvent appelé maladie post-COVID ou COVID longue. Certaines définitions comptent uniquement une persistance des symptômes de 3 mois après l'infection dans le groupe des affections COVID longue (70).

Ce sont principalement les mêmes symptômes que pendant l'infection initiale, caractérisés par leur persistance, les plus fréquents entre eux étant une fatigue chronique, des affections cardiorespiratoires comme la dyspnée ou la toux, des troubles neurocognitifs comme les troubles de la concentration ou de la mémoire, des douleurs musculaires ou des troubles digestifs. S'y ajoute un probable impact sur la santé mental avec un risque de surcroît d'anxiété et d'épisodes dépressifs. (45,70,71)

La COVID longue se présente de façon très hétérogène. Une amélioration lente et progressive est habituelle avec un retour à l'état antérieur pendant la 1^{ère} année post-infection, mais, dans quelques cas, il peut y avoir une persistance pendant plusieurs années voir potentiellement à vie. Les facteurs de risques de développer une COVID longue ne sont, à ce jour, pas déterminés de façon conclusive, mais les études ont montré qu'une COVID-19 initialement sévère progresse plus fréquemment en COVID longue. De même, les personnes vaccinées seraient moins à risque d'acquérir une COVID longue. (4,67,69,70)

La COVID-19 n'est pas la seule maladie à provoquer des symptômes post-infectieux, mais elle est actuellement la seule maladie de propagation pandémique à cette échelle. Il est estimé que 10-35% des cas COVID-19 peu symptomatiques progressent en COVID longue avec un retard ou l'absence d'un retour à l'état de santé antérieur, la COVID longue sera encore plus fréquente après une maladie sévère. (70,72) Les répercussions médico-socio-économiques de ces affections longues sont importants et représentent un coût pour la société et pour l'individu affecté avec une majoration des recours aux soins et souvent une incapacité de travailler d'au moins 6 mois. (5,71)

Il est probable que la médecine de ville sera de plus en plus confrontée aux patients souffrants d'affections post-COVID. La prise en charge d'une COVID longue est multidisciplinaire et dépend du ou des symptômes persistants. Le traitement médicamenteux n'est pas systématique. (68,71,72)

Une étude récente de *Bramante et al.* publiée dans le *Lancet* évoque un traitement de 14 jours par Metformine suite à une infection à SARS-CoV-2 comme potentielle piste de prévention pour la COVID longue (71).

I.2.7. Les symptômes évalués dans l'étude EVIDENCE

Les symptômes fréquemment observés lors d'une infection au SARS-CoV-2 ou d'une COVID-19 longue sont évalués dans l'étude EVIDENCE par auto-questionnaires (rétrospectif sur les symptômes au moment de l'infection ainsi que sur les symptômes persistants au moment de l'inclusion). Certains symptômes et états sont évalués en détails à l'aide d'échelles et d'index préexistants et validés :

I.2.7.1. Activités de la vie courante

Les activités de la vie courante (ADL, *Activities of Daily Living*) sont un nombre d'activités essentielles de la vie de tous les jours. La plupart des individus en bonne santé sont capable d'accomplir ces activités sans aide exogène. Le terme a été introduit par Sidney Katz en 1950. Une étude américaine de 2011 retrouve que 20,7% des adultes de plus de 85 ans, 7% des adultes de 75-84 ans et 3,4% des adultes de 65-74 ans ont besoin d'aide pour réaliser leurs ADL. L'enquête française CARE estime une restriction d'au moins une ADL chez 31% des personnes de plus de 60 ans. Un sous-groupe des ADL sont les activités instrumentales de la vie courante (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*). Les IADL décrivent les activités plus

complexes qui assurent l'autonomie et l'indépendance d'une personne comme, par exemple, la gestion des finances personnelles ou les appels téléphoniques. (73,74)

I.2.7.1.1. Échelle de Lawton (IADL)

Le questionnaire évalue la capacité d'accomplir les IADL

- Utiliser le téléphone
- Utiliser un moyen de transport
- Gérer son budget
- Prendre ses médicaments

au moment de la COVID-19 et au moment de l'inclusion à l'aide de l'échelle IADL. Chaque item est coté 0 (dépendant) ou 1 (indépendant) avec un score de 0 (complètement dépendant) à 4 (complètement indépendant) pour l'échelle complète. Tout résultat autre que 4 nécessite des évaluations complémentaires en termes de cognitions et dépendance. (Voir Annexe 1. Questionnaire Patient)

C'est une version simplifiée de l'échelle créée en 1969 par Lawton et Brody utilisant les 4 items les plus sensibles en accord avec une recommandation de l'HAS (Haute Autorité de Santé) de 2011. Elle est l'échelle d'IADL la plus utilisée dans la population adulte âgée et bien adaptée à la médecine générale. (75,76)

I.2.7.2. Insomnie

Brièvement résumé, l'insomnie est définie par le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^e édition*) et la ICSD3 (*International Classification of Sleep Disorders, 3^e édition*) comme une plainte subjective concernant une insatisfaction portant sur la quantité et/ou la qualité du sommeil. L'insomnie a un impact négatif sur la vie diurne (p.ex. impact social, professionnel). (77,78) L'insomnie est évoquée dans plus de 10% des consultations de médecine générale. (79)

I.2.7.2.1. Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI)

L'index de sévérité de l'insomnie a été développé par Charles Morin en 1993 et a été validé pour son utilisation en soins primaires en 2013. L'ISI est un auto-questionnaire qui apprécie la nature, la sévérité et l'impact de l'insomnie des derniers mois. L'index comporte 7 items cotés de 0 à 4 et produit donc un score de 0 à 28. (79) L'interprétation clinique du score se propose subséquemment (80):

- 0-7 : absence d'insomnie
- 8-14 : insomnie légère
- 15-21 : insomnie modérée
- 22-28 : insomnie sévère

(Voir Annexe 1)

I.2.7.3. Fatigue

Selon le dictionnaire Larousse, la fatigue est défini comme un « état physiologique consécutif à un effort prolongé, à un travail physique ou intellectuel intense et se traduisant par une difficulté à continuer cet effort ou ce travail ». (81) La fatigue devient pathologique si elle ne cède pas après un temps de repos et si elle est associée à une sensation désagréable. La fatigue est multifactorielle et, dans le monde médical, sa définition varie selon la condition ou maladie qui la cause. Elle est souvent synonyme d'asthénie ou de fatigabilité.

10-25% des patients en consultation de médecine générale se plaignent d'une fatigue persistante. La fatigue est le motif principal dans environ 6% des consultations chez le médecin généraliste. (82,83)

I.2.7.3.1. Fatigue Severity Scale (FSS)

L'échelle FSS est l'auto-questionnaire concernant la fatigue le plus utilisé dans le monde médical. Elle évalue la fatigue ressentie au moment des réponses. (Voir Annexe 1)

La FSS a été développée par Krupp et al. en 1989 sur un échantillon de patients atteints de maladies chroniques et a été validée pour l'utilisation dans la population générale par Valko et al. en 2008.

La FSS se compose de 9 items cotés de 1 à 7 : 1 représentant une fatigue très peu intense et 7 représentant une fatigue très intense, 2-6 se classent graduellement entre ses deux extrêmes. La moyenne des réponses à chaque item est calculée. Valko et al. proposent qu'une moyenne supérieure ou égale à 4 ou un chiffre de score complet supérieur ou égal à 36 indiquent la probable présence d'une fatigue. (84)

I.2.7.4. Anxiété et Dépression

Les troubles anxieux et dépressifs représentent deux groupes importants et hétérogènes des maladies psychiatriques.

Succinctement, l'anxiété décrit une peur pathologique souvent en anticipant un danger hypothétique. Elle crée fréquemment des états d'esprits difficilement compatibles avec la vie quotidienne. (77) L'anxiété touche environ 5-8% de la population, elle est plus fréquente chez les femmes et à partir de 40 ans (1 femme sur 10 est concernée à partir de cet âge). (85)

La dépression est un état d'humeur souvent caractérisé par une tristesse, une irritabilité ou un vide ressenti. Pour poser le diagnostic d'un épisode dépressif caractérisé (EDC), le DMS-5 recherche au moins 5 des symptômes suivant qui doivent être présents pendant au moins 2 semaines: (1) humeur dépressive, (2) perte d'intérêt/absence de plaisir, (3) perte ou gain de poids en absence de régime (5% du poids en 1 mois), (4) insomnie ou hypersomnie fréquente, (5) agitation ou ralentissement psychomoteur, (6) fatigue, (7) sentiment de dévalorisation ou culpabilité excessive, (8) diminution de l'aptitude de se concentrer /à penser, (9) idées suicidaires/pensées de morts récurrentes. Les symptômes (1) ou (2) doivent être obligatoirement présents. (77)

L'anxiété et la dépression sont les maladies psychiatriques les plus courantes pendant une COVID-19 ou COVID longue. Elles persistent dans environ 23% des cas à 6 mois et 26% à 12 mois post-infectieux. Pour comparer, la prévalence d'un EDC dans la population adulte en France était estimée à 12,5% en 2021. (86,87)

I.2.7.4.1. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

L'échelle HADS est un auto-questionnaire développé par Zigmond et al en 1986 (88) qui sert à dépister une anxiété ou dépression généralisée et cliniquement significative. Elle est composée de 14 items qui proposent chacun une phrase en lien avec un ressenti, p.ex. « Je me sens tendu ou énervé ». Les participants répondent grâce à une échelle graduelle de 0 à 3, avec 0 étant une récusation de la phrase (p.ex. « pas du tout ») et 3 la plus forte acceptation de la phrase (p.ex. « oui, très nettement »). (Voir Annexe 1) 7 items portent sur l'anxiété et 7 sur la dépression. Pour chacune des deux maladies, le score est calculé séparément : un score inférieur ou égal à 7 évoque une absence de dépression/d'anxiété, un score de 8 à 10 inclus expose un résultat douteux, un score supérieur à 10 démontre une dépression ou une anxiété avérée. (89,90) Malgré son nom, le HADS semble adapté à l'utilisation en médecine ambulatoire. (91)

I.3. Âge

L'âge avancé est le plus grand facteur de risque de développer une COVID-19 de symptomatologie sévère. Ceci est probablement dû à une réponse immunitaire des T-cells moins coordonnée chez cette population. (54) Au niveau mondial, 80% des personnes décédées étaient âgées de 60 ans et plus. (50) Ils existent néanmoins des particularités de l'infection pour toutes les tranches d'âge.

I.3.1. Définitions

Selon le dictionnaire Le Robert, l'âge est défini comme le « temps écoulé depuis qu'une personne est en vie ». Le terme âge s'applique aux êtres vivants, mais peut également contextualiser des choses naturelles. Il décrit également les périodes de la vie, par exemple : L'enfance, l'adolescence, la jeunesse ou la vieillesse. (92)

Dans le monde médical, les tranches d'âge dans l'enfance sont assez bien définies (93–95) :

- Nouveau-né de 0-28 jours
- Nourrisson de 1-23 mois
- Enfant de 2-11 ou 12 ans
- Adolescent de 12 ou 13 ans à environ 18 ans

En ce qui concerne la population adulte, les classifications et groupes d'âge sont moins univoques : Le thésaurus MeSH (Medical Subject Headings) du National Institutes of Health (NIH) associé à PubMed définit (94)

- L'âge adulte : 19-44 ans y compris les jeunes adultes de 19-24 ans
- L'âge moyen (« *Middle age* ») de 45-64 ans,
- Personnes âgées : à partir de 65 ans

En outre, l'âge de 60-64 ans est fréquemment défini comme « *old middle age* », les personnes de 25-29ans (ou même jusqu'à 35 ans) comme jeunes adultes ou « *young middle age* ». (96–98)

L'HAS, en accord avec le centre d'analyse stratégique français, met en question le seuil de la vieillesse anciennement posé à 65 ans, l'âge de la retraite (99,100): Ils distinguent

- les « seniors » de 50-75 ans, personnes encore en pleine activité professionnelle et/ou non-professionnelle
- les « personnes âgées » de plus de 75 ans, moment où la santé se dégrade durablement
- le « grand âge » à partir de 85 ans, moment où le risque de perte d'autonomie s'accroît

L'âge ne serait qu'un indicateur partiel pour définir une personne âgée.

Les Nations Unies et certaines encyclopédies considèrent le début de la vieillesse à 60 ans, même si 65 ans est de plus en plus discuté comme plus juste. Les études dans le domaine de la médecine et l'OMS utilisent également souvent l'âge de 60 ans comme délimitation entre une personne jeune et une personne âgée. (101–103)

L'âge biologique d'une personne reste difficile à définir et relève d'une multitude de critères multifactoriels et individuels. L'âge chronologique compté en années peut correspondre à différents états biologiques (voir Figure 9) (104)

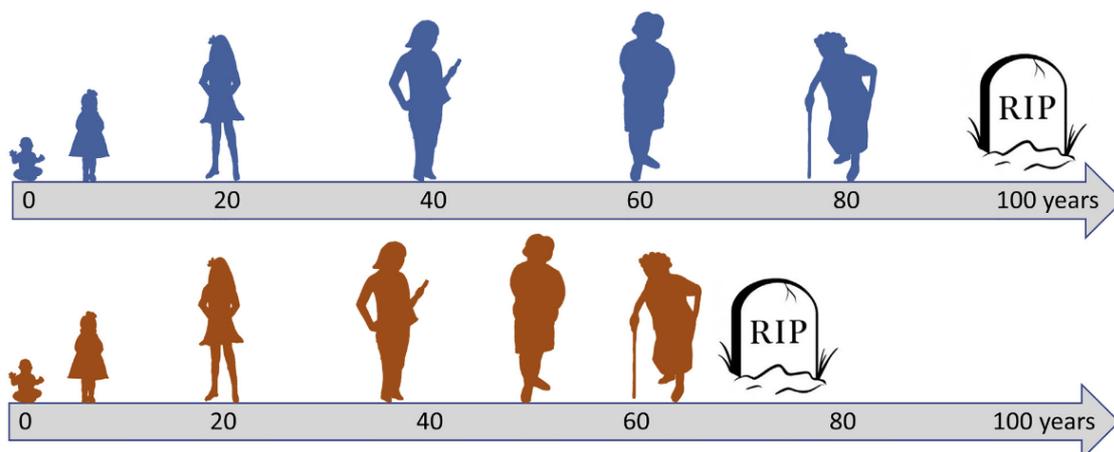


Figure 9 : Schéma de 2 individus dans le temps - l'âge chronologique correspond à différents âges et états biologiques
© Field et al.

I.3.1.1. Répartition de la population en France et dans le Limousin selon l'âge

Au 1^{er} Janvier 2023, la France compte 67 842 591 habitants dont environ 23,7 millions de personnes de moins de 30 ans (35,0%) et environ 18,4 millions de personnes de plus de 60 ans (27,1%). En 2024, ces chiffres restent stables pour la population jeune de moins de 30 ans (23,7 millions alors 34,6% de la population), mais augmentent pour la population âgée de plus de 60 ans (19 millions alors 27,8%). (105,106)

Selon l'INSEE, la Haute-Vienne comptait 372 123 habitants en 2020 dont environ 118 000 habitants de plus de 60 ans (31,7%) et 119 000 habitants de moins de 30 ans (31,9%). (107)

L'ancienne région du Limousin est la région la plus âgée de France avec plus du quart de sa population qui dépasse les 60 ans. Il est attendu jusqu'en 2030 une baisse de la population jeune et une augmentation importante de la population de plus de 60 ans. (108)

I.3.2. L'impact de la COVID-19 selon l'âge

Les personnes atteintes d'une COVID-19 ont été impactées de façons différentes par la pandémie à COVID-19 selon leur groupe d'âges.

A partir de la recrudescence du variant Omicron, les incidences de la COVID-19 tombent de façon drastique à chaque période de vacances scolaires. Ceci peut être le reflet d'une COVID-19 majoritairement asymptomatique chez les enfants et la population très jeune. (2) La mortalité dans la population jeune dû à la COVID-19 est rare mais plus courante chez les hommes. (109)

Lors de la 5^e vague avec la forte transmissibilité du variant Omicron, l'incidence chez les moins de 60ans (et spécialement chez les moins de moins de 20 ans) monte considérablement. On note également un pique d'hospitalisations des moins de 60 ans lors de cette vague. (2,43,50)

En ce qui concerne les adultes de moins de 65 ans, 80% des cas COVID-19 se sont produits chez les patients de 18-65 ans, souvent avec des symptômes peu bruyants et sans hospitalisations. Néanmoins, une progression en COVID longue est possible et affecte, entre autres, leur capacité à travailler. (110)

Les personnes âgées de plus de 60 ans étaient sans doute les plus touchés par la pandémie en termes de symptomatologie grave :

En début de la pandémie aux États-Unis, presque trois quarts des décès dus à la COVID-19 avait lieu chez les personnes de plus de 65 ans. Seulement 4% des patients décédés avaient moins de 34 ans et 22% avaient entre 35 et 64 ans. (111) Les chiffres mondiaux jusqu'en mai 2023 confirment que 71% des personnes décédées à cause de la COVID-19 étaient âgées de 65 ans et plus. (112)

L'analyse des données épidémiologiques montre que l'âge (plus de 65 ans) est le principal facteur associé à un risque accru de développer une forme grave de COVID-19 après infection. (45) Cette fragilité de la population âgée s'explique probablement par une baisse de leur immunité innée, adaptative et hétérologue avec l'âge. (113)

Comme décrit dans cette introduction, les séquelles d'infections au SARS-CoV-2 semblent nombreuses et fréquentes et la part des prises en charge ambulatoire sera amenée à croître avec le temps.

Ce travail cherche à retrouver des différences significatives entre trois différents groupes d'âge, notamment avec l'hypothèse de rencontrer une persistance des symptômes plus importante dans la population la plus âgée de l'étude. Il évalue alors l'impact de la COVID-19 à deux ans de l'infection sur ces groupes d'âge afin d'enrichir les connaissances sur la COVID-19 chez le patient ambulatoire.

II. Matériels et Méthodes

II.1. Objectifs de l'étude

Bien que le travail de cette thèse fasse partie du protocole d'étude EVIDENCE*, **elle contient les résultats d'une déclinaison de l'étude et met son focus uniquement sur les objectifs suivants :**

II.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette thèse est de comparer 3 groupes d'âge (18-30 ans, 31-59 ans et 60ans et +) de patients, tous testés positifs en PCR au SARS-CoV-2 lors de la 1^{ère} vague COVID, concernant la prévalence et l'apparition de symptômes en lien avec la COVID-19 au moment de l'infection à SARS-CoV-2 et à 2 ans de l'infection à l'aide de leurs réponses aux auto-questionnaires standardisés.

II.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont de :

- Comparer ces 3 groupes d'âges selon l'apparition de dyspnées ou de phlébites depuis leur infection à SARS-CoV-2 en début de 2020
- Comparer ces 3 groupes d'âges concernant le retour à la normale d'avant-infection et, le cas échéant, le temps nécessaire pour ce retour à l'état antérieur
- Comparer ces 3 groupes d'âges concernant leur bien-être global sur une échelle de 0 à 10
- Évaluer la différence de prévalence et du niveau de fatigue entre les groupes d'âge à 2 ans de l'infection au SARS-CoV-2 à l'aide des réponses aux auto-questionnaires et de l'échelle FSS
- Évaluer la différence entre les groupes d'âge concernant le bien-être mental décliné en dépression et anxiété à 2 ans de l'infection à l'aide de l'HADS
- Évaluer l'autonomie des 3 groupes à l'aide des IADL
- Évaluer la différence du niveau d'insomnie entre les groupes d'âges à 2 ans de l'infection à l'aide de l'index ISI
- Comparer une différence d'incidence de chutes et de nombre de recours aux soins entre les différents groupes d'âge
- Décrire la perception de leur COVID-19 et de ses répercussions par groupe d'âge basé sur l'analyse des réponses ouvertes du questionnaire patient
- Évaluer l'association entre le délai du retour à l'état d'avant-infection et les recours aux soins entre les différents groupes d'âge

* L'étude **EVIDENCE** (EValuation à DistancE des patieNts Covid non hospitalisEs) est une étude menée par le docteur Cyrielle CODDE dans le cadre de sa thèse soutenu à Limoges en 2023 en coopération avec trois chercheuses de médecine générale dans le cadre de leurs thèses respectives. Les objectifs principaux de l'étude se concentrent sur le recours aux soins ainsi que les effets indésirables et le délai de retour à la normale dans les 2 ans suite à l'infection au SARS-CoV-2 d'une cohorte de patients ambulatoires testée positifs par PCR au SARS-CoV-19 lors de la 1^{ère} vague pandémique en 2020.

II.2. Méthode

II.2.1. Type d'étude

L'étude EVIDENCE est une étude monocentrique, de cohorte de type observationnelle. Elle étudie de façon ponctuelle le vécu des patients testés positifs par PCR à la COVID-19 au CHU de Limoges pendant la 1^{ère} vague de COVID-19 qui n'ont pas été hospitalisés au moment du diagnostic. L'inclusion des patients avait lieu à 24 mois (\pm 6 mois) de la date de diagnostic de SARS-CoV-2. L'étude est rétrospective du test PCR positif (M1) jusqu'au moment des réponses aux questionnaires (M23) et prospective pour la visite de téléconsultation à environ 2 ans de l'infection initiale (M24).

II.2.2. Cadre réglementaire

Le consentement oral est recueilli pour tous les participants par appel téléphonique. Les patients sont informés de l'utilisation des données. Les données bénéficient d'une pseudonymisation afin d'empêcher l'identification directe du patient. Le pseudonymat est réversible au moment de la téléconsultation.

Les patients sont également informés au moment du consentement oral de cette potentielle téléconsultation si présence d'évènements intercurrents et d'une prise de contact avec le médecin traitant.

Le protocole d'étude, établi en octobre 2020, a obtenu un avis favorable par le Comité de Protection des Personnes (CPP) de Paris I le 21 Septembre 2021 (voir Annexe 2). En accord avec la loi Jardé, le protocole satisfait aux critères définis par l'article L1123-7 du Code de Santé Publique (CSP).

II.2.3. Critères d'inclusion

Sont éligibles pour la participation à l'étude EVIDENCE :

- Les patients avec une PCR positive au SARS-CoV-2 réalisée au CHU de Limoges entre le début de la pandémie et le 11 Mai 2020
- Les patients majeurs \geq 18 ans habitant en Nouvelle-Aquitaine
- Prise en charge initiale ambulatoire

II.2.4. Critères de non-inclusion

Les patients ne pouvant pas être inclus dans l'étude sont :

- Les patients analphabètes
- Les patients en EHPAD, foyer, maison de retraite, centre pour handicapés
- Les patients sous mesure de protection, de curatelle ou de tutelle
- Les patients souffrant d'une pathologie ou d'un état ne lui permettant pas d'exprimer sa volonté
- Les patients hospitalisés au moment de la réalisation de la PCR ou dans les 10 jours suivant en relation avec le SARS-CoV-2

II.2.5. Critères de sélection des patients

Aucune randomisation est effectuée, tous les patients possédant l'ensemble des critères d'inclusion et aucun critère de non-inclusion sont inclus dans l'analyse.

II.2.6. Recueil de données

L'intégralité des données de ce travail se basent sur les résultats d'un auto-questionnaire envoyé de façon pseudonymisée au patient à la suite de son consentement oral entre le mois de février et mai 2022 (voir détails ci-dessous).

II.2.7. Déroulement de l'étude

Le déroulement de l'étude est décrit par le diagramme de flux suivant, extrait du protocole d'étude EVIDENCE du CHU de Limoges :

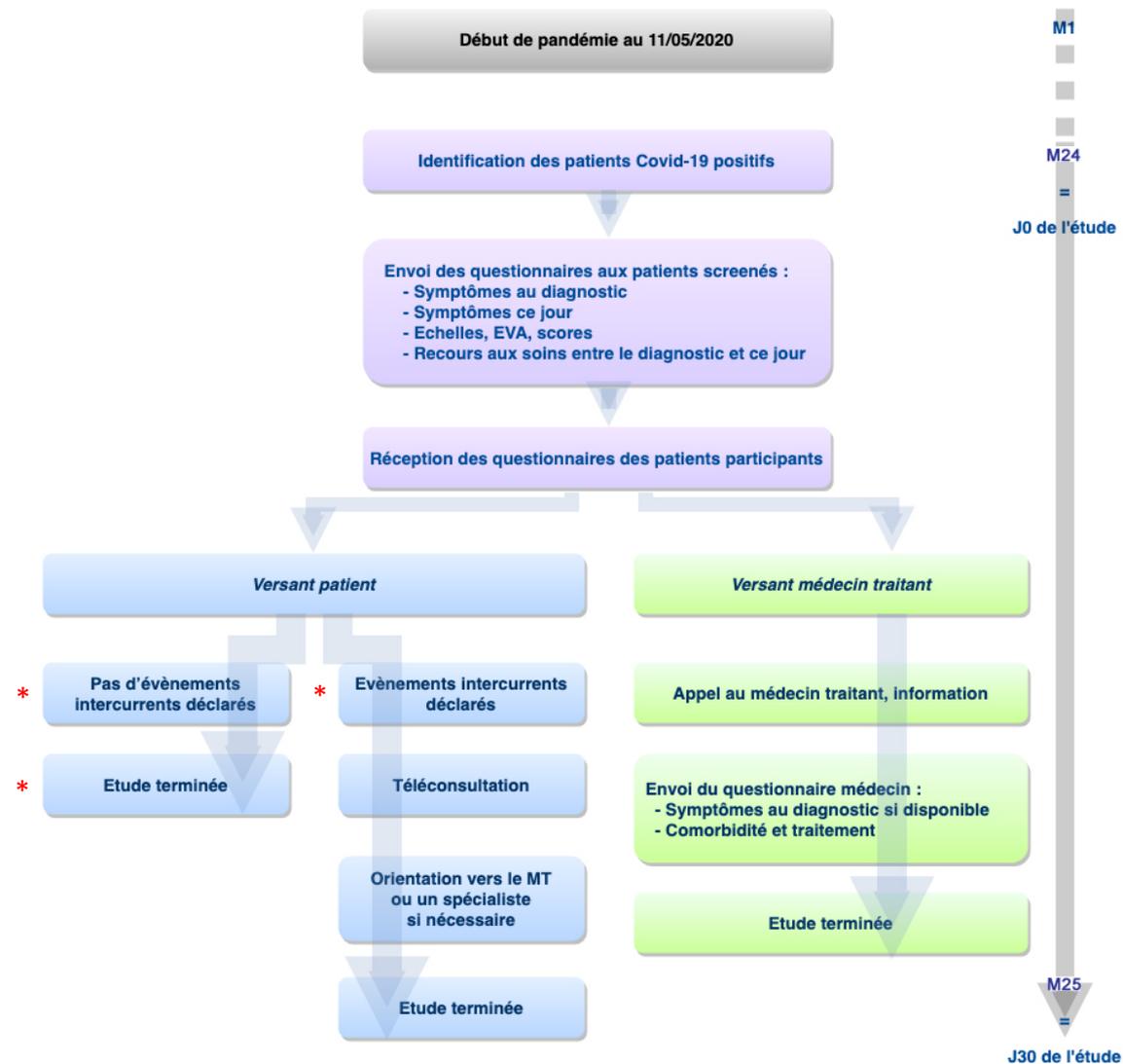


Figure 10 : Diagramme de flux du déroulement de l'étude
© Protocole EVIDENCE, CHU de Limoges

Ce travail se concentre uniquement sur une partie du « Versant patient » (astérisques rouges, Figure 10) et n'inclut pas les résultats obtenus par la téléconsultation ni par les questionnaires remplis par les médecins traitants.

II.2.7.1. Détails du questionnaire

Le questionnaire « CRF (case report form) patient » se présente sous forme de 6 pages A4 imprimés en recto-verso (Annexe 1). Il est rempli par le patient à son domicile ou à l'adresse postale indiquée lors du consentement oral.

Le questionnaire débute avec un en-tête contenant: le nom de l'étude, la date de consentement oral et le nom de l'investigateur ainsi que le N° du questionnaire avec lequel le nom et la date de naissance ainsi que ses coordonnées du patient peuvent être retrouvés par l'attaché de recherche [SD].

Il se compose ensuite de 4 parties :

1. Les données générales :

Cette première partie recueille la date de la PCR COVID-19 ainsi que du remplissage du questionnaire, les caractéristiques médico-sociales avec le mode de vie (« vit seul/non seul »), le tabagisme (« non/ancien/actuel ») et le traitement actuel en saisie libre. Le nom, la commune et le numéro de téléphone du médecin traitant sont également recueilli dans cette partie.

2. Les symptômes au moment de l'infection au SARS-CoV-2 :

Cette deuxième partie invite le participant à noter par qui le dépistage COVID-19 par PCR avait été demandé (« vous-même/médecin traitant/ urgentiste/ autre : saisie libre »), à indiquer le poids juste avant l'infection et pendant l'infection ainsi que la taille du patient. Il peut ensuite confirmer ou exclure la présence au moment de l'infection des 20 symptômes suivants avec une réponse binaire (« oui/non ») : fièvre, fatigue intense, courbatures/douleurs musculaires, essoufflement/difficulté respiratoire, toux (sèche/avec crachats), mal à la gorge, rhinorrhée, atteinte de l'odorat, atteinte du goût, mal de tête, douleur dans la poitrine, palpitations, éruption cutanée/rougeurs/boutons, fourmillement dans le corps, diarrhée, nausée/vomissement, douleur abdominale, douleurs articulaires, difficulté à la marche, conjonctivite.

3. Les symptômes et l'état du patient au moment de l'inclusion :

La troisième partie représente le moment de l'inclusion. Le participant indique son poids actuel et évalue les mêmes symptômes de la partie 2, cette fois-ci concernant le moment des réponses au questionnaire (inclusion) de manière binaire (« oui/non »). S'ensuivent deux questions concernant l'incidence de phlébites et thromboses depuis l'infection et la présence d'essoufflement (« oui/non ») avec, le cas échéant (réponse « oui ») une échelle d'intensité d'essoufflement de 1-4 avec explications. Le retour à l'état normal (avant COVID-19) est ensuite évalué avec une réponse binaire (« oui/non ») et en indiquant le nombre de jours nécessaire pour ce retour 1.) à la normale globale, 2.) concernant la vie professionnelle et 3.) concernant le sommeil. En plus, sur une échelle de Likert de 0-10, le bien-être global (« comment vous sentez vous entre 0-10 ») et le niveau de fatigue (« quel est votre niveau de fatigue entre 0 et 10») sont évalués. Une réponse en mots libre à la question « comment vous sentez-vous en quelques mots » est ensuite demandé.

S'y ajoutent les 4 échelles et index (IADL, ISI, FSS et HADS) introduit dans le Chapitre I de ce travail. L'échelle IADL évalue les activités au moment de l'infection et au moment

de l'inclusion, les autres échelles se concentrent sur les résultats au moment de l'inclusion.

4. Le recours aux soins :

La prise en charge médicale entre l'infection et le jour de l'inclusion est recueillie dans la 4^e partie du questionnaire. Les passages aux urgences, les hospitalisations, les consultations, le recours à la kinésithérapie et le recours aux médecines alternatives y sont demandés et détaillés le cas échéant. Il est également demandé d'indiquer l'incidence de chutes (« oui/non ») et, le cas échéant le nombre de chutes.

Il existe également un questionnaire « CRF médecin traitant » qui n'a pas de pertinence pour ce travail.

II.2.7.2. Détails de la procédure du recueil des données

Toutes les tâches sont partagées entre l'attaché de recherche [SD] et les chercheuses de maladies infectieuses et médecine générale selon leurs compétences respectives.

- Pour sélectionner les patients éligibles, tous les patients possédant les critères d'inclusion sont recherchés dans la base de données du service des maladies infectieuses du CHU de Limoges. Les coordonnées téléphoniques des patients sont retenues.
- Un tableau Excel® est tenu à jour avec les coordonnées.
- Les patients sont contactés par appel téléphonique afin d'obtenir leur consentement oral pour leur participation à l'étude EVIDENCE.
- En cas de consentement et d'inclusion dans l'étude, l'adresse postale du patient est mise à jour dans le tableau Excel® lors du même appel. Le CRF patient est ensuite envoyé à cette même adresse, accompagné d'une notice réexpliquant l'étude et le consentement et d'une enveloppe préimbrée. En cas d'absence de consentement ou de présence de critères de non-inclusion, aucun document n'est envoyé.
- Les réponses aux questionnaires sont retournées par voie postale à l'attaché de recherche [SD] de l'étude. Les réponses des questionnaires patients remplis sont ensuite saisies dans l'outil de recherche digital « EnnovClinical » par les 3 chercheuses de médecine générale.

Les parties suivantes font partie du recueil de données de l'étude EVIDENCE. Ce travail cependant n'en relève pas d'information :

- Les médecins traitants identifiés sur le questionnaire du patient sont ensuite contactés par téléphone pour recueillir leur consentement oral pour recevoir le CRF médecin. Le questionnaire est ensuite envoyé avec une notice, un formulaire de consentement de participation à l'étude et une enveloppe préimbrée pour le retour du questionnaire. Les réponses des questionnaires médecins remplis sont également saisies dans EnnovClinical.
- Les patients ayant subi un évènement intercurrent (p.ex. persistance de symptômes, absence de retour à l'état habituel) sont contactés par une chercheuse [CC] pour une proposition et réalisation de téléconsultation.

II.3. Analyses statistiques

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du CEBIMER (Centre d'Épidémiologie, de Biostatistique et Méthodologie de la Recherche) et l'attachée de recherches [SD] du service de la médecine interne :

La gestion des données recueillies sur les questionnaires est réalisée à l'aide de l'outil EnnovClinical. Le logiciel capture les données renseignées et aide à les structurer.

Ces données sont ensuite analysées grâce au logiciel R version 3.2.2 (R foundation for statistical computing, Vienne Autriche) avec le survival package (survival analyses)

Pour les données pertinentes pour ce travail de thèse, les méthodes et tests statistiques suivants sont utilisés :

- Les variables quantitatives continues sont représentées par leurs moyennes (means) et son écart-type respectif (standard deviation (s.d.))
- Les variables qualitatives sont décrites en fréquences et pourcentages
- Tous les tests sont réalisés de façon bilatérale et une valeur $p < 0,05$ désigne un résultat significatif
- Trois groupes d'âges sont créés : G1 (jeunes patients entre 0-30 ans inclus, nombre de participants (N)=11), G2 (patients d'âge intermédiaire entre 31 et 59 ans inclus, N=40) et G3 (personnes âgées de 60 ans et plus, N=17)
- Pour comparer les variables entre les groupes d'âge : Test de Pearson (Chi-2, χ^2) ou de Kruskal-Wallis ou test de Fisher dans le cadre d'effectifs réduits
- Pour l'évaluation de la corrélation entre deux variables : Test de Spearman
- Pour le Verbatim : Utilisation du logiciel R avec l'interface Iramuteq
- Pour le délai de retour à l'état de santé avant l'infection : Les courbes de survie entre les groupes G1, G2 et G3 sont construites selon la méthode de Kaplan-Meier. La validité est vérifiée à l'aide d'un Log-rank test.

III. Résultats

III.1. Population d'étude

III.1.1. Inclusion

386 patients éligibles selon les critères d'inclusion sont identifiés dans les bases de données du CHU de Limoges pour une participation à l'étude.

Le consentement oral est obtenu auprès de 125 patients soit 125 questionnaires envoyés aux patients. 77 de ces questionnaires sont retournés à l'équipe de recherche (dont 9 questionnaires exclus pour raison d'une hospitalisation initiale).

Au total, 68 questionnaires de patients sont inclus et analysés.

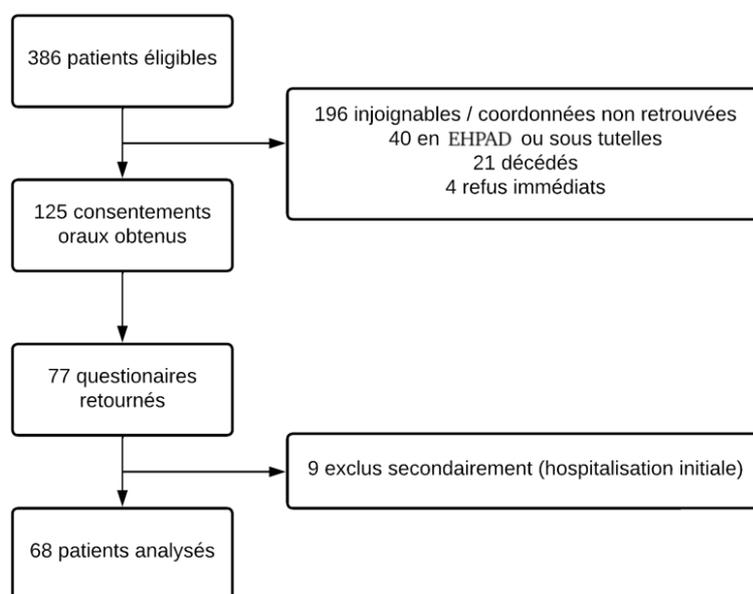


Figure 11 : Diagramme de flux de l'inclusion des patients dans l'étude EVIDENCE

III.1.2. Caractéristiques de la population d'étude

La population d'étude consistait en 68 patients soit 68 questionnaires.

La moyenne d'âge des participants était de $48,6 \pm 15,4$ ans, leurs âges allant de 20 à 83 ans. La population se constituait à 63,2% de femmes et presque 80% des réponses retrouvent un mode de vie non-seul au domicile. La PCR COVID-19 responsable de l'inclusion dans cette étude était fréquemment réalisée à la demande du patient (38,2%), d'un médecin urgentiste (30,9%) ou d'un médecin généraliste (13,2%).

Concernant leurs habitudes de santé, les participants avaient, en moyenne, 1 ou 2 traitements médicamenteux en cours et la grande majorité des participants était actuellement non-fumeur. Les participants pesaient en moyenne 74kg sans différence notable entre le moment de la PCR et de l'inclusion, mais avec une perte passagère d'environ 4,5kg en moyenne pendant la maladie COVID-19.

Les caractéristiques de la population d'étude sont détaillées dans les tableaux 4 et 5.

III.1.3. Caractéristiques des groupes d'âge extraits des données de l'étude

Le Tableau 4 reprends également les détails démographiques des 3 groupes d'âges définis pour la population d'étude :

Le groupe des 18 à 30 ans (G1) comprenait 11 individus avec une moyenne d'âge d'environ 26 ans. Le groupe des 31 à 60 ans (G2) en comprenait 40 d'une moyenne d'âge de 46,5 ans, similaire à l'âge moyen de l'étude globale (environ 49 ans). Le groupe des participants âgés (de plus de 60 ans, G3) se constituait de 17 individus d'une moyenne d'âge de 68 ans. La différence entre les moyennes d'âge de ces 3 groupes était significative. En ce qui concerne les autres caractéristiques recherchées (mode de vie, tabagisme, dépistage, traitements, poids/IMC), **la seule différence significative retrouvée était celle du nombre de traitements pris, significativement plus élevé chez les plus âgés par rapport aux plus jeunes et ceux d'âge intermédiaire.**

Les poids et IMC des 3 groupes sont représentés dans le Tableau 5.

Tableau 4 : Données démographiques de la population d'étude globale et des trois groupes d'âges (Valeurs significatives indiquées par astérisque *)

<i>Démographie et traitement habituel</i>					
	G1 : [0-30]ans N=11	G2 :]30-60]ans N=40	G3 :]60-100]ans N=17	Total N=68	p-value
	Mean (s.d.) or N (%)				
Age	25.91 (3.39)	46.55 (8.30)	68.24 (6.59)	48.63 (15.40)	<0.0001
Sexe					0.0933
Masculin	1 (9.1)	16 (40.0)	8 (47.1)	25 (36.8)	
Féminin					
Mode de vie : Non seul	6 (66.7)	33 (82.5)	12 (80.0)	51 (79.7)	0.5376
Tabac					0.6676
Non	5 (62.5)	24 (66.7)	10 (66.7)	39 (66.1)	
Ancien	2 (25.0)	11 (30.6)	5 (33.3)	18 (30.5)	
Actuel	1 (12.5)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (3.4)	
Dépistage à la demande de					0.5789
Patient	3 (27.3)	19 (47.5)	4 (23.5)	26 (38.2)	
MT	1 (9.1)	5 (12.5)	3 (17.6)	9 (13.2)	
Urgentiste	4 (36.4)	11 (27.5)	6 (35.3)	21 (30.9)	
Autre	3 (27.3)	5 (12.5)	4 (23.5)	12 (17.6)	
Nombre de traitement pris	0.73 (1.19)	1.32 (1.72)	2.56 (1.90)	1.52 (1.78)	0.0219 0.0151*/0.0349#

*p-value entre les groupes G1 et G3 / #p-value entre les groupes G2 et G3

Tableau 5 : Poids et IMC des inclusions avant, pendant et à 2 ans de l'infection au SARS-CoV-2 pour la population d'étude globale et par groupe d'âge

	G1 : [0-30]ans N=11	G2 :]30-60]ans N=40	G3 :]60-100]ans N=17	Total N = 68	p-value
	Mean (s.d.)				
Poids avant COVID	69.1 (15.4)	75.9 (15.6)	76.5 (20.8)	75.1 (17.0)	0.5
Poids pendant COVID	66.2 (17.5)	72.4 (14.5)	69.7 (18.9)	70.8 (16.1)	0.6
Poids à l'inclusion	67.9 (13.3)	76.7 (15.0)	73.7 (18.3)	74.7 (15.7)	0.3
IMC avant COVID	25.6 (6.2)	26.1 (3.8)	27.9 (5.6)	26.5 (4.7)	0.4
IMC pendant COVID	24.6 (7.0)	25.0 (3.7)	25.8 (5.7)	25.2 (4.8)	0.8
IMC à l'inclusion	25.5 (5.7)	26.5 (3.8)	27.0 (5.3)	26.5 (4.4)	0.7

III.2. Réponses à l'objectif principal

III.2.1. Symptômes et évolution des symptômes

L'étude EVIDENCE a recueilli les symptômes au moment du diagnostic et leur évolution jusqu'au moment de l'inclusion dans l'étude. Le tableau 6 est récapitulatif détaillé de ces données :

Au moment de la PCR SARS-CoV-2, il existait une grande variété de symptômes dans la population d'étude, mais uniquement 4 des 22 symptômes recherchés dans le questionnaire étaient présents chez plus de 60% des patients : la fatigue intense (86,6%), la fièvre (75%), les céphalées (66,2%) et les courbatures ou douleurs musculaires (61,8%). Les symptômes évocateurs classiques comme la toux, l'essoufflement, l'agueusie et l'anosmie étaient présents chez un peu plus de la moitié des patients.

La plupart des symptômes initiaux (dont la fièvre) n'était plus retrouvée au moment de l'inclusion dans l'étude. Persistaient principalement les 3 symptômes initialement prédominants de fatigue/céphalées/courbature, ainsi que l'essoufflement/difficultés respiratoires et les douleurs articulaires. Ces symptômes étaient présents dans environ 30% des cas à 2 ans d'inclusion.

L'apparition de nouveaux symptômes au cours des 2 ans était rare (<10% pour tous les symptômes).

Tableau 6 : Tableau récapitulatif de l'évolution des symptômes de la COVID-19 entre le moment du diagnostic de SARS-CoV-2 et de l'inclusion dans l'étude EVIDENCE

<i>Symptômes</i>	Total				
	<i>Au diagnostic</i>	<i>A l'inclusion</i>	<i>Apparition</i>	<i>Disparition</i>	<i>Pas de changement</i>
	N (%)				
Fièvre	51 (75.0)	4 (5.9)	1 (1.5)	48 (70.6)	19 (27.9)
Fatigue intense	58 (86.6)	24 (35.3)	2 (3.0)	36 (53.7)	29 (43.3)
Courbatures douleurs musculaires	42 (61.8)	22 (32.4)	4 (5.9)	24 (35.3)	40 (58.8)
Essoufflement difficulté respiratoire	38 (55.9)	22 (33.8)	4 (6.3)	20 (31.7)	39 (61.9)
Toux	38 (55.9)	9 (13.2)	-	29 (42.6)	39 (57.4)
Toux sèche	36 (78.3)	9 (90.0)	-	-	10 (100.0)
Toux avec crachats	4 (9.3)	1 (11.1)	-	-	8 (100.0)
Mal à la gorge	18 (26.9)	2 (2.9)	1 (1.5)	17 (25.4)	49 (73.1)
Rhinorrhée	25 (37.3)	10 (14.7)	6 (9.0)	21 (31.3)	40 (59.7)
Atteinte de l'odorat	39 (57.4)	7 (10.3)	-	32 (47.1)	36 (52.9)
Atteinte du goût	37 (54.4)	5 (7.5)	1 (1.5)	32 (47.8)	34 (50.7)
Mal de tête	45 (66.2)	26 (38.8)	1 (1.5)	19 (28.4)	47 (70.1)
Douleur dans la poitrine	16 (23.5)	5 (7.4)	2 (2.9)	13 (19.1)	53 (77.9)
Palpitations	14 (20.6)	4 (5.9)	1 (1.5)	11 (16.2)	56 (82.4)
Eruption cutanée rougeurs boutons	7 (10.3)	2 (2.9)	1 (1.5)	6 (8.8)	61 (89.7)
Fourmillements dans le corps	10 (14.7)	4 (5.9)	1 (1.5)	7 (10.3)	60 (88.2)
Diarrhée	24 (35.3)	3 (4.4)	-	21 (30.9)	47 (69.1)
Nausée, vomissement	11 (16.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	11 (16.2)	56 (82.4)
Douleur abdominale	11 (16.2)	3 (4.4)	3 (4.4)	11 (16.2)	54 (79.4)
Douleurs articulaires	28 (41.2)	20 (29.4)	4 (5.9)	12 (17.6)	52 (76.5)
Difficulté à la marche	16 (23.9)	9 (13.2)	3 (4.5)	10 (14.9)	54 (80.6)
Conjonctivite	6 (8.8)	3 (4.4)	-	3 (4.4)	65 (95.6)

Les données concernant les symptômes au moment de l'infection et au moment de l'inclusion par groupe d'âges sont présentées dans le Tableau 7 :

En ce qui concerne les symptômes **au moment de la PCR positive, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes d'âge.**

Il est néanmoins possible de constater, pour chaque groupe d'âge, quelques exceptions à la prédominance des symptômes notés ci-dessus pour la population globale :

- G1 : Les courbatures, les douleurs musculaires et céphalées étaient présentes chez moins de la moitié des participants jeunes (45,5%), mais ils semblent souffrir davantage de rhinorrhée (63,6%). Il n'y avait aucun constat de nausées ou de vomissements dans la population jeune.
- Le groupe G2 présentait une atteinte de l'odorat plus fréquente (67,5%).
- G3 : Les participants âgés présentaient seulement dans environ un tiers des cas un essoufflement/gêne respiratoire ou une toux (35% et 41% respectivement).

Lors de l'inclusion dans l'étude en 2022, **l'apparition d'une différence significative entre les trois groupes se révélait pour la prévalence des courbatures, ainsi que des douleurs musculaires et articulaires, plus importante chez les participants âgés par rapport aux jeunes.** Les autres symptômes prédominants pour la population générale au moment de l'inclusion (céphalées/essoufflement/fatigue) restaient prévalents de façon plus homogène entre les groupes. Il est à noter qu'aucun cas de fièvre persistait dans le groupe G3 et que tous les cas de diarrhées persistantes jusqu'en 2022 se regroupaient également dans le groupe G3.

Concernant **l'apparition et la disparition des symptômes au décours des deux ans** depuis le diagnostic COVID-19, l'on constate une **apparition significativement plus fréquente de l'essoufflement et de difficultés respiratoires chez les personnes âgées (G3).** La **disparition ainsi que la stabilité d'une atteinte de l'odorat étaient également plus fréquentes chez la population âgée (G3).** Le reste des données ne révélait pas de différences significatives entre les groupes d'âge. Les données concernant le changement de la présence de symptômes entre les moments du diagnostic et de l'inclusion peuvent être visualisées en Annexe 3.

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des symptômes de la COVID-19 par groupes d'âge entre le moment du diagnostic de SARS-CoV-2 et de l'inclusion dans l'étude EVIDENCE (valeurs significatives indiquées par astérisque *)

	G1 : [0-30]ans N=11	G2 :]30-60]ans N=40	G3 :]60-100]ans N=17	Total N=68	p-value	p-value (tests post-hoc)
	Mean (s.d.) or N (%)					
Symptômes au diagnostic en 2020						
Fièvre	8 (72.7)	29 (72.5)	14 (82.4)	51 (75.0)	0.7323	
Fatigue intense	10 (90.9)	33 (82.5)	15 (93.8)	58 (86.6)	0.6061	
Courbatures douleurs musculaires	5 (45.5)	24 (60.0)	13 (76.5)	42 (61.8)	0.2497	
Essoufflement difficulté respiratoire	8 (72.7)	24 (60.0)	6 (35.3)	38 (55.9)	0.1152	
Toux	6 (54.5)	25 (62.5)	7 (41.2)	38 (55.9)	0.3313	
Mal à la gorge	3 (30.0)	9 (22.5)	6 (35.3)	18 (26.9)	0.5853	
Rhinorrhée	7 (63.6)	13 (33.3)	5 (29.4)	25 (37.3)	0.1652	
Atteinte de l'odorat	6 (54.5)	27 (67.5)	6 (35.3)	39 (57.4)	0.0780	
Atteinte du goût	6 (54.5)	23 (57.5)	8 (47.1)	37 (54.4)	0.7694	
Mal de tête	4 (36.4)	29 (72.5)	12 (70.6)	45 (66.2)	0.0933	
Douleur dans la poitrine	3 (27.3)	9 (22.5)	4 (23.5)	16 (23.5)	0.9245	
Palpitations	2 (18.2)	8 (20.0)	4 (23.5)	14 (20.6)	0.9170	
Eruption cutanée rougeurs boutons	0 (0.0)	4 (10.0)	3 (17.6)	7 (10.3)	0.3318	
Fourmillements dans le corps	1 (9.1)	8 (20.0)	1 (5.9)	10 (14.7)	0.4520	
Diarrhée	5 (45.5)	11 (27.5)	8 (47.1)	24 (35.3)	0.2737	
Nausée, vomissement	0 (0.0)	5 (12.5)	6 (35.3)	11 (16.2)	0.0383	n.s.
Douleur abdominale	0 (0.0)	7 (17.5)	4 (23.5)	11 (16.2)	0.2456	
Douleurs articulaires	4 (36.4)	16 (40.0)	8 (47.1)	28 (41.2)	0.8353	
Difficulté à la marche	2 (18.2)	9 (22.5)	5 (31.2)	16 (23.9)	0.7184	
Conjonctivite	1 (9.1)	3 (7.5)	2 (11.8)	6 (8.8)	0.8439	
Symptômes en 2022						
Fièvre	3 (27.3)	1 (2.5)	0 (0.0)	4 (5.9)	0.0149	n.s.
Fatigue intense	4 (36.4)	13 (32.5)	7 (41.2)	24 (35.3)	0.8277	
Courbatures douleurs musculaires	1 (9.1)	11 (27.5)	10 (58.8)	22 (32.4)	0.0167	0.0483*
Essoufflement difficulté respiratoire	3 (33.3)	10 (25.6)	7 (46.7)	20 (31.7)	0.3127	
Toux	1 (9.1)	6 (15.0)	2 (11.8)	9 (13.2)	1.0000	
Mal à la gorge	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (5.9)	2 (2.9)	0.6576	
Rhinorrhée	2 (18.2)	3 (7.5)	5 (29.4)	10 (14.7)	0.0720	
Atteinte de l'odorat	0 (0.0)	4 (10.0)	3 (17.6)	7 (10.3)	0.3318	
Atteinte du goût	1 (9.1)	2 (5.1)	2 (11.8)	5 (7.5)	0.5496	
Mal de tête	3 (27.3)	15 (38.5)	8 (47.1)	26 (38.8)	0.5735	
Douleur dans la poitrine	0 (0.0)	3 (7.5)	2 (11.8)	5 (7.4)	0.6737	
Palpitations	1 (9.1)	2 (5.0)	1 (5.9)	4 (5.9)	0.7938	
Eruption cutanée rougeurs boutons	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (5.9)	2 (2.9)	0.6576	
Fourmillements dans le corps	0 (0.0)	3 (7.5)	1 (5.9)	4 (5.9)	1.0000	
Diarrhée	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (4.4)	0.0169	n.s.
Nausée, vomissement	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	1.0000	
Douleur abdominale	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (5.9)	3 (4.4)	1.0000	
Douleurs articulaires	0 (0.0)	10 (25.0)	10 (58.8)	20 (29.4)	0.0020	0.0047*
Difficulté à la marche	1 (9.1)	4 (10.0)	4 (23.5)	9 (13.2)	0.3664	
Conjonctivite	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (5.9)	3 (4.4)	1.0000	

*p-value entre les groupes G1 et G3

III.3. Réponses aux objectifs secondaires

III.3.1. Phlébites/Thromboses veineuses profondes (TVP) et douleurs aux mollets

Au moment de l'inclusion, environ 6% des participants présentaient des douleurs au niveau d'un mollet. Également 6% des participants signalaient le diagnostic d'une phlébite ou d'une thrombose veineuse profonde depuis la PCR positive au SARS-CoV-2.

Les 4 cas de phlébites/TVP se répartissaient sur les groupes G1 et G2 et affectent, respectivement, 10% et environ 8% de la population de ces groupes. Aucun cas de phlébite ou de TVP était signalé chez les plus âgées. Les douleurs au niveau des mollets n'affectaient pas les sujets jeunes de la population, mais 5% et 12,5% des groupes G2 et G3 respectivement.

Il ne se retrouvait pas de différence significative entre les trois groupes concernant l'incidence de TVP et de douleur au niveau du mollet entre le moment de la PCR positive et l'inclusion.

L'incidence des phlébites et TVP dans les 2 ans post-diagnostic ainsi que la prévalence de douleur au niveau d'un mollet par groupe d'âge peuvent être retrouvées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Récapitulatif des données concernant les douleurs des mollets, les phlébites et TVP et concernant l'essoufflement au moment de l'inclusion par groupe d'âge

	G1 : [0-30]ans N=11	G2 :]30-60]ans N=40	G3 :]60-100]ans N=17	Total N=68	p-value
	N (%)				
Douleur dans le mollet à l'inclusion	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (12.5)	4 (6.0)	0.4053
Phlébite et TVP diagnostiqué depuis 2020	1 (10.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	4 (6.2)	0.6105
Essoufflement difficulté respiratoire	3 (30.0)	12 (30.8)	7 (43.8)	22 (33.8)	0.6177
Intensités dyspnée					
I	1 (33.3)	1 (8.3)	4 (57.1)	6 (27.3)	1 (33.3)
II	2 (66.7)	6 (50.0)	2 (28.6)	10 (45.5)	2 (66.7)
III	0 (0.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	4 (18.2)	0 (0.0)
IV	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (14.3)	2 (9.1)	0 (0.0)

III.3.2. Dyspnée

L'essoufflement est un des symptômes qui persistaient le plus fréquemment dans la population d'étude au moment de l'inclusion (33,8%). Comme décrit dans le Tableau 8, presque la moitié (45,5%) des participants ayant signalé une persistance de l'essoufflement, identifiait son état respiratoire comme une dyspnée de stade II (« limitation légère de l'activité »). Environ un quart (27,3%) des participants signalait une dyspnée sans aucune limitation dans les activités ordinaires, l'autre quart (également 27,3%) des patients essoufflés était très impacté par l'essoufflement (stade III et IV).

L'analyse univariée sur les groupes d'âge ne retrouvait aucune différence significative concernant l'essoufflement et l'intensité de la dyspnée. À l'exception d'un participant, les groupes des jeunes et des personnes âgées décrivaient un essoufflement très peu limitant. La répartition de l'intensité de l'essoufflement des personnes entre 31 et 59 ans était moins homogène. Le Tableau 8 visualise ces données.

III.3.3. L'évaluation selon les échelles et scores validées

A 2 ans du diagnostic de COVID-19, les participants de l'étude se sentaient globalement très bien (ils attribuent 8 points sur 10 en moyenne sur l'échelle de leur bien-être). En moyenne, cette population ne souffrait pas d'un état dépressif (HADS <7) au moment de l'inclusion, mais la présence d'une anxiété était douteuse (HADS 8 à 10). Les participants de l'étude restaient très indépendants dans leurs IADL aussi bien après qu'avant l'infection.

En ce qui concerne la comparaison des résultats des différents scores et échelles selon les groupes d'âge, **les jeunes se sentaient significativement mieux** (ressenti 9,1 sur 10) que les plus âgés (7 sur 10). De même **l'HADS-dépression était significativement plus bas chez les jeunes par rapport aux plus âgés**, même si tous les groupes obtenaient un HADS < 7 (absence de dépression avérée). (Figure 12) Concernant l'anxiété, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes d'âges, mais les groupes G1 et G2 présentaient en moyenne un HADS qui indique l'absence d'une anxiété et les personnes âgées présentent en moyenne un HADS plus élevé qui pourrait être signe d'une présence d'anxiété (HADS 8 à 10). Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes en ce qui concerne les IADL.

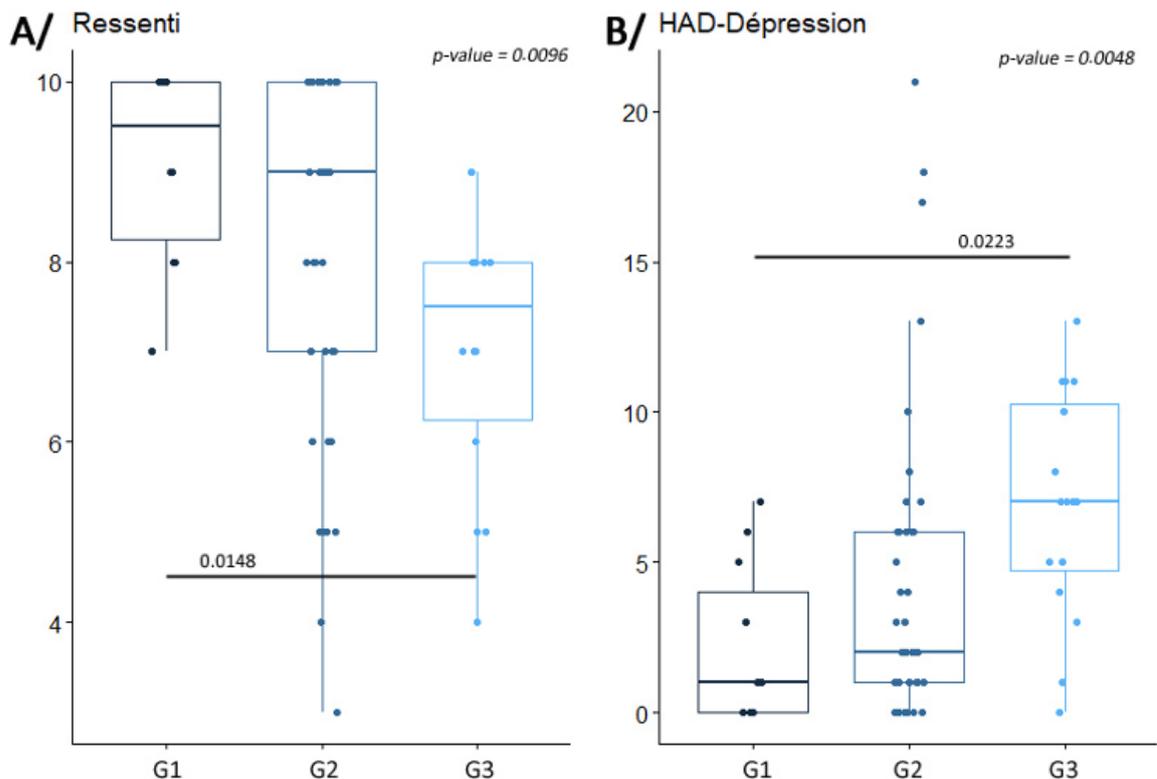


Figure 12 : Boxplots sur l'échelle de ressenti global (A) et HADS-dépression (B) selon les différents groupes d'âge (Résultats significatifs)

En ce qui concerne la fatigue, les participants signalaient fréquemment la présence d'une fatigue, mais un niveau de fatigue peu sévère en moyenne à 3,72 (échelle de 0 à 10). Les résultats du ISI et de la FSS s'alignent sur ce résultat. Il n'y avait pas de différence notable entre les différents groupes d'âge.

Concernant la durée de l'infection et de ses répercussions, 3 patients sur 5 pensaient avoir retrouvé leur état normal d'avant infection avec un délai de retour à cet état normal de 74 jours (s.d. 96 jours) en moyenne. En ce qui concerne le sommeil, le retour à l'état avant-COVID prenait en moyenne à peu près le même temps (71 jours) mais avec une plus grande amplitude des réponses (s.d. 156 jours). La reprise du travail de manière habituelle s'avérait plus rapide avec une moyenne de 39 jours.

Il n'y avait pas de différence significative selon l'âge concernant ces retours à l'état habituel.

Malgré le plus grand pourcentage d'un retour à l'état habituel chez les jeunes (70%), le délai de retour à la normale de ce même groupe était le plus important de la population.

Cependant cela ne concernait que 7 patients (dont 2 données manquantes sur le délai), soit 5 réponses. Toutefois, sur ces 5 données, l'on constate 7, 7, 180, 180 et 200 jours de retour à l'état avant-COVID. Le groupe intermédiaire G2 présentait des délais de retour à la normale plus homogènes avec des écart-types moins élevés. **Il n'y avait pas de différence significative entre les délais de retour à l'état antérieur par groupe.**

L'analyse de survie (Figure 13) sur le délai de retour à la normale ne retrouvait également pas de différence significative entre les trois groupes concernant le délai de retour à l'état habituel du patient, mais l'on peut constater qu'à 74 jours (moyenne de retour à la normale), 75% du groupe G1 n'étaient pas retourné à l'état antérieur comparé à environ la moitié du groupe G2. Le groupe G3 prenais une place intermédiaire.

Tous les résultats concernant les scores et délais de retour à l'état habituel sont détaillés dans le Tableau 9.

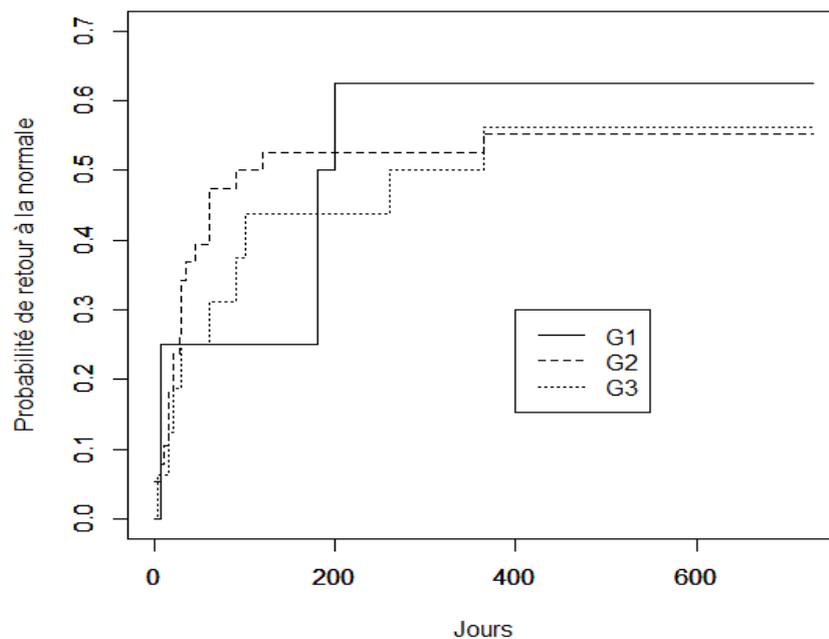


Figure 13 : Analyse de survie sur le délai de retour à la normale entre les groupes d'âges (p-value du log-rank test =1)

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des résultats des scores validés et de l'état global par groupe d'âge au moment de l'inclusion dans l'étude (Valeurs significatifs indiquées par astérisque*)

	G1 : [0-30]ans N=11	G2 :]30-60]ans N=40	G3 :]60-100]ans N=17	Total N=68	p-value	p-value (tests post-hoc)
	Mean (s.d.) or N (%)					
Revenu à état normal d'avant infection COVID	7 (70.0)	23 (57.5)	10 (58.8)	40 (59.7)	0.8813	
<i>Durée subjective du retour à un état normal :</i>						
Global (jours)	114.80 (98.75)	50.29 (78.05)	104.89 (125.04)	73.54 (96.20)	0.4007	
Concernant la vie professionnelle (jours)	84.80 (96.75)	26.95 (22.44)	45.00 (63.64)	39.46 (50.55)	0.7344	
Concernant le sommeil (jours)	148.80 (197.38)	18.53 (23.93)	160.00 (267.83)	71.48 (156.48)	0.4793	
Comment vous sentez-vous entre 0 et 10	9.10 (1.10)	8.18 (2.06)	7.00 (1.47)	8.06 (1.92)	0.0096	0.0148*
Niveau de fatigue entre 0 et 10	4.44 (3.68)	3.23 (3.26)	4.69 (2.39)	3.72 (3.18)	0.2833	
Score ADL avant l'infection	4.00 (0.00)	3.91 (0.70)	4.00 (0.00)	3.95 (0.54)	1.0000	
Score ADL à l'inclusion	4.00 (0.00)	3.90 (0.63)	4.00 (0.00)	3.94 (0.50)	0.7408	
Score sévérité insomnie	8.70 (8.01)	8.05 (6.71)	10.81 (4.94)	8.83 (6.55)	0.3464	
Fatigue Severity Scale	29.90 (16.13)	27.13 (15.88)	27.38 (13.46)	27.63 (15.24)	0.8298	
HAD-Anxiété	6.10 (5.47)	6.62 (4.16)	9.12 (4.19)	7.15 (4.46)	0.1062	
HAD-Dépression	2.18 (2.64)	4.32 (5.16)	6.88 (3.76)	4.58 (4.72)	0.0048	0.0223*

*p-value entre les groupes G1 et G3

III.3.4. Chutes

Lorsque l'on évalue les chutes de la population d'étude, environ 10 % de la population d'étude signalait être tombés dans les 2 ans depuis l'infection COVID. La moyenne du nombre de chute est d'environ 4 par participant tombé. En comparant les groupes d'âges, **aucune différence significative n'était retrouvée**. Seulement 1 participant du groupe G3 indiquait d'être tombé. Le tableau 10 montre les données en détail.

III.3.5. Recours aux soins

En ce qui concerne les recours aux soins, les participants constataient en moyenne entre 2-3 hospitalisations et consultations dans les 2 ans suivant le diagnostic COVID-19 (moyenne/mean de la somme = 2,43). 16% des participants bénéficiaient d'un passage aux urgences, 28% étaient hospitalisées et 77% consultaient un médecin dans les 2 ans suivant à leur diagnostic COVID-19. En moyenne, très peu de recours aux soins par participant de l'étude étaient en lien avec la COVID-19 (moyenne/mean 0,43). Les recours aux autres soins examinés dans l'étude (kinésithérapie, médecine alternative) suivaient la même trajectoire en ce qui concerne leur lien avec une pathologie COVID-19.

Si toutefois l'on regarde les recours aux soins en chiffres réelles, 40 des 208 (19,2%) recours aux soins confondus étaient en lien avec une COVID-19 : 25 des 123 (20,3%) consultations, 1 des 26 (3,8%) hospitalisations, 1 des 16 (6,3%) passages aux urgences, 6 des 21 (28,6%) séances de kinésithérapie et 7 des 22 (31,8%) consultations de médecines alternatives.

D'après l'analyse univariée, on relève **l'absence d'une différence significative du nombre de recours aux soins en fonction du groupe d'âge**. Cependant, **la somme des hospitalisations et des consultations était significativement plus importante dans le groupe des participants âgés** par rapport au groupe des jeunes, et par rapport au groupe de l'âge intermédiaire. Cette différence est illustrée par la Figure 14. **Elle disparaissait si uniquement les recours liés à la COVID-19 étaient considérés**. Tous les résultats sont regroupés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Récapitulatif des données concernant les recours aux soins et chutes globaux et par groupe d'âge (Valeurs significatifs indiquées par astérisque * et #)

	G1 : [0-30]ans N=11	G2 :]30-60]ans N=40	G3 :]60-100]ans N=17	Total N=68	p-value	p-value (tests post-hoc)
	Mean (s.d.) or N (%)					
Chutes						
Chute entre diagnostic et inclusion	1 (9.1)	5 (12.8)	1 (5.9)	7 (10.4)	0.8585	
Nombre de chutes	3.00 (NA)	4.40 (3.78)	1.00 (NA)	3.71 (3.35)	-	
Médecin consulté	0 (0.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	5 (71.4)	0.5238	
Recours aux soins						
Passage aux urgences	2 (18.2)	5 (12.5)	4 (23.5)	11 (16.2)	0.5838	
Nombre de passage	0.18 (0.40)	0.12 (0.33)	0.53 (1.07)	0.24 (0.63)	0.4584	
Nombre de passage en lien avec Covid	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.25 (0.50)	0.09 (0.30)	0.4169	
Hospitalisation	2 (18.2)	11 (27.5)	6 (35.3)	19 (27.9)	0.6029	
Nombre d'hospitalisation	0.18 (0.40)	0.38 (0.74)	0.53 (0.87)	0.38 (0.73)	0.5483	
Nombre d'hospitalisation en lien avec Covid	0.00 (0.00)	0.09 (0.30)	0.00 (0.00)	0.05 (0.23)	0.6951	
Consultations	6 (54.5)	32 (80.0)	14 (82.4)	52 (76.5)	0.2170	
Nombre de consultation	1.45 (0.82)	1.65 (0.77)	2.41 (1.50)	1.81 (1.05)	0.1082	
Nombre de consultation en lien avec Covid	0.00 (0.00)	0.50 (0.80)	0.92 (1.62)	0.54 (1.03)	0.2617	
Σ hospitalisations et consultations	1.82 (1.33)	2.15 (1.17)	3.47 (2.07)	2.43 (1.57)	0.0142	0.0095* / 0.0050#
Σ hospitalisations et consultations en lien avec Covid	0.00 (0.00)	0.42 (0.75)	0.71 (1.49)	0.43 (0.95)	0.1655	
Séances de kinésithérapie	2 (18.2)	9 (22.5)	2 (11.8)	13 (19.1)	0.7638	
Nombre de séances	0.27 (0.65)	0.38 (0.81)	0.18 (0.53)	0.31 (0.72)	0.6373	
Nombre de séances en lien avec Covid	0.00 (0.00)	0.44 (0.73)	1.00 (1.41)	0.46 (0.78)	0.4957	
Médecines Alternatives	3 (27.3)	13 (32.5)	3 (17.6)	19 (27.9)	0.5560	
Nombre de séances	0.36 (0.67)	0.38 (0.63)	0.18 (0.39)	0.32 (0.58)	0.5719	
Nombre de séances en lien avec Covid	0.00 (0.00)	0.50 (0.80)	0.33 (0.58)	0.39 (0.70)	0.5224	
Nombre total de recours	2.45 (2.38)	2.90 (1.93)	3.82 (2.38)	3.06 (2.14)	0.1235	
Nombre total de recours en lien avec Covid	0.00 (0.00)	0.68 (1.05)	0.88 (1.90)	0.62 (1.26)	0.0868	
Téléconsultation	2 (18.2)	12 (30.0)	9 (52.9)	23 (33.8)	0.1355	

*p-value entre les groupes G1 et G3 / #p-value entre les groupes G2 et G3

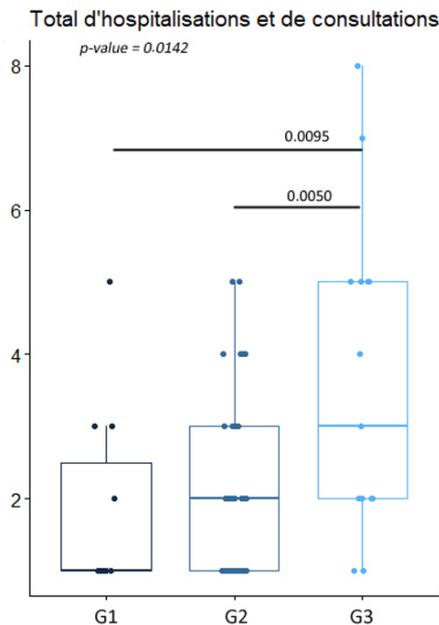


Figure 14 : Boxplot sur les nombres d'hospitalisations et de consultations selon les différents groupes d'âge (Résultat significatif)

III.3.6. Lien entre le recours aux soins et le délai de retour à l'état habituel

Dans la population globale, il existait une corrélation positive entre les recours aux soins et le délai du retour à l'état avant le diagnostic COVID-19 : Un nombre de recours aux soins plus important entraînait un délai de retour à l'état antérieur plus important. Cette même corrélation est retrouvée pour le groupe des participants les plus jeunes (G1), mais pas pour les deux autres groupes d'âge. Les détails figurent dans l'Annexe 4.

III.3.7. Perception de l'état post-COVID à 2 ans d'infection

La perception personnelle de l'état de santé au moment de l'inclusion était repérée à l'aide de la question ouverte « Comment vous sentez-vous ? » et est visualisée en Figure 15 : Les participants jeunes semblent fréquemment préoccupés par l'état actuel de leur sommeil et regrettent de ne pas pouvoir reprendre complètement leurs activités. Le groupe intermédiaire (G2) met en avant un état prononcé de fatigue. Les personnes les plus âgées se plaignent principalement d'une perte d'odorat, leurs désagréments étaient couramment identifiés dans l'étude comme faisant partie de la vieillesse et étaient donc banalisés (« C'est normal, c'est la vieillesse, ce n'est pas la COVID »).

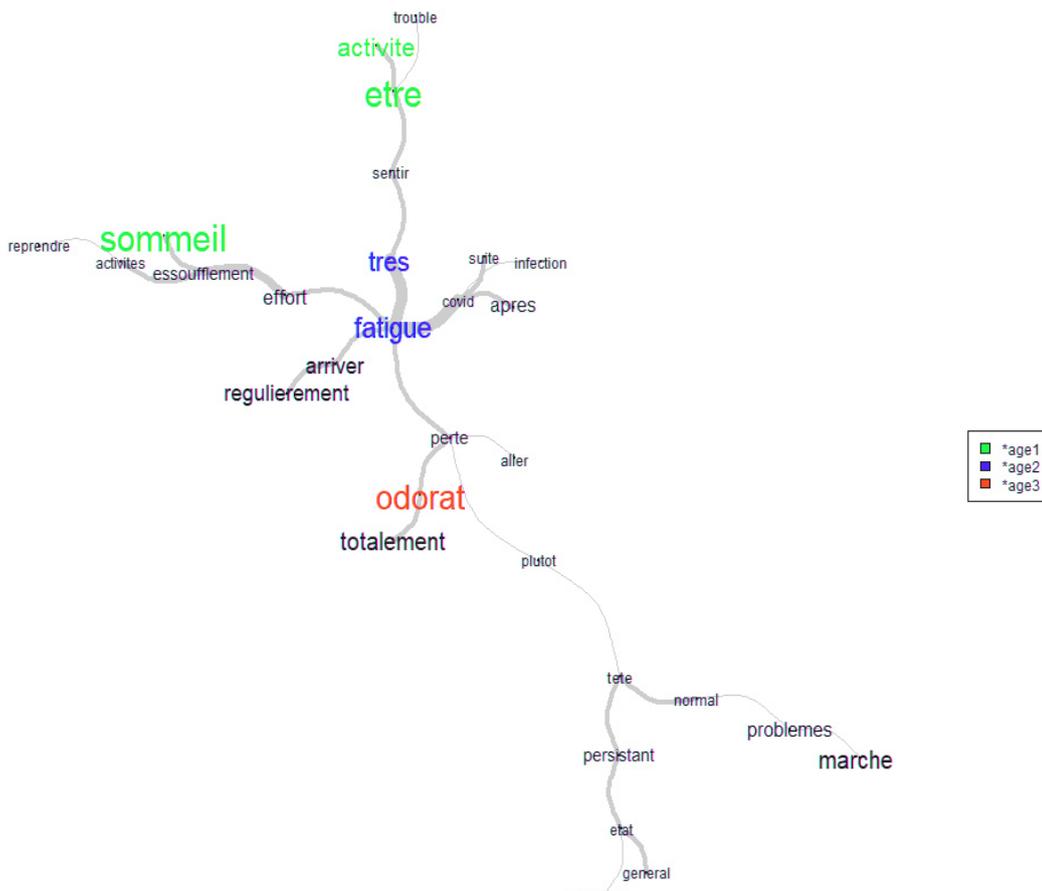


Figure 15 : Verbatims du questionnaire patient avec analyse des similitudes par groupe d'âge sur « comment vous sentez-vous ? » (Texte libre)

La taille des verbatims est proportionnelle à leur fréquence, la largeur des traits entre les verbatims est proportionnelle à la co-occurrence des verbatims

IV. Discussion

Ce travail avait pour objet d'évaluer une potentielle différence des répercussions de la COVID-19 à 2 ans de l'infection COVID avérée (début 2020) entre les trois groupes d'âges de patients ambulatoires. Très peu de travaux semblent, à ce jour, avoir analysé les symptômes auto-reportés de patients en regard de leur âge dans un cadre exclusivement ambulatoire.

IV.1. Forces et limites de l'étude

IV.1.1. Forces et justifications de l'étude

L'étude EVIDENCE est une étude observationnelle créée dans l'unique but d'étudier les répercussions de la COVID-19 à 2 ans du diagnostic. Elle suivait strictement un protocole d'étude établi en amont de la sélection des participants avec une méthodologie adaptée à la question de recherche et permettant ainsi de constituer une base de données précise en regard des différents objectifs principaux et secondaires. Contrairement à une grande quantité d'études à ce sujet, les résultats de ce travail ne sont donc pas basés sur l'acquisition de données dans des dossiers ou bases de données préétablis dans d'autres buts (ou sans but) de recherche.

Bien que le nombre de participants soit limité, il était intéressant de recueillir des informations directement auprès des individus de cet échantillon infecté par la COVID-19. Le lien fort de ce travail avec la COVID-19 est assuré par les tests PCR COVID-19, exigence primordiale pour l'inclusion d'un participant dans l'étude : aucune inclusion pour des symptômes dits évocateurs était tolérée. En regard des thèses au sujet de la COVID-19 soutenues à la faculté de médecine de Limoges jusqu'en 2024, la seule étude portant aussi sur une évaluation de la symptomatologie de COVID-19 est la Cohorte COCOA. Elle englobe également des patients ayant des symptômes évocateurs de la COVID-19 sans exigence de réalisation d'un test PCR. L'étude Score 19 menée par Santé Public France et l'ARS de Nouvelle-Aquitaine en début de la pandémie se basait également sur des cas confirmés ainsi que des cas probables. (49)

De plus, notre étude est un travail de soins primaires : Uniquement les cas ambulatoires sont retenus pour l'étude ce qui souligne sa valeur pour le travail en médecine générale. Les travaux publiés sur la symptomatologie de patients pris en charge par la médecine non-hospitalière sont rares : dans une grande méta-analyse de 2022, Matthey-Mora et al. (114) constatent que seulement 40 sur 10330 publications sur la COVID-19 en début de la pandémie différencient en détail une hospitalisation d'une prise en charge ambulatoire. De plus, notre étude se sert de scores validés qui sont courts et faciles à reproduire dans un cadre de médecine générale.

Le questionnaire en soi représente également une autre force de l'étude : il est entièrement pseudonymisé en ce qui concernant le moment du traitement des données (notamment lors de la collection des réponses dans l'outil EnnovClinical) : ni l'âge ni le sexe du participant étaient connus des chercheuses. Ceci a permis une abstention d'interprétation subjective notamment lors de la transcription des (rares) réponses ouvertes. Les items du questionnaire étaient choisis suivant l'état de connaissances au moment de la création de l'étude et ont permis de cibler les informations pertinentes pour les objectifs de recherche. Les questionnaires ont été bien remplis avec généralement < 5% de données manquantes par item ce qui facilite une analyse de qualité des données. Ce taux de remplissage laisse

également supposer une grande implication des participants à la participation à cette étude, à un moment où le sujet COVID-19 était en plein essor.

Quant au sujet de « l'âge », les trois groupes d'âges, point central de ce travail, sont significativement différents et correspondent aux définitions courantes des tranches d'âge (voir Chapitre I.3.1) :

- Le G1 de 18 à 30 ans démarque, à sa limite inférieure, la population d'étude de l'âge de l'adolescence et correspond à une grande partie des définitions de l'âge des « jeunes adultes », souvent décrits comme des adultes avant l'âge de 30 ans. La moyenne d'âge de 26 ans de ce groupe se rapproche de la définition des « jeunes adultes » jusqu'à l'âge de 24 ans retrouvée dans le thésaurus MeSH.
- Le G2 de 31 à 60 ans englobe alors le reste des participants d'« âge adulte » (19-44ans) ainsi que la quasi-totalité des participants d'« âge moyen » (45-64 ans). La moyenne d'âge du G2 de 46,5 ans se trouve justement à la limite entre ces deux définitions âge et justifie notre approche de regrouper ces tranches d'âges.
- Le G3 de 61-100 ans était peut-être le groupe le plus difficile à définir dû au grand intérêt qui lui est prêté dans divers études et dû aux définitions ambiguës entre un début de « l'âge avancé » à 60 ou à 65 ans. Notre choix peut être justifié par l'utilisation fréquente d'un cut-off à 60 ans dans les documents de l'OMS ou par la définition des Nations-Unies. La moyenne d'âge de ce groupe de 68 ans conforte également ce choix : en moyenne, les participants de ce groupe se classent alors sans doute dans toute définition courante de l'âge avancé.
- La répartition démographique des réponses représente plutôt bien la démographie française et de la Haute-Vienne (voir Tableau 11), même si un plus grand échantillon aurait été préférable.

Bien qu'il existe des comparaisons de différents groupes d'âge dans un cadre ambulatoire (69), ce travail est une des rares traces d'une comparaison directe entre trois groupes d'âges bien définis : Il est plus fréquent de retrouver des études qui ciblent un seul groupe d'âge précis (p.ex. les études pédiatriques, les études concernant les femmes en âge de procréer, les personnes âgées... p.ex. (115)) ou qui comparent deux groupes d'âges (souvent jeune vs. vieux).

Une multitude d'études décrit l'âge comme facteur de risque ou facteur influençant lors d'une COVID-19 (p.ex. (109,112,113,116,117)), mais ces travaux étudient généralement un lien précis entre l'âge avancé et une certaine variable importante et bien définie de l'infection comme la maladie sévère de COVID-19, la mortalité ou encore le risque d'hospitalisation. Rares sont les études qui recherchent des différences concernant l'âge sur une plus vaste échelle de symptômes ou de scores. Dans ce cas, il est fréquent que les symptômes soient recherchés au moment de l'infection ou quelques mois plus tard (p.ex. (69,118)).

IV.1.2. Limites de l'étude

Ce travail fait partie d'une étude à caractère épidémiologique et descriptif basée sur des données uniquement déclaratives ce qui représente un faible niveau de preuve. Due à un nombre de réponses insuffisantes de la part des médecins traitants contactés par l'équipe de recherche, ces déclarations n'ont pas pu être vérifiées pour élever le niveau de preuve.

Un certain nombre d'autres biais peut être retrouvé dans l'étude figurant ci-dessous :

- Biais de recrutement :
 - De 386 patients éligibles, nous avons su obtenir 125 consentements oraux (32,4%). 77 questionnaires ont finalement été retournés ce qui équivaut à 61,6% de questionnaires retournés et ce qui représente 19,9% de la population éligible. Ces pourcentages faibles sont sans doute en partie liés à la procédure laborieuse des appels pour l'obtention des consentements, mais nous ne pouvons pas expliquer précisément les 48 non-réponses malgré le consentement et l'envoi du questionnaire avec une enveloppe de retour préimprimée. Il est possible d'imaginer, entre autres, que l'intérêt à l'étude s'est perdu après la réception de l'enveloppe et la re-explication de l'étude jointe ; que le remplissage du questionnaire paraissait trop long et chronophage ; que le renvoi par la poste du questionnaire paraissait peu commode et démodé ; que le sujet COVID-19 avait tout simplement atteint un niveau de saturation générale dans la société comme décrite, par exemple, par Breyton et al. (119).
- Biais de sélection :
 - Le consentement est basé sur un volontariat. Les participants ayant accepté la participation à l'étude avaient éventuellement une motivation autre : étaient-ils potentiellement plus sensibilisés au sujet de la COVID-19 ou présentaient-ils encore des répercussions de l'infection ce qui les amenait à espérer une prise en charge (en forme de téléconsultation ou de référence à un spécialiste) ?
 - L'exclusion des patients de < 18 ans et des patients d'un niveau de dépendance élevé (EHPAD, démence...) a privé cette étude d'informations pertinentes pour la médecine générale car ces deux groupes de patients représentent une partie importante de la patientèle en médecine libérale : selon le DREES (120), les enfants constituent environ 13% de l'ensemble des consultations en médecine générale dont 88% dans le cadre d'un suivi régulier. Le motif de consultation hors suivi est le plus souvent en lien avec une affection aiguë des voies respiratoires. Un médecin généraliste en milieu rural accompagnerait en moyenne plus de 30 patients dans les EHPAD (121).
 - Malgré la décision d'exclure les patients présentant des hauts niveaux de dépendance, les caractéristiques comme le trouble de la mémoire et le déficit cognitif ne sont pas recherchés dans notre étude.
- Biais déclaratif :
 - Tous les symptômes ont été autodéclarés par les patients : Il reste imaginable que certains symptômes ont été exagérés et des événements intercurrents comme la persistance de symptômes ou un non-retour à la normale ont été déclarés en espérant de pouvoir avoir accès à une (télé)consultation supplémentaire ou une référence vers un médecin spécialisé. Des personnes affectées à 2 ans du diagnostic peuvent donc également être plus intéressées à participer à cette étude pour le même motif. D'autres symptômes ont potentiellement été sous-estimés en gravité. L'auto-reportage des symptômes reste parfaitement subjectif et risque de varier d'un patient à l'autre.

- Biais protopathique :
 - o Il n'est pas possible de savoir si certains symptômes ou états étaient préexistants avant l'infection. Les symptômes déclarés peuvent également être causés par une autre infection entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude et non à la COVID-19, d'autant plus que les réponses aux questionnaires ont principalement été réalisées en période hivernale ou printanière.
- Biais de mémorisation
 - o Il n'est pas possible de s'affranchir d'une potentielle difficulté pour les patients de se rappeler avec précision des symptômes au moment de la PCR positive. Il paraît également possible qu'un individu fortement atteint d'un symptôme se souvient, ou croit se souvenir, avec d'avantage de précision de ses symptômes. Dans le cas d'une atteinte importante ou d'une persistance de symptômes, ceux-ci risquent d'occuper une place plus importante dans la mémoire des participants. Ceci peut également engendrer une surestimation de certains symptômes.
 - o Lors de la réalisation de l'étude, l'âge avancé avait déjà été décrit comme facteur de risque : est-ce que ceci aurait influencé le groupe G3 lors de ses réponses au questionnaire ?

Il s'agit d'un sujet qui était en plein essor lors de la création de l'étude et qui commence maintenant à baisser en intérêt publique ce qui se manifeste, par exemple, dans la multitude de plateformes dédiées à la COVID-19 qui ont ou qui vont cesser leurs activités courant 2024 (p.ex. (122,123)). Tout de même, les résultats de ce travail restent pertinents et intéressants pour le travail en soins primaires et la compréhension de la pathologie COVID-19, surtout dans un cadre ambulatoire : ceci se reflète dans la tendance actuelle, soutenu par la loi du 24 Janvier 2022 (124), de diriger les dispositifs en ligne vers un suivi de la COVID longue symptomatique (p.ex. sante.fr/covid-long (125)) .

Concernant « l'âge », les trois groupes, aussi pertinemment choisis et significativement différents qu'ils soient, peu de questionnaires ont été rendus dans les groupes G1 et G3. La question se pose si ces 2 groupes ont rencontré des freins à leur participation :

Par exemple

- Les tests PCR en début de la pandémie avaient été réservés à certains groupes vulnérables ou aux professions qui accueillent du public (soignants, assistants maternels etc.), est-ce que ceci explique une absence de tests dans le G1, considéré moins vulnérable ?
- Une réticence à répondre en format papier car habitués ou préférant de répondre en ligne (G1 ?)
- Un obstacle physique de ramener le questionnaire à la boîte à lettres / peur de se retrouver engagé dans une démarche commerciale involontaire (G3 ?).

Quoi qu'il en soit, les trois groupes représentent à peu près la démographie française en 2022, mais ils représentent moins la réalité de la médecine générale où les personnes âgées de plus de 60 ans consultent au moins 1,5 fois plus souvent leur médecin généraliste que les personnes de moins de 60 ans. (126)

IV.2. Cohérence externe

IV.2.1. Les caractéristiques de la population d'étude

Pour évaluer la composition des participants de l'étude, il paraissait intéressant de la comparer aux données mises à disposition par l'INSEE : La dernière étude concernant les informations démographiques des habitants de la Haute-Vienne remonte à 2021, celles concernant la France sont disponibles pour 2022, l'année de la création de notre étude.

Une partie des caractéristiques à comparer est notée dans le Tableau 11 (106,107,127–129):

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques de la population d'étude avec les données de Haute-Vienne et de la France métropolitaine

	Caractéristiques		
	France (2022)	Haute-Vienne (2021)	Notre étude (2022)
Age			
20-30 ans	8,43 Mio (17,1%)	61.905 (22,9%) (15-29ans)	11 (16,9%)
31-60 ans	25,79 Mio (52,5%)	134.110 (49,7%) (30-59 ans)	40 (58,8%)
61-83 ans	14,93 Mio (30,4%)	73.943 (27,4%) (60-74 ans)	17 (25%)
<i>Total</i>			
20-83 ans	49,16 Moi (100%)	269.968 (100%) (15-74 ans)	68 (100%)
Moyenne d'âge	42,2 ans	43,5 ans	48,6 ans
Sexe			
Femme	51,7%	52,3%	63,2%
Homme	48,3%	47,7%	36,8%

Il n'était pas possible de trouver des données concernant exactement les mêmes groupes d'âge pour la Haute-Vienne (le pourcentage du groupe des jeunes en Haute-Vienne est alors probablement surestimé et celui du groupe des personnes âgées est sous-estimé).

Ceci pris en compte, nous constatons alors que les tranches d'âge de la population d'étude ressemblent à peu près à celle de la France et même à celle de la Haute-Vienne. Le groupe G2 est légèrement surreprésenté d'environ 6% et le groupe G3 est légèrement sous-représenté d'environ 5%.

La moyenne d'âge est légèrement plus élevée dans notre étude que dans la population française ou de la Haute-Vienne.

Dans notre étude, les femmes sont surreprésentées. Ceci est également le cas dans plusieurs travaux basés sur une participation par volontariat (réponses à des questionnaires) qui ont été effectués en Haute-Vienne récemment (p.ex. (49,130–132)). Une plus forte propension à participer aux études et enquêtes a été attribuée au sexe féminin à plusieurs reprises. (133,134)

Concernant les traitements habituels, notre étude retrouvait une médication de 1,5 traitement par participant par jour. Une différence significative est constatée pour l'utilisations de médicaments dans le G3 avec 2,6 traitements/jour comparé aux groupes plus jeunes (G1 : 0,7 et G2 : 1,3). Cette découverte est en accord avec les données de la littérature : les enquêtes retrouvent fréquemment un lien entre la multi-médication et l'âge. Aux États-Unis et au Canada, la plupart des adultes de plus de 40 ans consomment au moins un traitement par jour (comparable au G1 de moins de 30 ans qui en utilisent <1 traitement par jour et le G2 qui en utilise déjà plus d'1 traitement par jour). Si l'on veut comparer les groupes d'âge, environ 60% du groupe de 40-59 ans a au moins un traitement habituel comparé à

environ 83% des personnes de 60-79 ans. Environ 15% des personnes de 40-59 ans ont besoin de 5 traitements ou plus par jour comparé à environ un tiers des personnes âgées de 60-79 ans.(135) Il est également possible de décliner le nombre de traitements journaliers en nombre de problèmes de santé ou de maladie chronique, l'INSEE retrouve également une différence significative pour la France : 15% des personnes de 20 ans sont atteintes d'un problème de santé durable comparé à environ 75% pour les personnes de 75 ans et plus. (126,136) Concernant l'impact de ces comorbidités et traitement avec la COVID, il a été découvert que 80% des décès dû à la COVID-19 sont reportés chez des patients présentant au moins une comorbidité. (137)

En ce qui concerne le poids, nous avons constaté une perte de poids d'environ 4,5kg pendant l'infection COVID-19 sans différence significative entre les groupes d'âges ni persistance de cette perte de poids : Di Filippo et al. décrivent une perte de poids dans environ 30% des infections à SARS-CoV-2. Une perte de poids >5% du poids habituel est souvent associée à une COVID longue. Même si aucune conclusion vis-à-vis de l'âge peut être tirée de notre étude, le constat d'une perte de poids importante lors d'une COVID-19 devrait alors être pris au sérieux et une surveillance plus étroite par le médecin traitant paraît judicieux.

IV.2.2. Objectif principal : les symptômes selon l'âge

Pour rappel : notre étude a constaté la présence des symptômes

- « Fatigue, hyperthermie, céphalées, courbatures/douleurs musculaires » dans 60% des cas et
- « Toux, essoufflement, agueusie et anosmie » dans environ 50% des cas au moment du diagnostic.

Les symptômes persistants (environ 30%) à l'inclusion étaient principalement

- La fatigue, les céphalées, les courbatures, l'essoufflement/difficultés respiratoires et les douleurs articulaires.
- Il y avait peu d'apparitions de nouveaux symptômes au décours des 2 ans entre le diagnostic et l'inclusion.

En ce qui concerne les symptômes par groupe d'âges au moment du diagnostic, il n'existait pas de différence significative mais nous avons retrouvé

- Moins de douleurs musculaires et de céphalées et plus de rhinorrhée dans le G1
- Plus d'anosmie dans le G2
- Moins de toux et d'essoufflement dans le G3.

Au moment de l'inclusion, les différences significatives concernaient tous le G3 :

- La persistance des courbatures et douleurs musculaires et articulaires est significativement plus fréquente dans le G3 que chez les adultes plus jeunes. Ce même groupe souffrait aussi significativement plus souvent d'une apparition d'essoufflement (initialement plus rare) et d'une disparition ou stabilité de leur atteinte d'odorat au décours des 2 ans.

Nos résultats sont majoritairement en accord avec la littérature et peuvent être retrouvés dans une multitude de travaux à ce sujet. Pour donner quelques exemples représentatifs :

- L'étude Score 19 de Santé Publique France et l'ARS de Nouvelle-Aquitaine (49) retrouvait également une déclaration prépondérante d'asthénie, de fièvre, de céphalées et de toux au moment de l'infection au SARS-CoV-2. Une anosmie et/ou agueusie étaient présentes dans environ la moitié des cas. Comme dans notre étude où le G2 déclarait le plus d'anosmie, selon Score 19, ce symptôme connaissait une diminution avec l'âge lors de la 1^{ère} vague de la COVID-19.
- Concernant la persistance des symptômes, Ballering et al. (118) décrivent également une persistance de la fatigue, des courbatures et de l'essoufflement/difficultés respiratoires 3-5 mois après l'infection COVID-19. Ils ne retrouvent pas de persistance des céphalées, ce qui est différent de ce que nous avons retrouvé dans notre étude.
- Dans une grande méta-analyse, Kokolevich et al. (110) ont étudié la persistance de symptômes d'une infection paucisymptomatique (et qui ressemblent donc potentiellement à nos patients ambulatoires) chez les patients de 18-65 ans. Ils retrouvent la persistance d'une fatigue et d'un essoufflement ainsi que des douleurs musculaires et articulaires.

Il était difficile de comparer nos résultats par groupes d'âge à la littérature : Comme décrit auparavant, l'âge est largement décrit comme un facteur de risque pour certains événements post-COVID bien précis (p.ex. décès, hospitalisation, formes graves), mais il est rare de retrouver des comparaisons de groupes d'âges dans un objectif d'analyse de symptômes de la COVID-19 longue. En plus, il n'y a aucune uniformité des tranches d'âges dans la littérature ce qui rend la tâche bien plus difficile. Voici un essai de comparaison ciblé sur nos résultats :

Concernant les données similaires à notre G1, Mogensen et al. (138) ont étudié une cohorte d'âge moyenne de 26,5 ans avec des symptômes persistants : Le symptôme largement prédominant qui ressort dans leur étude est l'anosmie/l'agueusie ce qui n'est pas le cas dans notre étude. La rhinorrhée dans cette population était souvent associée à un essoufflement persistant. Comme dans notre étude, très peu de patients de ce groupe d'âge décrivaient des céphalées persistantes.

Comme nous, Taberero et al. (139) retrouvent une prédominance d'anosmie pour une population d'étude similaire à notre G2. Ils décrivent également une prévalence fréquente de fièvre, de douleur thoracique et de douleurs musculaires au moment de l'infection. Une méta-analyse se concentrant sur les symptômes persistants chez les adultes en activité professionnelles (110) (donc correspondant aux groupes G1 et G2) retrouve surtout la fatigue et l'essoufflement pour ce groupe d'âge.

Le groupe G3 bénéficie d'une attention particulière dans la littérature dû à sa prédisposition supposée pour le développement d'une forme grave : La fièvre, la toux et l'essoufflement/dyspnée ainsi que la fatigue sont décrits comme les symptômes initiaux les plus fréquents (140). Une publication dans The Lancet (141) décrit une persistance de symptômes chez environ 10% des patients >65 ans avec une prédominance de fatigue et, contrairement à ce que nous avons constaté, de la toux et de l'essoufflement. Nous n'avons initialement découvert un essoufflement que chez environ un tiers des personnes âgées, mais nous avons ensuite constaté que l'essoufflement se développait significativement plus souvent dans ce groupe de patients à 2 ans du diagnostic. Il est impossible de savoir si cette

apparition est véritablement en lien avec le diagnostic COVID-19 initial. Concernant l'anosmie qui a disparu de manière significative dans le G3 de notre étude, l'INSERM constate que les personnes âgées ont plus de risque de voir ce symptôme persister. (142) Selon l'étude Score 19 de SPF et l'ARS de Nouvelle-Aquitaine (49) ce symptôme connaissait une diminution avec l'âge lors de la 1^{ère} vague de la COVID-19.

Ces différences dans la littérature peuvent être expliquées par leur date de publication : Notre travail se base uniquement sur des infections avec la souche sauvage de SARS-CoV-2. Des différences de symptômes en lien avec les variants du SARS-CoV-2 ont été décrits dans une multitude d'études. Il est alors également probable que nos résultats auraient variés selon le variant inclus. Ceci pourrait donner lieu à des investigations supplémentaires lors d'une autre étude.

Il est également possible que certaines différences s'expliquent par le fait que notre étude incluait uniquement des patients ambulatoires tandis que la plupart des données de la littérature ne différencient pas les patients hospitalisés de ceux ayant eu recours aux soins primaires.

Bien que les résultats de notre étude concernant les symptômes et les groupes d'âges semblent souvent en adéquation avec les données de la littérature, il semble indispensable d'avoir conscience du fait que nos résultats représentent uniquement un petit nombre de cas et que nos données sont auto-reportées 2 ans après l'infection.

IV.2.3. Objectifs secondaires

IV.2.3.1. Phlébites et TVP, douleurs aux mollets

Notre étude ne retrouve pas de différence significative entre les trois groupes d'âge concernant les phlébites et les TVP. L'incidence d'une affection des voies sanguines depuis le diagnostic (retrouvé dans les G1 et G2) semble découplée de la présence d'une douleur au niveau des mollets (retrouvé dans les G2 et G3).

Concernant ces items, le petit nombre de cas inclus est à souligner : les résultats ne sont pas représentatifs. Dans ce cas, le résultat semble de faible valeur car elle est en stricte désaccord avec les données de la littérature qui retrouvent qu'une COVID-19 soumet surtout les personnes de plus de 50 ans à un risque élevé de TVP, d'embolie pulmonaire et de saignements (141).

D'un point de vue médical général, il semble tout de même précieux de savoir que la phlébite n'est ni une conséquence de COVID anodine ni rarissime : 6% de nos participants déclarent avoir été diagnostiqué d'une phlébite ou de TVP depuis leur diagnostic. Si un lien supposé avec la COVID-19 existe, ceci serait le cas pour plus d'1 patient sur 20 qui consulte pour ce motif infectieux. La littérature retrouve une incidence d'environ 2,5% de thromboses artérielles (3-6 fois plus de risque) et d'1 % de thromboses veineuses (2-3 fois plus de risque) dans l'année qui suit l'infection. (143)

Les questions ciblées et un examen clinique complet pourrait être la clé pour la détection de cette affection et pour éviter ses conséquences néfastes.

IV.2.3.2. Dyspnée

L'essoufflement et la dyspnée persistaient très fréquemment (33,8%) dans notre étude sans différence significative entre les groupes d'âge. Environ trois quarts des patients essoufflés décrivent une gêne très peu limitante dans la vie courante (Stade I et II). Curieusement, les limitations les plus importantes ont été décrites par le groupe G2.

La persistance d'essoufflement est explicitement décrite pour une population d'étude très jeune par Walsh-Messinger et al. (144) sans pour autant augmenter le nombre de consultations chez leur médecins traitants, une 2^e étude (70) chez les jeunes de 20 ans montre la persistance (transitoire) de dyspnée dans 43% des cas. Même si l'essoufflement dans la population jeune semble fréquent, Cheng et al. (145) retrouvent dans leur travail une incidence significativement plus élevée de l'essoufflement à la suite d'une COVID-19 chez les patients de plus de 65 ans comparé aux patients plus jeunes. Il n'existe, à ce jour, pas d'étude comparant le grade de l'essoufflement post-COVID selon l'âge, mais Daines et al. retrouvent que 50% des patients hospitalisés pour une COVID-19 ressentent un essoufflement à 5 mois de leur infection. Similaires à nos résultats, les patients âgés de plus de 60 ans de cette étude constataient significativement moins d'essoufflement que les patients moins âgés. (146) Il serait intéressant de comparer ses résultats à une étude similaire dans un cadre ambulatoire en mettant le focus explicitement sur les différences entre les groupes d'âge, d'autant plus que Smith et al. (147) constataient une association entre la dyspnée et le jeune âge ainsi qu'entre la dyspnée et la non-hospitalisation au moment de la COVID-19.

IV.2.3.3. Résultats des échelles et scores

Nous avons retrouvé un ressenti global satisfaisant de 8/10 avec une différence entre le groupe G1 qui se sent significativement mieux que le groupe G3. Concernant les données de la littérature, une étude pré-COVID de Ramsey et al. (148) qui comparait différents groupes d'âge en 2014 suggère que le bien-être général (auto-reporté) de la population âgée (>60 ans) était plus satisfaisant que celui de la population plus jeune (et surtout que celui des groupes de l'âge intermédiaire (30-60 ans, équivalent à notre G2)). Au regard de l'ère post-COVID, De Pue et al. (149) retrouvaient que le bien-être général était moins bien coté aussi bien après qu'avant la pandémie, et ceci quel que soit l'âge. La même étude constatait une baisse importante du bien-être générale dans la population âgée suite au 3^e confinement généralisé en Belgique avec un impact persistant sur ce groupe. Ils expliquent ces résultats par la corrélation indissociable entre le bien-être et les relations sociales de la personne âgée, lien gravement perturbé par les mesures de distanciation sociale. Dans le contexte postpandémique global, nos résultats vis-à-vis du bien-être général altérée du G3 à 2 ans de l'infection COVID-19 semblent alors pertinents. Il est, en revanche, peu probable qu'ils soient en lien directe avec l'infection COVID-19 diagnostiquée par PCR en 2020, mais ils résultent plutôt d'un contexte social et économique inédit. Dans un futur travail, il serait intéressant de discriminer l'effet post-infectieux à l'effet postpandémique.

Le retour à l'état habituel dans notre étude est décrit pour 60% de la population (3 patients sur 5). Les patients prenaient en moyenne 2,5 mois pour le retour à l'état général et le sommeil et un peu plus d'un mois en ce qui concerne la vie professionnelle. Le groupe des jeunes reportent la durée la plus longue pour un retour à la normale (avec peu de données, ce qui risque de fausser la signification des résultats). Concernant le retour à l'état habituel (« recovery»), Oelsner et al. (150) retrouvent que 4 adultes sur 5 sont retournés à leurs états

habituels au bout de 3 mois post-infectieux. Ce délai de retour à l'état précédant ressemble à nos résultats concernant le temps nécessaire du retour à l'état antérieur et à la définition de l'OMS concernant la COVID longue (persistance des symptômes >3mois). Cependant, notre étude avec son effectif réduit semble surestimer la persistance de l'impact de la COVID-19 à 2 ans avec un nombre moins élevé de retours à l'état habituel. Mansell et al. (141) soulèvent la possibilité d'une maladie post-COVID après un retour à l'état normal initial ce qui pourrait être le cas dans notre étude qui proposait un suivi à 2 ans post infection. Tout de même, comme dans notre étude, aucun lien précis entre l'âge et le retour à l'état avant-COVID-19 a été retrouvé dans la littérature. (150) Les participants restaient également très indépendants dans leurs tâches de la vie courante peu importe l'âge. Ce résultat est peu étonnant, car la dépendance était un des facteurs principaux d'exclusion de l'étude.

Concernant les scores d'évaluation du bien-être mental, tous les participants présentent un HADS-dépression qui indique une absence de dépression, mais le score du G1 est significativement plus bas que celui du G3. Concernant l'anxiété, il n'y a pas de différence significative au niveau d'HADS, mais pour les G1 et G2, nous retrouvons un score clairement négatif (HADS<7) tandis que le G3 présente un score qui est plus douteux (HADS 8-10). Une large étude aux Royaume-Unis d'avant-COVID (151) constatait une moyenne d'HADS-dépression de 3 dans la population adulte (25-65 ans) et un HADS-anxiété d'environ 6-7. L'anxiété avait tendance à baisser avec l'âge tandis que les scores de la dépression étaient les plus élevés entre 40 et 55 ans. Concernant le bien-être mental post-COVID, certaines études indiquent que la persistance d'une dépression et de l'anxiété post-COVID est plus répandue dans la population jeune. D'autres retrouvent un pic des deux scores entre 60-70 ans. Les moyennes des scores des études récentes post-COVID seraient d'environ 5 pour l'HADS-anxiété et de 4,7 pour l'HADS-dépression. (86,152) Les résultats semblent alors hétérogènes et inconsistants. Nos résultats viennent à une conclusion différente : La moyenne de l'HADS-anxiété ressemble à celui de l'étude anglosaxonne, avec la différence que l'anxiété semble être plus répandue dans la population âgée de notre étude. Le taux de l'HADS-dépression (post-COVID) semble bien plus élevé que dans la population générale d'avant-COVID et post-COVID. Il augmentait avec l'âge ce qui est en désaccord avec certaines données de la littérature. Ces résultats pourraient, encore une fois, être en lien avec la perte du facteur protecteur de l'entourage social pendant les confinements COVID-19.

Concernant la fatigue, une grande partie des participants à l'étude décrivait une fatigue au moment du diagnostic (86%) et environ un tiers déclarait une fatigue persistante au moment de l'inclusion avec un score de fatigue peu élevé sans différence significative selon l'âge. Une étude anglaise (153) constate la quasi absence d'une fatigue post-COVID chez les patients de plus de 70 ans malgré le risque accru d'une maladie sévère et, en conséquence, de la présence de symptômes post-COVID.

Robin De Best a étudié en détail les parties « fatigue » et « bien-être mental » de l'étude EVIDENCE dans le cadre de sa thèse de médecine générale. (154)

IV.2.3.4. Chutes

Notre étude retrouvait en moyenne 4 chutes chez 10% de notre population d'étude sans différence significative avec l'âge et même moins de cas de chutes mentionnés dans le G3. Une étude de Nguyen et al. (155) faisait également état d'un taux de chutes de 10% parmi sa population d'étude (âgée). L'incidence de chutes montait avec l'âge, mais ne montrait pas de différence entre le groupe post-COVID et un groupe de référence. Aucune étude comparant les chutes et l'âge après une COVID-19 n'a été retrouvée. Les rares travaux qui ont étudié les chutes en lien avec la COVID-19 semblent mettre leur focus sur les personnes âgées, les chutes et ses préventions étant un enjeu important dans la prise en charge médicale de la personne âgée.

IV.2.3.5. Recours aux Soins

Concernant les recours aux soins en lien avec la COVID et avec l'âge, notre étude n'a pas retrouvé de différences significatives. Toutefois, une corrélation positive entre les recours aux soins et le délai du retour à l'état normal a été trouvée pour le G1. Ce résultat est intéressant dans le sens où les recours aux soins des patients de l'âge moyen et de l'âge avancé ne semblent pas avoir eu d'impact sur le rétablissement de la COVID-19 dans ces deux groupes mais nous pouvons supposer un lien entre la COVID-19 et des consultations dans le groupe des jeunes. Une explication potentielle serait que les consultations en lien avec la COVID-19 se « noyaient » dans la quantité plus élevée des groupes plus âgées en lien avec leurs comorbidités et passent donc plus inaperçus. Une autre explication peut être retrouvée dans le tout petit nombre de non-retour à l'état antérieur du G1 qui risque, en lien avec le biais déclaratif, d'être peu représentatif. Les deux explications ne peuvent pas être réfutées car, comme mentionnée auparavant, les groupes les plus âgées de notre étude avaient significativement plus de comorbidités (décliné par le nombre de traitements, voir Chapitre IV.2.1) et les jeunes n'avaient pas tendance à consulter plus malgré certains symptômes persistants en post-COVID (Chapitre IV.2.3.2)

Une évaluation complète des recours aux soins de l'étude EVIDENCE est présentée par Cyrielle CODDE dans le cadre de sa thèse de médecine. (156)

IV.2.3.6. La perception de l'état post-COVID

Vis-à-vis de la perception, le verbatim nous a permis de voir quelques différences entre les trois groupes d'âges :

- Leur état actuel de sommeil et une baisse d'activité dans le G1
- La fatigue dans le G2
- La perte d'odorat et la dédramatisation des symptômes dans le G3

La perception de la baisse d'activité du G1 est en accord avec nos résultats du délai long du retour à l'état normal pour les jeunes.

Curieusement, les autres analyses concernant le sommeil et la fatigue n'ont pas retrouvé de résultats alarmants dans les groupes qui se sentent, respectivement, gênés par ses deux symptômes. De plus, la perte de l'odorat perçue par le G3 est en désaccord avec nos analyses des symptômes qui retrouvent plutôt une disparition de l'anosmie avant le moment de l'inclusion dans l'étude. Elle est, cependant, en accord avec la littérature qui estime une hausse de l'incidence de l'anosmie post-COVID chez les personnes âgées.

Comme décrit par le G3, plusieurs études mentionnaient le fait que les personnes âgées ne présentaient pas certains symptômes post-COVID. Ceci s'expliquerait par le simple fait qu'ils ne pensaient pas indispensable de les transmettre aux groupes de chercheurs.

Pour apporter une perspective sociale à cette analyse, il existe une étude intéressante de 2021 décrivant les réactions émotionnelles aux premiers confinements chez les adultes de trois groupes d'âge différents : les jeunes de 18-31 ans montraient la tendance à se focaliser sur eux-mêmes et de voir la pandémie de façon négative, les adultes de 32-64 ans se concentraient sur les besoins de leurs familles et de leur entourage et les personnes âgées de 65 ans et plus se montraient principalement préoccupées de questionnement en termes de santé durant le confinement sans montrer, pour autant, plus de signes d'anxiété que les groupes plus jeunes. (111)

Ces perceptions de la maladie COVID-19 ajoutent sans doute une dimension précieuse à tenir en compte en médecine générale : ils font appel à la bienveillance envers les différents patients selon leur âge et leurs préoccupations ainsi qu'un rappel de l'importance d'un interrogatoire précis et complet pour les personnes âgées afin de leur permettre de réaliser l'existence de certains symptômes qu'ils auraient tendance à mettre sur le compte de la vieillesse.

IV.3. Rôle du Médecin Traitant

Les possibilités de l'implication du médecin traitant dans la prise en charge de la médecine générale sont diverses et ont été, autant que possible, abordées dans les chapitres précédents. Le médecin traitant joue, aujourd'hui autant qu'en début de la pandémie, un rôle clé dans la prise en charge de l'infection au SARS-CoV-2 : Une étude de Lund et al. (157) montre qu'il existe une corrélation entre la prise en charge ambulatoire de la COVID-19 et l'augmentation du nombre des consultations chez leur médecin traitant et que ceci peut indiquer une persistance de symptômes. A l'heure actuelle, le focus de la prise en charge de la maladie COVID-19 est en train de passer de la gestion de l'infection aiguë au suivi des séquelles (la COVID longue).

Comme mentionné dans une multitude de travaux à ce sujet, les personnes âgées occupent une place particulière concernant la COVID-19, autant dû au risque d'une maladie sévère que par leurs particularités médico-sociales qui ont pu être soulignés par ce travail.

IV.4. Perspectives

Par suite des résultats de cette étude, il serait intéressant de regrouper les résultats et informations colligés dans ce travail et dans les études similaires afin de créer des guides de prise en charge de la COVID (longue) selon les différents groupes d'âge en milieu ambulatoire. A l'heure actuelle, les informations par groupes d'âges semblent malheureusement encore peu complètes et les résultats d'études existantes semblent fragiles. Plusieurs études à ce sujet sont en cours de publications dont l'étude GERICO au CHU de Limoges portant sur une cohorte de personnes âgées de plus de 70 ans, hospitalisées en services dédiés à la COVID-19. Les résultats de ces cohortes sont attendus avec impatience et peuvent ajouter des données de valeurs à la recherche de l'impact de la COVID-19 sur l'âge. Pour ajouter plus d'informations pour la médecine générale, il serait également intéressant de créer des études qui incluent plus de personnes de >65 ans ou de patients en situation de dépendance par hétéro-reportage dans un cadre ambulatoire.

V. Conclusion

L'objectif de ce travail était une évaluation de l'impact de la COVID-19 en début de la pandémie et à 2 ans du diagnostic initial sur trois groupes d'âges bien précis dans une population de patients ambulatoires à PCR COVID positive en Haute-Vienne.

L'évaluation a su révéler quelques différences significatives entre les groupes d'âges. Malgré certaines divergences, ces différences sont généralement en adéquation avec la littérature scientifique et concernent le plus souvent le groupe G3 (groupe des personnes âgées) : selon notre étude, ce groupe semble avoir plus de comorbidités, de souffrir le plus souvent d'une affection musculosquelettique au moment du diagnostic et de connaître une apparition d'essoufflement à 2 ans du diagnostic, de présenter un niveau de dépression plus élevé et un bien être global plus fragile et d'avoir plus de recours aux consultations et aux hospitalisations que les autres groupes plus jeunes. Ces résultats peuvent soutenir l'hypothèse initiale qu'une vulnérabilité plus importante pour la COVID-19 est retrouvée dans la population âgée. Ils sont d'autant plus précieux qu'une grande partie de la patientèle d'un médecin généraliste appartient à ce groupe d'âge. La population jeune (G1) se démarque du reste de la population d'étude par un délai de retour à leur état habituel plus long et une corrélation entre ce délai et leur recours aux soins.

Les divergences entre la littérature et nos résultats peuvent être expliquées par l'inclusion très fréquente de données issues d'études hospitalières. Une étude de Alzahrani et al. désigne l'hospitalisation comme ayant un impact clairement négatif sur les mécanismes d'adaptation et le bien-être mental d'un patient. (158) Suite à une pandémie apte à pousser le système de santé hospitalier à ses limites, il est facilement imaginable que la différence entre les vécus des patients suivis en milieu hospitalier et ceux, comme dans notre étude, suivi uniquement en médecine ambulatoire aient divergé de façon importante. La prise en charge de ces 2 types de patients concernant la COVID-19 est alors à différencier et ceci souligne l'importance de notre travail pour la médecine générale.

Outre ces résultats précis, nous pouvons également parvenir à la conclusion que chaque âge démontre ses spécificités bien particulières en lien avec la COVID-19 qui n'est pas passée inaperçue peu importe la tranche d'âge au moment de l'infection. Le rôle du médecin généraliste étant de prendre en charge le patient dans ses besoins individuels, ce travail pourra servir de base de réflexion pour une prise en charge adaptée selon le groupe d'âge. Peu importe l'origine (COVID-19 ou non) des ressentis et répercussions sur la santé dans l'ère post-COVID, le médecin généraliste sera le premier interlocuteur pour cette prise en charge sur mesure.

Références bibliographiques

1. World Health Organisation [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic.
Disponible sur : <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
2. Santé Publique France [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Covid-19 en Nouvelle-Aquitaine. Bulletin de santé publique, bilan 2020-2023.
Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/nouvelle-aquitaine/documents/bulletin-regional/2024/covid-19-en-nouvelle-aquitaine.-bulletin-de-sante-publique-bilan-2020-2023>
3. Mainaud T, Raynaud É. INSEE 2021: France, portrait social. Institut national de la statistique et des études économiques [Internet]. 25 nov 2021;(2021).
Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5432509?sommaire=5435421>
4. Casassus P. Covid-19: que retenir ? Paris, France: Éditions Maloine; 2022.
5. Dacheux E, Goujon D. Covid-19, Reconstruire le social, l'humain et l'économique. Byk C, éditeur. Paris: MA éditions; 2020.
6. Trémolières F. VIDAL. 2023 [cité 9 mai 2024]. Covid19 : trois ans d'histoire.
Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30141-covid-19-trois-ans-d-histoire.html>
7. Pommier H. www.lepopulaire.fr. 2020 [cité 10 mai 2024]. Le CHU de Limoges réalise de 5 à 10 tests de dépistage du coronavirus par jour.
Disponible sur: https://www.lepopulaire.fr/limoges-87000/actualites/le-chu-de-limoges-realise-de-5-a-10-tests-de-depistage-du-coronavirus-par-jour_13754292/
8. Vinclair T. ici (par France Bleu et France 3). 2020 [cité 10 mai 2024]. Un premier cas de coronavirus diagnostiqué dans le Limousin.
Disponible sur: <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/un-premier-cas-de-coronavirus-diagnostique-dans-le-limousin-1583614141>
9. Légifrance [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2024]. Décret n° 2020-860 du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé.
Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000042105897>
10. Dicom O. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 10 mai 2024]. Vaccination contre la COVID en France : au 25 janvier 2021, près de 1 092 958 vaccinations ont été réalisées en France.
Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/vaccination-contre-la-covid-en-france-au-25-janvier-2021-pres-de-1-092-958>
11. Dicom B. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 10 mai 2024]. Evolution du pass sanitaire : Quand faire mon rappel pour avoir un certificat de vaccination valide ?
Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/evolution-du-pass-sanitaire-quand-faire-mon-rappel-pour-avoir-un-certificat-de>
12. Légifrance [Internet]. 2021 [cité 13 mai 2024]. Décret n° 2021-724 du 7 juin 2021 modifiant le décret n° 2021-699 du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire.
Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043618403>
13. Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique [Internet]. 2022 [cité 13 mai 2024]. Pass sanitaire : toutes les informations utiles.
Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/tousanticovid-signal-cahier-rappel->

- numerique
14. Gouvernement français [Internet]. 2022 [cité 13 mai 2024]. Les différences entre le « pass sanitaire » et le « pass vaccinal ». Disponible sur: <https://www.info.gouv.fr/actualite/les-differences-entre-le-pass-sanitaire-et-le-pass-vaccinal>
 15. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. 2022 [cité 9 mai 2024]. Amélioration de la situation sanitaire : le Gouvernement annonce la fin de l'obligation du port du masque dans les transports collectifs - Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/amelioration-de-la-situation-sanitaire-le-gouvernement-annonce-la-fin-de-l>
 16. Guillope S. L'influence de la pandémie liée à SARSCov-2 sur la relation entre patient et médecin généraliste : une étude préliminaire qualitative sur une population de personnes consultant leur médecin traitant en Ille-et-Vilaine. Thèse de médecine, Faculté de Rennes. 20 juin 2023;
 17. Duez M, Mermier M. COVID-19: rôles et expériences des médecins généralistes dans un contexte de crise sanitaire, l'exemple des Bouches-du-Rhône. Thèse de médecine, La Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales de Marseille. 2 déc 2020;
 18. Ramond-Roquin A, Gautier S, Le Breton J, Bourgueil Y, Bouchez T. French General Practitioners' Adaptations for Patients with Suspected COVID-19 in May 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 19 janv 2023;20(3):1896.
 19. Rohilla J, Tak P, Jhanwar S, Hasan S. Primary care physician's approach for mental health impact of COVID-19. *J Family Med Prim Care*. 30 juill 2020;9(7):3189-94.
 20. Fasquel M. Influence de la pandémie à COVID-19 sur la relation médecin-patient du point de vue des patients. Thèse de Médecine, Université de Lille. 17 oct 2023;
 21. Institut Pasteur [Internet]. 2020 [cité 12 mai 2024]. Covid-19 (virus SARS-CoV-2). Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/covid-19-virus-sars-cov-2>
 22. Institut Pasteur [Internet]. 2023 [cité 12 mai 2024]. Origine du SARS-CoV-2 : les recherches se poursuivent. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/origine-du-sars-cov-2-recherches-se-poursuivent>
 23. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. avr 2020;5(4):536-44.
 24. Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TTY, Perry BW, Castoe TA, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol*. nov 2020;5(11):1408-17.
 25. Sallard E, Halloy J, Casane D, Van Helden J, Decroly É. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *Med Sci (Paris)*. août 2020;36(8-9):783-96.
 26. Rouzioux C, Berche P. De l'origine du Sars-CoV-2 à la virologie/biologie dangereuse. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 août 2023;207(7):872-4.
 27. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 11 mai 2024]. SRAS. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sras>
 28. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. mars 2021;19(3):141-54.
 29. Liu WJ, Liu P, Lei W, Jia Z, He X, Shi W, et al. Surveillance of SARS-CoV-2 at the Huanan Seafood Market. *Nature*. 5 avr 2023;631(8020):402-8.

30. Naoum S. Institut français de l'éducation - Plateforme ACCES. 2024 [cité 15 mai 2024]. Origine et évolution du Sars-CoV-2 responsable de la pandémie Covid-19. Disponible sur: <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/covid-19/origine-et-evolution-du-genome-de-sars-cov-2/origine-et-evolution-du-sars-cov-2-responsable-de-la-pandemie-covid-19>
31. Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) [Internet]. 2020 [cité 13 mai 2024]. COVID-19 : comprendre une épidémie. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/covid-19/mieux-comprendre-epidemie>
32. Dedet JP. Les épidémies: de la peste noire à la grippe A-H1N1. Paris: Dunod; 2010. (UniverSciences).
33. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. 2023 [cité 15 mai 2024]. Taxon Details Betacoronavirus pandemicus. Disponible sur: https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202301868&taxon_name=Betacoronavirus%20pandemicum
34. Lefevre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 oct 2020;59(599):18-23.
35. Zhou S, Lv P, Li M, Chen Z, Xin H, Reilly S, et al. SARS-CoV-2 E protein: Pathogenesis and potential therapeutic development. *Biomed Pharmacother*. mars 2023;159:114242.
36. Zhang Z, Nomura N, Muramoto Y, Ekimoto T, Uemura T, Liu K, et al. Structure of SARS-CoV-2 membrane protein essential for virus assembly. *Nat Commun*. 5 août 2022;13(1):4399.
37. Lelièvre JD, Gautheret-Dejean A, Petitprez K, Tchakamian S. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. *Haute Autorité de Santé*. 25 nov 2020;
38. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-2.
39. Puhach O, Meyer B, Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. *Nat Rev Microbiol*. mars 2023;21(3):147-61.
40. World Health Organisation [Internet]. 2024 [cité 21 mai 2024]. Tracking SARS-CoV-2 variants. Disponible sur: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
41. Santé Publique France [Internet]. 2024 [cité 21 mai 2024]. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
42. World Health Organisation [Internet]. 2023 [cité 22 mai 2024]. Updated working definitions and primary actions for SARSCoV2 variants. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants>
43. Santé Publique France [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
44. World Health Organisation [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Disponible sur: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

45. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) [Internet]. 2022 [cité 21 mai 2024]. Coronavirus et Covid-19. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
46. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta*. 1 juill 2022;244:123409.
47. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2021 [cité 6 juin 2024]. Covid-19 : quelle utilité aujourd'hui pour les tests sérologiques ? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273496/fr/covid-19-quelle-utilite-aujourd-hui-pour-les-tests-serologiques
48. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Place du scanner thoracique - réponses rapides dans le cadre de la COVID-19. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178626/fr/place-du-scanner-thoracique
49. Gault G. Première vague épidémique de SARS-CoV-2 en Nouvelle-Aquitaine : Facteurs associés à la gravité, à l'anosmie et/ou l'agueusie et à la transmission intra-foyer Mars-Avril 2020. *Santé Publique France*. avr 2020;
50. vaccination info service (Santé Publique France) [Internet]. 2024 [cité 23 mai 2024]. Covid-19. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Covid-19>
51. Santé Publique France [Internet]. 2024 [cité 22 mai 2024]. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19.-bilan-de-la-saison-2023-2024>
52. Worldometer [Internet]. [cité 29 mai 2024]. COVID - Coronavirus Statistics. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
53. World Health Organisation [Internet]. 2024 [cité 29 mai 2024]. COVID-19 epidemiological update - 17 May 2024. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-167>
54. Mahrokhian SH, Tostanoski LH, Vidal SJ, Barouch DH. COVID-19 vaccines: Immune correlates and clinical outcomes. *Hum Vaccin Immunother*. 22 mars 2024;20(1):2324549.
55. Li M, Wang H, Tian L, Pang Z, Yang Q, Huang T, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 3 mai 2022;7(1):146.
56. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 4 févr 2021;384(5):403-16.
57. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. mai 2021;397(10287):1819-29.
58. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Hernández AQB, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 24 mai 2024]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116185>
59. Hardt K, Vandebosch A, Sadoff J, Le Gars M, Truyers C, Lowson D, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a booster regimen of Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19 (ENSEMBLE2): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled,

- phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* déc 2022;22(12):1703-15.
60. L'Assurance Maladie [Internet]. 2024 [cité 24 mai 2024]. Campagnes de vaccination contre le Covid-19.
Disponible sur: <https://www.ameli.fr/creuse/assure/sante/themes/covid-19/vaccination-contre-le-covid-19/campagne-vaccination-covid19-rappel>
 61. World Health Organisation [Internet]. [cité 23 mai 2024]. COVID-19 vaccines.
Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
 62. World Health Organisation [Internet]. [cité 23 mai 2024]. COVID-19 Vaccines with WHO Emergency Use Listing.
Disponible sur: <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/covid-19-vaccines-who-emergency-use-listing>
 63. L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Les données de la vaccination contre la COVID-19 - Chiffres clés en France.
Disponible sur: <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/synthese/>
 64. Santé Publique France [Internet]. 2024 [cité 30 mai 2024]. Semaine européenne de la vaccination 2024.
Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/semaine-europeenne-de-la-vaccination-2024>
 65. Elmaleh Y, Garnier M. *La Revue du Praticien.* 2022 [cité 7 juin 2024]. Prise en charge des formes graves de Covid-19 en réanimation.
Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/prise-en-charge-des-formes-graves-de-covid-19-en-reanimation>
 66. Cheng AM, Dollar E, Angier H. Outpatient Management of COVID-19: Rapid Evidence Review. 2023;107(4).
 67. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. 2024 [cité 7 juin 2024]. Post-COVID Conditions.
Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
 68. L'Assurance Maladie [Internet]. 2024 [cité 7 juin 2024]. « Covid long » : quel diagnostic et prise en charge ?
Disponible sur: <https://www.ameli.fr/creuse/medecin/sante-prevention/pathologies/covid-long-quel-diagnostic-et-prise-en-charge>
 69. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkelli Y, Kalkstein N, Akiva P, et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ.* 11 janv 2023;380:e072529.
 70. D'Ettorre G, Gentilini Cacciola E, Santinelli L, De Girolamo G, Spagnolello O, Russo A, et al. Covid-19 sequelae in working age patients: A systematic review. *J Med Virol.* mars 2022;94(3):858-68.
 71. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, Puskarich MA, Cohen K, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases.* oct 2023;23(10):1119-29.
 72. Van Kessel S, Olde Hartman TC, Lucassen P, Van Jaarsveld C. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract.* 16 juill 2021;39(1):159-67.
 73. Edemekong PF, Bomgaars DL, Sukumaran S, Schoo C. Activities of Daily Living. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470404/>
 74. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet].

2018. Limitations fonctionnelles et restrictions d'activité des personnes âgées vivant à domicile : une approche par le processus de dépendance - Résultats de l'enquête Capacités, Aides et REssources des seniors (CARE).
Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-08/dd26.pdf>
75. Isik EI, Yilmaz S, Uysal I, Basar S. Adaptation of the Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale to Turkish: Validity and Reliability Study. *Ann Geriatr Med Res.* mars 2020;24(1):35-40.
 76. Haute Autorité de Santé, éditeur. Recommandation de bonne pratique - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf
 77. American Psychiatric Association, éditeur. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5e édition. Washington, D.C, USA; 2013. 947 p.
 78. American Academy of Sleep Medicine, éditeur. International Classification of Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3) [Internet]. 3e édition. Darien, IL, USA; 2014
 79. Gagnon C, Bélanger L, Ivers H, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index in Primary Care. *J Am Board Fam Med.* 1 nov 2013;26(6):701-10.
 80. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep.* 1 mai 2011;34(5):601-8.
 81. Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 11 juin 2024]. Définitions : fatigue. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/fatigue/32977>
 82. L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 11 juin 2024]. Quelles sont les causes de la fatigue ?
Disponible sur: <https://www.ameli.fr/creuse/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/definition-symptomes-causes>
 83. Billones R, Liwang JK, Butler K, Graves L, Saligan LN. Dissecting the fatigue experience: A scoping review of fatigue definitions, dimensions, and measures in non-oncologic medical conditions. *Brain Behav Immun Health* [Internet]. 21 mai 2021 [cité 11 juin 2024];15.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8474156/>
 84. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep.* 1 nov 2008;31(11):1601-7.
 85. VIDAL [Internet]. [cité 11 juin 2024]. Anxiété - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete.html>
 86. Olgun Yıldızeli S, Kocakaya D, Saylan YH, Tastekin G, Yıldız S, Akbal Ş, et al. Anxiety, Depression, and Sleep Disorders After COVID-19 Infection. *Cureus.* 15(7):e42637.
 87. Santé Publique France [Internet]. 2023 [cité 11 juin 2024]. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevalence-des-episodes-depressifs-en-france-chez-les-18-85-ans-resultats-du-barometre-sante-2021>
 88. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1 févr 1986;292(6516):344.
 89. Rishi P, Rishi E, Maitray A, Agarwal A, Nair S, Gopalakrishnan S. Hospital anxiety and depression scale assessment of 100 patients before and after using low vision care: A prospective study in a tertiary eye-care setting. *Indian J Ophthalmol.* nov 2017;65(11):1203-8.

90. Julian L. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. nov 2011 [cité 11 juin 2024];63. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879951/>
91. Wu Y, Levis B, Daray FM, Ioannidis JPA, Patten SB, Cuijpers P, et al. Comparison of the accuracy of the 7-item HADS Depression subscale and 14-item total HADS for screening for major depression: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Psychol Assess.* févr 2023;35(2):95-114.
92. Dictionnaire Le Robert [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Âge - Définitions, synonymes, prononciation, exemples. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/age>
93. Eckstein S, éditeur. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. In: *Manual for Research Ethics Committees* [Internet]. 6^e éd. Cambridge University Press; 2003 [cité 8 juin 2024]. p. 420-8. Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/product/identifiant/CBO9780511550089A069/type/book_part
94. National Library of Medicine (NIH) [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Thésaurus MeSH: Age Groups. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009273>
95. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Dossier thématique - Classes d'âge des enfants et adolescents. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/classes-dage-des-enfants-et-adolescents>
96. Petry NM. A Comparison of Young, Middle-Aged, and Older Adult Treatment-Seeking Pathological Gamblers. *The Gerontologist.* 1 févr 2002;42(1):92-9.
97. Maurin L. Jeunes. Centre d'observation de la société [Internet]. 25 janv 2021 [cité 9 juin 2024]; Disponible sur: <https://www.observationsociete.fr/definitions/jeunes/>
98. Statistique Canada, Gouvernement du Canada [Internet]. 2014 [cité 9 juin 2024]. Jeune adulte. Disponible sur: https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p3Var_f.pl?Function=Unit&Id=116021
99. Haute Autorité de Santé. Note méthodologique et de synthèse documentaire: Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf
100. Centre d'analyse stratégique (CAS), éditeur. Synthèse No 185, Vivre ensemble plus longtemps : Enjeux et opportunités pour l'action publique du vieillissement de la population française [Internet]. 2010. Disponible sur: https://strategie.archives-spm.fr/cas/system/files/noteveille185_vieillissement_0.pdf
101. World Health Organisation [Internet]. 2022 [cité 9 juin 2024]. Vieillissement et santé. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
102. Scherbov S, Sanderson W. New Measures of Population Ageing. Expert Group Meeting, United Nations; 2019 févr 25; Bangkok, Thailand.
103. Dictionnaire Britannica [Internet]. 2022 [cité 9 juin 2024]. définition of « middle age ». Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/middle-age>
104. Field AE, Robertson NA, Wang T, Havas A, Ideker T, Adams PD. DNA Methylation Clocks in Aging: Categories, Causes, and Consequences. *Mol Cell.* 20 sept

- 2018;71(6):882-95.
105. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) [Internet]. 2024 [cité 8 juin 2024]. Population par sexe et groupe d'âges - Données annuelles 2024. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
 106. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) [Internet]. 2023 [cité 6 août 2024]. Pyramides des âges – Bilan démographique 2022. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6688661?sommaire=6686521>
 107. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) [Internet]. 2024 [cité 9 juin 2024]. Dossier complet 2023 – Département de la Haute-Vienne (87). Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-87>
 108. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Limousin horizon 2030 : projections de population. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1289761>
 109. Caruso C, Marcon G, Accardi G, Aiello A, Calabrò A, Ligotti ME, et al. Role of Sex and Age in Fatal Outcomes of COVID-19: Women and Older Centenarians Are More Resilient. *Int J Mol Sci.* 30 janv 2023;24(3):2638.
 110. Kokolevich ZM, Crowe M, Mendez D, Biro E, Reznik JE. Most Common Long COVID Physical Symptoms in Working Age Adults Who Experienced Mild COVID-19 Infection: A Scoping Review. *Healthcare (Basel).* 19 déc 2022;10(12):2577.
 111. Moore RC, Lee AY, Hancock JT, Halley MC, Linos E. Age-Related Differences in Experiences With Social Distancing at the Onset of the COVID-19 Pandemic: A Computational and Content Analytic Investigation of Natural Language From a Social Media Survey. *JMIR Hum Factors.* 9 juin 2021;8(2):e26043.
 112. Veiga VC, Cavalcanti AB. Age, host response, and mortality in COVID-19. *Eur Respir J.* 6 juill 2023;62(1):2300796.
 113. Zimmermann P, Curtis N. Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age? *Pediatr Infect Dis J.* févr 2022;41(2):e36-45.
 114. Matthey-Mora PP, Begle CA, Owusu CK, Chen C, Parker MA. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* mai 2022;32(3):e2306.
 115. Cohen K, Ren S, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Guo Y, et al. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ.* 9 févr 2022;376:e068414.
 116. Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Almansoori TM, Smetanina D, Simiyu GL, et al. Impact of Age and Sex on COVID-19 Severity Assessed From Radiologic and Clinical Findings. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 25 févr 2022 [cité 28 juill 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2021.777070/full>
 117. Romero Starke K, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Health.* déc 2021;6(12):e006434.
 118. Ballering AV, van Zon SKR, olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *The Lancet.* 2022;400(10350):452-61.
 119. Breyton M, Schultz É, Smith A « Ben », Rouquette A, Mancini J. Information overload in the context of COVID-19 pandemic: A repeated cross-sectional study. *Patient Educ Couns.* mai 2023;110:107672.
 120. Franc LV, Rosman PF. La prise en charge des enfants de moins de 16 ans en médecine générale. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

- (DREES). sept 2007;
121. Le Quotidien du Médecin [Internet]. 2014 [cité 3 août 2024]. Exercice des généralistes libéraux en EHPAD : chronophage et souvent mal anticipé.
Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/exercice-des-generalistes-liberaux-en-ehpad-chronophage-et-souvent-mal-anticipe>
 122. L'Assurance Maladie [Internet]. 2024 [cité 3 août 2024]. Arrêt total du téléservice Vaccin Covid à partir du 28 juin.
Disponible sur: <https://www.ameli.fr/creuse/medecin/actualites/arret-total-du-teleservice-vaccin-covid-partir-du-28-juin>
 123. Scola M. La Fédération des Pharmaciens de France. 2023 [cité 3 août 2024]. Fin de SI-DEP au 30 juin 2023.
Disponible sur: <https://www.fspf.fr/fin-de-si-dep-au-30-juin-2023/>
 124. Légifrance [Internet]. 2022 [cité 6 août 2024]. Loi n° 2022-53 du 24 janvier 2022 visant à la création d'une plateforme de référencement et de prise en charge des malades chroniques de la covid-19 (1).
Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045067964/#:~:text=Elle%20permet%20%C3%A0%20tous%20les,d'application%20de%20la%20plateforme.>
 125. Service Publique [Internet]. [cité 3 août 2024]. Covid long.
Disponible sur: <https://www.sante.fr/covid-long>
 126. Santé Publique France [Internet]. 2019 [cité 6 août 2024]. Les personnes âgées consultent six fois par an leur médecin.
Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/les-personnes-agees-consultent-six-fois-par-an-leur-medecin>
 127. Département de la Haute-Vienne: Diagnostic de l'offre et des besoins 2020 [Internet].
Disponible sur: https://www.haute-vienne.fr/fileadmin/mediatheque/cd87/documents/nos_actions/personnes-handicap/politique-autonomie/schema-autonomie/2022-2026/Diagnostic-offre-besoins_Schema-departemental-autonomie-2022-2026-CD87.pdf
 128. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) [Internet]. 2024 [cité 7 août 2024]. Âge moyen et âge médian de la population.
Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381476>
 129. Institut national de la statistique et des études économiques [Internet]. 2022 [cité 7 août 2024]. INSEE 2022: France, portrait social.
Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/daj/france-portrait-social-etude-de-linsee>
 130. Parnaudeau M. Analyse de la cohorte COCOA (Cohorte COVID-19 Ambulatoire) dans le Limousin. Thèse de médecine, Faculté de Limoges. 3 mai 2022;
 131. Cichowlas A. L'abord de la pratique d'activité physique durant la consultation par les médecins généralistes de Haute-Vienne. Thèse de médecine, Faculté de Limoges. 7 juin 2022;
 132. Vladimirescu OR. Vécu et opinions de patients de la Haute-Vienne quant à la pandémie COVID 19 et sa vaccination. Thèse de médecine, Faculté de Limoges. 1 déc 2022;
 133. Otufowora A, Liu Y, Young H, Egan KL, Varma DS, Striley CW, et al. Sex Differences in Willingness to Participate in Research Based on Study Risk Level Among a Community Sample of African Americans in North Central Florida. *J Immigr Minor Health*. févr 2021;23(1):19-25.
 134. Becker R. Gender and Survey Participation An Event History Analysis of the Gender Effects of Survey Participation in a Probability-based Multi-wave Panel Study with a

- Sequential Mixed-mode Design. mda. 4 juill 2017;data:29.
135. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. 2019 [cité 9 août 2024]. Prescription Drug Use Among Adults Aged 40–79 in the United States and Canada.
Disponible sur: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db347.htm>
 136. Institut national de la statistique et des études économiques [Internet]. 2019 [cité 9 août 2024]. INSEE 2019: France, portrait social.
Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238405?sommaire=4238781>
 137. Martin PJ, Billet S, Landkocz Y, Fougère B. Inflammation at the Crossroads: The Combined Effects of COVID-19, Ageing, and Air Pollution. *J Frailty Aging* [Internet]. 2021 [cité 11 juill 2024];
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7948651/>
 138. Mogensen I, Ekström S, Hallberg J, Georgelis A, Melén E, Bergström A, et al. Post COVID-19 symptoms are common, also among young adults in the general population. *Sci Rep*. 12 juill 2023;13(1):11300.
 139. Tabernero E, Ruiz LA, España PP, Méndez R, Serrano L, Santos B, et al. COVID-19 in young and middle-aged adults: predictors of poor outcome and clinical differences. *Infection*. 2022;50(1):179-89.
 140. Remelli F, Volpato S, Trevisan C. Clinical Features of SARS-CoV-2 Infection in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. août 2022;38(3):483-500.
 141. Mansell V, Dykgraaf SH, Kidd M, Goodyear-Smith F. Long COVID and older people. *The Lancet Healthy Longevity*. 1 déc 2022;3(12):e849-54.
 142. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) [Internet]. 2021 [cité 10 août 2024]. Covid-19 et odorat : les anosmies persistantes sont fréquentes et impactent la qualité de vie · Inserm, La science pour la santé.
Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-et-odorat-anosmies-persistantes-sont-frequentes-et-impactent-qualite-vie/>
 143. Whiteley W, Wood A. Risk of arterial and venous thromboses after COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 août 2022;22(8):1093-4.
 144. Walsh-Messinger J, Manis H, Vrabec A, Sizemore J, Bishof K, Debidda M, et al. The Kids Are Not Alright: A Preliminary Report of Post-COVID Syndrome in University Students. *J Am Coll Health* [Internet]. 29 nov 2020 [cité 10 août 2024];
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709187/>
 145. Cheng W, Peng Y, Zhou A, Lin L, Liao X, Deng D, et al. Comparative clinical characteristics among different age group of adult COVID-19 patients: A multicenter study. *Immun Inflamm Dis*. 28 oct 2021;10(2):130-42.
 146. Daines L, Zheng B, Elneima O, Harrison E, Lone NI, Hurst JR, et al. Characteristics and risk factors for post-COVID-19 breathlessness after hospitalisation for COVID-19. *ERJ Open Res*. 20 févr 2023;9(1):00274-2022.
 147. Smith MP, Sharpe H, Damant RW, Ferrara G, Lim RK, Stickland MK, et al. Factors associated with phenotypes of dyspnea in post-COVID-19 condition: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 11 juin 2024;14(1):13387.
 148. Ramsey MA, Gentzler AL. Age Differences in Subjective Well-Being across Adulthood: The Roles of Savoring and Future Time Perspective. *Int J Aging Hum Dev*. 1 janv 2014;78(1):3-22.
 149. De Pue S, Gillebert C, Dierckx E, Van den Bussche E. The longer-term impact of the COVID-19 pandemic on wellbeing and subjective cognitive functioning of older adults in Belgium. *Sci Rep*. 15 juin 2023;13(1):9708.
 150. Oelsner EC, Sun Y, Balte PP, Allen NB, Andrews H, Carson A, et al. Epidemiologic Features of Recovery From SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 3 juin

- 2024;7(6):e2417440.
151. Breeman S, Cotton S, Fielding S, Jones GT. Normative data for the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Qual Life Res.* févr 2015;24(2):391-8.
 152. Fernández-de-las-Peñas C, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M, de-la-Llave-Rincón AI, Fuensalida-Novo S, Florencio LL, et al. Psychometric Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Previously Hospitalized COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 29 juill 2022;19(15):9273.
 153. Gaber TA. Pattern of Post COVID Fatigue in Elderly Patients. *Adv Rehabil Sci Pract [Internet].* 23 août 2023 [cité 13 août 2024];12.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10448890/>
 154. De Best R. Les répercussions à deux ans sur la fatigue et le bien-être mental des patients testés positifs au PCR COVID-19 ayant reçu une prise en charge ambulatoire. Thèse de médecine, Faculté de Limoges. 27 avr 2023;
 155. Nguyen HT, Nguyen CC, Le Hoang T. Falls Among Older Adults During the COVID-19 Pandemic: A Multicenter Cross-Sectional Study in Vietnam. *Clin Interv Aging.* 21 sept 2022;17:1393-404.
 156. Codde C. Évaluation à distance des patients COVID-19 non hospitalisés Étude EVIDENCE. Thèse de médecine, Faculté de Limoges. 8 sept 2023;
 157. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* oct 2021;21(10):1373-82.
 158. Alzahrani N. The effect of hospitalization on patients' emotional and psychological well-being among adult patients: An integrative review. *Appl Nurs Res.* oct 2021;61.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire Patient.....	87
Annexe 2. Comité de protection des personnes Îles de France I.....	93
Annexe 3. Détails des changements de symptômes par groupes d'âge entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude	96
Annexe 4. Association entre le délai de retour à la normale et le nombre de recours aux soins	98

Annexe 1. Questionnaire Patient

	EVIDENCE – 87RI21_0033	QUESTIONNAIRE	Date de consentement oral	_ _ / _ _ / _ _ _ _
	N° « pages »	PATIENT	Nom de l'investigateur
p. 1				

DONNEES GENERALES

Date de PCR positive	_ _ / _ _ _ _	Médecin traitant
Date de remplissage	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
Mode de vie	<input type="checkbox"/> ₁ Vit seul <input type="checkbox"/> ₂ Non seul	
Tabac	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Ancien <input type="checkbox"/> ₂ Actuel	
Traitements actuels	

AU MOMENT DE L'INFECTION COVID

VEUILLEZ COCHER LES SYMPTOMES QUI ETAIENT PRESENTS AU DIAGNOSTIC

Dépistage à la demande de :			<input type="checkbox"/> ₀ Vous-même	<input type="checkbox"/> ₁ Médecin traitant	<input type="checkbox"/> ₂ Urgentiste	<input type="checkbox"/> ₃ Autre:
POIDS : juste avant l'infection	_ _ _ kg	Pendant l'infection	_ _ _ kg	Taille	_ _ _ cm	
Fièvre	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Mal de tête	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Fatigue intense	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Douleur dans la poitrine	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Courbatures, douleurs musculaires	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Palpitations	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Essoufflement, difficulté respiratoire	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Éruption cutanée, rougeurs, boutons	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Toux	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Fourmillements dans le corps	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Toux sèche	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Diarrhée	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Toux avec crachats	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Nausée / vomissement	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Mal à la gorge	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Douleur abdominale	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Rhinorrhée = rhume, nez qui coule	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Douleurs articulaires	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Atteinte de l'odorat	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Difficulté à la marche	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
Atteinte du goût	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Conjonctivite*	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui			
<i>*yeux rouges, picotement ou démangeaison</i>						

AUJOUR'HUI

VEUILLEZ COCHER LES SYMPTOMES ENCORE PRESENTS CE JOUR

Poids	_ _ _ kg	Douleur dans la poitrine	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Fièvre intermittente	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Palpitations	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Fatigue persistante	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Éruption cutanée, rougeurs, boutons	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Courbatures, douleurs musculaires	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Fourmillements dans le corps	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Toux	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Diarrhée	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Toux sèche	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Nausée / vomissement	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Toux avec crachats	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Douleur abdominale	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Mal à la gorge	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Douleurs articulaires	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Rhinorrhée = rhume, nez qui coule	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Difficulté à la marche	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Atteinte de l'odorat	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Douleur dans un mollet	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Atteinte du goût	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	Conjonctivite*	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui
Mal de tête	<input type="checkbox"/> ₀ Non <input type="checkbox"/> ₁ Oui	<i>*yeux rouges, picotement ou démangeaison</i>	



Diagnostic de phlébite, thrombose veineuse profonde, depuis le diagnostic à la COVID-19 Non Oui

Essoufflement, difficulté respiratoire Non Oui
 Si oui, avec quelle intensité ?
 I : Pas de limitation des activités ordinaires
 II : Limitation légère de l'activité
 III : Limitation marquée de l'activité, à l'aise qu'au repos
 IV : Les symptômes surviennent même au repos

RESSENTI PERSONNEL SUR LA DUREE DE RETOUR A L'ETAT NORMAL (AVANT LE COVID)

Considérez-vous être revenu à votre l'état normal, d'avant l'infection Covid ? Non Oui

Durée du retour à un état normal global |__|__|__|jours

Durée du retour à un état normal concernant la vie professionnelle |__|__|__|jours

Durée du retour à un état normal concernant le sommeil |__|__|__|jours

Comment vous sentez-vous entre 0 et 10 |__|__| 0 : très mal 10 : très bien

Quel est votre niveau de fatigue entre 0 et 10 |__|__| 0 : pas fatigué 10 : extrêmement fatigué

Comment vous sentez-vous (en quelques mots) :

ECHELLE D'ACTIVITES DE LA VIE COURANTE

Entourer la réponse qui correspond le mieux à vos capacités (une seule réponse par item), avant l'infection à la COVID-19 et aujourd'hui :

AVANT	CE JOUR	
Capacité à utiliser le téléphone		
0	0	Vous vous servez du téléphone de votre propre initiative, vous savez chercher et composer les numéros
1	1	Vous composez un petit nombre de numéros bien connus
1	1	Vous répondez au téléphone mais n'appellez pas
1	1	Vous êtes incapable d'utiliser le téléphone
Capacité à utiliser les moyens de transport		
0	0	Vous pouvez voyager seul et de façon autonome
1	1	Vous pouvez vous déplacer seul ou en taxi
1	1	Vous pouvez prendre les transports en commun si vous êtes accompagné
1	1	Transport limité au taxi ou en voiture en étant accompagné
1	1	Vous ne vous déplacez pas
Capacité à gérer son budget		
0	0	Vous êtes totalement autonome pour gérer votre budget, faire des chèques, payer vos factures etc.
1	1	Vous vous débrouillez pour les dépenses au jour le jour mais vous avez besoin d'aide pour gérer à long terme
1	1	Vous êtes incapable de gérer l'argent nécessaire à payer vos dépenses
Capacité à prendre ses médicaments		
0	0	Vous vous occupez vous-même de la prise des médicaments en respectant le dosage et l'horaire
1	1	Vous pouvez prendre les médicaments seul s'ils ont été préparés à l'avance
1	1	Vous êtes incapable de prendre vos médicaments seul

**INDEX DE SEVERITE DE L'INSOMNIE AUJOURD'HUI**

Pour chacune des questions, veuillez encircler le chiffre correspondant à votre réponse.

Veuillez estimer la SÉVÉRITÉ actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.

Difficultés à s'endormir	Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
	0	1	2	3	4
Difficultés à rester endormi(e)	Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
	0	1	2	3	4
Problèmes de réveils trop tôt le matin	Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
	0	1	2	3	4

Jusqu'à quel point êtes-vous SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E) de votre sommeil actuel?

Très Satisfait	Satisfait	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4

Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil PERTURBENT votre fonctionnement quotidien (par exemple, fatigue, concentration, mémoire, humeur)?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont APPARENTES pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Jusqu'à quel point êtes-vous INQUIET(ÈTE)/PRÉOCCUPÉ(E) à propos de vos difficultés de sommeil?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Copyright C. Morin (1993)

FATIGUE SEVERITY SCALE AUJOURD'HUI

Lisez chaque item et entourez un chiffre qui s'applique le plus à vous durant la semaine passée.

Une valeur basse indique que l'affirmation ne s'applique pas tout à fait ou pas du tout, une valeur élevée indique que l'affirmation s'applique fortement à votre état ou à ce que vous avez ressenti au cours de la semaine passée.

«Durant la semaine passée j'ai trouvé que...»	Score / Intensité						
Je suis moins motivé quand je suis fatigué(e)	1	2	3	4	5	6	7
L'exercice physique me rend fatigué	1	2	3	4	5	6	7
Je suis facilement fatigué(e)	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue gêne mon fonctionnement physique	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue me cause fréquemment des problèmes	1	2	3	4	5	6	7
Ma fatigue m'empêche d'avoir une activité physique soutenue	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue m'empêche d'accomplir certains devoirs et responsabilités	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue est parmi mes trois symptômes les plus invalidants	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue interfère avec ma vie professionnelle et/ou familiale et/ou sociale	1	2	3	4	5	6	7

**ECHELLE DE DEPRESSION HAD (HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE) DE SIGMOND ET SNAITH**

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

Zigmond A.S., Snaith R.P. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, 67, 361-370.



PRISE EN CHARGE MEDICALE ENTRE L'INFECTION ET AUJOURD'HUI

Avez-vous réalisé des passages aux URGENCES entre le diagnostic et aujourd'hui ?				<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Passage 1 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....		
Prélèvement réalisé ¹	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui			
Imagerie/examen réalisé ²	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Hôpital.....		
Passage 2 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....		
Prélèvement réalisé	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui			
Imagerie/examen réalisé	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Hôpital.....		
Passage 3 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....		
Prélèvement réalisé	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui			
Imagerie/examen réalisé	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Hôpital.....		

¹ Prélèvements biologiques, prises de sang² Radio, IRM ou tout autre examen

Avez-vous été HOSPITALISÉ entre le diagnostic et aujourd'hui ?				<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Hospi 1 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....		
			Hôpital.....	Service.....	
Hospi 2 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....		
			Hôpital.....	Service.....	
Hospi 3 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....		
			Hôpital.....	Service.....	

Avez-vous eu des CONSULTATIONS entre le diagnostic et aujourd'hui ?				<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Consultation 1 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....		
Consultation avec	<input type="checkbox"/> Spécialiste	<input type="checkbox"/> Médecin Traitant	Spécialité		
Lieu de consultation	<input type="checkbox"/> Ville	<input type="checkbox"/> Hôpital/clinique	Nom hôpital/clinique.....		
Prélèvement réalisé	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Laboratoire.....		
Consultation 2 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....		
Consultation avec	<input type="checkbox"/> Spécialiste	<input type="checkbox"/> Médecin Traitant	Spécialité		
Lieu de consultation	<input type="checkbox"/> Ville	<input type="checkbox"/> Hôpital/clinique	Nom hôpital/clinique.....		



Prélèvement réalisé	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Laboratoire.....
Consultation 3 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....
Consultation avec	<input type="checkbox"/> Spécialiste	<input type="checkbox"/> Médecin Traitant	Spécialité
Lieu de consultation	<input type="checkbox"/> Ville	<input type="checkbox"/> Hôpital/clinique	Nom hôpital/clinique.....
Prélèvement réalisé	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Laboratoire.....
Consultation 4 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....
Consultation avec	<input type="checkbox"/> Spécialiste	<input type="checkbox"/> Médecin Traitant	Spécialité
Lieu de consultation	<input type="checkbox"/> Ville	<input type="checkbox"/> Hôpital/clinique	Nom hôpital/clinique.....
Prélèvement réalisé	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Laboratoire.....
Consultation 5 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Motif.....
Consultation avec	<input type="checkbox"/> Spécialiste	<input type="checkbox"/> Médecin Traitant	Spécialité
Lieu de consultation	<input type="checkbox"/> Ville	<input type="checkbox"/> Hôpital/clinique	Nom hôpital/clinique.....
Prélèvement réalisé	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Laboratoire.....

Avez-vous eu des séances de KINÉSITHÉRAPIE entre le diagnostic et aujourd'hui ?			<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Kiné 1 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Amélioration ressentie ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Kiné 2 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Amélioration ressentie ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Kiné 3 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Amélioration ressentie ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Avez-vous eu recours à des MEDECINES ALTERNATIVES* entre le diagnostic et aujourd'hui ?			<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Médecine 1 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Type de médecine	
			Pour améliorer quoi ?	
Médecine 2 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Type de médecine	
			Pour améliorer quoi ?	
Médecine 3 en lien avec	<input type="checkbox"/> COVID-19	<input type="checkbox"/> Autre	Type de médecine	
			Pour améliorer quoi ?	

*ostéopathie, acupuncture, rebouteux, magnéteur, luminothérapie, relaxation....

Avez-vous chuté entre le diagnostic et aujourd'hui ?			<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Combien de fois	_ _	Avez-vous du consulté votre médecin ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
		Avez-vous du aller à l'hôpital ?	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

Annexe 2. Accord du Comité de protection des personnes Îles de France I

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES Ile de France 1

N°IRB / IORG # : IORG009918

Hélice de Crécy : Responsable administrative - adresse : CPP IDF1 - Hôtel-Dieu - 1, Place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS cedex 04
Tél : 01 42 34 80 52 - Port. 06 63 34 80 52 - Fax : 01 42 34 86 11 - adresse électronique : cppidf1.hdi@aphp.fr

BUREAU : Catherine GRILLOT-COURVALIN : Présidente - Magali SEASSAU : Vice-Présidente - Elisabeth FRIJA : Secrétaire Générale & Secrétaire scientifique - Danielle GOLINELLI : Secrétaire scientifique - Christophe BARDIN : Trésorier & Secrétaire scientifique

M. Jean-François LEFEBVRE
2 Avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES CEDEX

Email : drc@chu-limoges.fr
Copie avis final à aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr

Paris, le 22 septembre 2021

Numéro SI RIPH 2G : 21.00221.000001

Référence CPP : CPPIDF1-2021-ND61-cat.2 – avis final

Le 27/05/2021, le CPP IDF1 a été désigné pour rendre un avis sur une demande initiale concernant le projet intitulé :
Evaluation à Distance des patients Covid non hospitalisés

Référence interne : 87R121_0033/EVIDENCE

N° National : 2021-A01213-38

Organisme / Promoteur : CHU DE LIMOGES

Investigateur : Kim LY

Qualification de la recherche : Catégorie 2

Produit ou acte objet de la recherche : Hors produits de santé (produits non mentionnés à l'article L.5311-11 du code de la santé publique)

Domaine thérapeutique : Autres

Réglementation concernée : Loi Jardé

1

SOUMISSION INITIALE – DOCUMENTS SOUMIS AU CPP		
Préfixe SI	Intitulé document	Versión et date
COU	courrier de demande	21/05/2021
DEM	Formulaire de demande	21/05/2021
PRO	EVIDENCE_protocole version1 20210520	Version n°1.0 du 20/05/2021
RES	RÉSUMÉ protocole V1	Version n°1.0 du 20/05/2021
INF	NICE	Version n°1.0 du 17/05/2021
ADD	Document additionne	21/05/2021
ASS	RBM 175	27/04/2021
CVI	CV 2020 KHL	26/05/2021
LIS	Liste investigateurs	15/05/2021
CRF	CRF	Version n°1 du 20/05/2021
JUS	Adéquation des moyens	21/05/2021
DOC	Liste des documents	

MEMBRES DU CPP IDF1

Hélène AGOSTINI ; Amina AIT SAADI ; Christophe BARDIN ; Marianne BARRIERE ; Bénédicte BOYER-BEVIERE ; Claudine CARDOT-LABROQUERE ; Charlotte DENG ; Elisabeth FRIJA ; Danielle GOLINELLI ; Catherine GRILLOT-COURVALIN ; Jeannette GUEDMI ; Caroline MADAOUJ ; Catherine MAZIN ; Jean-Louis PERIGNON ; Marie-France POIRIER ; Thierry de ROCHEGONDE ; Magali SEASSAU ; Alizée STERLIN ; Elisabeth TRAIFFORT ; Marie-Fleur VERNEREY ; Jean-Michel ZUCKER

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES Ile de France 1

N°IRB / IORG # : IORG0009918

Hélène de Crécy : **Responsable administrative** - adresse : CPP IDF1 - Hôtel-Dieu - 1, Place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS cedex 04
Tél : 01 42 34 80 52 - Port. 06 63 34 80 52 - Fax : 01 42 34 86 11 - adresse électronique : cppidfl_hld@aphp.fr

BUREAU : Catherine GRILLOT-COURVALIN : **Présidente** - Magali SEASSAU : **Vice-Présidente** - Elisabeth FRIJA : **Secrétaire Générale & Secrétaire scientifique** - Danielle GOLINELLI : **Secrétaire scientifique** - Christophe BARDIN : **Trésorier & Secrétaire scientifique**

REPONSES 1 – documents conformes soumis au CPP		
Préfixe SI	Intitulé document	Version et date
DOC	2021-A01213-38_TABLEAU REPONSE_20210728_EVIDENCE	28/07/2021
DOC	2021-A01213-38_TABLEAU COMPARATIF_20210728_EVIDENCE	28/07/2021
CRF	2021-A01213-38_CRF_v2_20210627_EVIDENCE	v2 du 28/07/2021
CRF	2021-A01213-38_CRF_v2_20210627_EVIDENCE_TC	v2 du 28/07/2021
ASS	2021-A01213-38_ASSURANCE_20210727_EVIDENCE	26/07/2021
CVI	2021-A01213-38_CV CODDE Cyrielle_20210726_EVIDENCE	26/07/2021
INF	2021-A01213-38_NI MEDECIN TRAITANT_v1_20210726_EVIDENCE	26/07/2021
INF	2021-A01213-38_NIFC PATIENT_v2_20210726_EVIDENCE_TC	V2 du 26/07/2021
INF	2021-A01213-38_NIFC PATIENT_v2_20210726_EVIDENCE	V2 du 26/07/2021
RES	2021-A01213-38_RESUMEv2_20210726_EVIDENCE	V2 du 26/07/2021
RES	2021-A01213-38_RESUMEv2_20210726_EVIDENCE_TC	V2 du 26/07/2021
PRO	2021-A01213-38_PROTOCOL_20210726_EVIDENCE_TC	V2 du 26/07/2021
PRO	2021-A01213-38_PROTOCOL_20210726_EVIDENCE	V2 du 26/07/2021
REPONSES 2 – documents conformes soumis au CPP		
DOC	2021-A01213-38_TABLEAU REPONSE_20210826_EVIDENCE	26/08/2021
CRF	2021-A01213-38_CRF_v3_20210826_EVIDENCE	V3 du 26/08/2021
INF	2021-A01213-38_NI MEDECIN TRAITANT_v1_20210803_EVIDENCE	V1 du 03/08/2021
INF	2021-A01213-38_NIFC PATIENT_v3_20210809_EVIDENCE_TC	V3 du 09/08/2021
INF	2021-A01213-38_NIFC PATIENT_v2_20210809_EVIDENCE	V3 du 09/08/2021
PRO	2021-A01213-38_PROTOCOL_v3_20210809_EVIDENCE_TC	V3 du 09/08/2021
PRO	2021-A01213-38_PROTOCOL_v3_20210809_EVIDENCE	V3 du 09/08/2021
RES	2021-A01213-38_RESUME_v3_20210809_EVIDENCE	V3 du 09/08/2021
COU	2021-A01213-38_courrier_20210826_EVIDENCE	26/08/2021
REPONSES 3 – documents conformes soumis au CPP		
CRF	2021-A01213-38_CRF_v4_20210913_EVIDENCE	V3 du 13/09/2021
COU	2021-A01213-38_courrier_20210913_EVIDENCE	23/09/2021

2

Le Comité, durant sa séance de comité plénier du mardi 21 septembre 2021, a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE

Nota bene : C'est la date de la notification de l'avis sur le SI qui fait foi. Cet avis est valable 2 ans à partir de sa date d'émission, en cas de non inclusion de sujets dans ce délai, prévoir une demande de prorogation avant la date de fin validité de cet avis comme mentionné à l'article R1123-26 du code de la santé publique

MEMBRES DU CPP IDF1

Hélène AGOSTINI ; Amina AIT SAADI ; Christophe BARDIN ; Marianne BARRIERE ; Bénédicte BOYER-BEVIERE ; Claudine CARDOT-LABROQUERE ; Charlotte DENG ; Elisabeth FRIJA ; Danielle GOLINELLI ; Catherine GRILLOT-COURVALIN ; Jeannette GUEDEMI ; Caroline MADAOUJ ; Catherine MAZIN ; Jean-Louis PERIGNON ; Marie-France POIRIER ; Thierry de ROCHEGONDE ; Magali SEASSAU ; Alizée STERLIN ; Elisabeth TRAFFORT ; Marie-Fleur VERNEREY ; Jean-Michel ZUCKER

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES Ile de France 1

N°IRB / IORG # : IORG0009918

Hélène de Crécy : **Responsable administrative** - adresse : CPP IDF1 - Hôtel-Dieu - 1, Place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS cedex 04
Tél. : 01 42 34 80 52 - Port. 06 63 34 80 52 - Fax : 01 42 34 86 11 - adresse électronique : cppiidf1.hfd@aphp.fr

BUREAU : Catherine GRILLOT-COURVALIN : **Présidente** - Magali SEASSAU : **Vice-Présidente** - Elisabeth FRIJA : **Secrétaire Générale & Secrétaire scientifique** - Danielle GOLINELLI : **Secrétaire scientifique** - Christophe BARDIN : **Trésorier & Secrétaire scientifique**

MEMBRES AYANT PARTICIPE A LA DELIBERATION	
PREMIER COLLEGE	
Personnes ayant une qualification et une expérience approfondies en matière de recherche biomédicale	
Christophe BARDIN	Elisabeth FRIJA
Danielle GOLINELLI	Marie-France POIRIER
Médecins généralistes	
Catherine GRILLOT-COURVALIN	Jean-Louis PERIGNON
SECOND COLLEGE	
Personnes qualifiées en raison de leur compétence juridique	
Bénédicte BOYER-BEVIERE	Charlotte DENG
Représentants des associations agréées de malades ou d'usagers du système de santé	
Marianne BARRIERE	
Personnes qualifiées en raison de leur compétence à l'égard des questions éthiques	
Thierry de ROCHEGONDE	

3

Pour la soumission des réponses aux remarques émises par le CPP, le Comité souhaite recevoir via le SI RIPHZG :

1. Le courrier de réponse avec report du numéro SI + les références du CPPIDF1 + le titre complet de l'étude.
2. Les documents dûment modifiés (qui tiennent compte des remarques émises par le CPP). Veillez à bien mettre en évidence les passages modifiés (en gras, soulignés ou mode corrigé, ou en couleur) en indiquant en préambule et, si besoin est, les numéros de pages concernés.
3. La FICHE NAVETTE actualisée, impérativement sous format WORD, listant les documents soumis au CPP avec la date et le numéro de version si applicable - à poster en tant que pièce complémentaire avec le sigle : DOC - autres documents

Pour la soumission de la 1^{ère} Modification Substantielle liée à ce dossier, il faut le soumettre sur la nouvelle plateforme SI RIPHZG, pour ce faire, merci de :

1. Créer un dossier historique (se reporter au guide déposant).
2. Déposer la Modification Substantielle en suivant à la lettre les instructions du guide et renseigner les items requis sur le SI RIPHZ (se reporter au guide déposant).
3. La FICHE NAVETTE actualisée, impérativement sous format WORD, listant les documents soumis au CPP avec la date et le numéro de version si applicable - à poster en tant que pièce complémentaire avec le sigle : DOC - autres documents

Docteur Catherine Grillot Courvalin
Présidente du CPP IDF 1



MEMBRES DU CPP IDF1

Hélène AGOSTINI ; Amina AIT SAADI ; Christophe BARDIN ; Marianne BARRIERE ; Bénédicte BOYER-BEVIERE ; Claudine CARDOT-LABROQUERE ; Charlotte DENG ; Elisabeth FRIJA ; Danielle GOLINELLI ; Catherine GRILLOT-COURVALIN ; Jeannette GUEDMI ; Caroline MADAOUJ ; Catherine MAZIN ; Jean-Louis PERIGNON ; Marie-France POIRIER ; Thierry de ROCHEGONDE ; Magali SEASSAU ; Alizée STERLIN ; Elisabeth TRAIFFORT ; Marie-Fleur VERNEREY ; Jean-Michel ZUCKER

Annexe 3. Détails des changements de symptômes par groupes d'âge entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude

	G1 : [0-30]ans N=11	G2 :]30-60]ans N=40	G3 :]60-100]ans N=17	Total N = 68	p-value
	Mean (s.d.) or N (%)				
Fièvre					0.2
Apparition	1.0 (9.1%)	0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	1.0 (1.5%)	
Disparition	6.0 (54.5%)	28.0 (70.0%)	14.0 (82.4%)	48.0 (70.6%)	
Pas de changement	4.0 (36.4%)	12.0 (30.0%)	3.0 (17.6%)	19.0 (27.9%)	
Fatigue persistante					0.5
Apparition	1.0 (9.1%)	1.0 (2.5%)	0.0 (0.0%)	2.0 (3.0%)	
Disparition	7.0 (63.6%)	21.0 (52.5%)	8.0 (50.0%)	36.0 (53.7%)	
Pas de changement	3.0 (27.3%)	18.0 (45.0%)	8.0 (50.0%)	29.0 (43.3%)	
Courbatures/douleurs musculaires					0.6
Apparition	1.0 (9.1%)	2.0 (5.0%)	1.0 (5.9%)	4.0 (5.9%)	
Disparition	5.0 (45.5%)	15.0 (37.5%)	4.0 (23.5%)	24.0 (35.3%)	
Pas de changement	5.0 (45.5%)	23.0 (57.5%)	12.0 (70.6%)	40.0 (58.8%)	
Essoufflement/difficulté respiratoire					0.020
Apparition	0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	4.0 (26.7%)	4.0 (6.3%)	0.002*
Disparition	4.0 (44.4%)	13.0 (33.3%)	3.0 (20.0%)	20.0 (31.7%)	n.s.
Pas de changement	5.0 (55.6%)	26.0 (66.7%)	8.0 (53.3%)	39.0 (61.9%)	n.s.
Toux					0.5
Disparition	5.0 (45.5%)	19.0 (47.5%)	5.0 (29.4%)	29.0 (42.6%)	
Pas de changement	6.0 (54.5%)	21.0 (52.5%)	12.0 (70.6%)	39.0 (57.4%)	
Toux sèche					
Pas de changement	1.0 (100.0%)	7.0 (100.0%)	2.0 (100.0%)	10.0 (100.0%)	
Toux avec crachats					
Pas de changement	1.0 (100.0%)	5.0 (100.0%)	2.0 (100.0%)	8.0 (100.0%)	
Mal à la gorge					0.9
Apparition	0.0 (0.0%)	1.0 (2.5%)	0.0 (0.0%)	1.0 (1.5%)	
Disparition	3.0 (30.0%)	9.0 (22.5%)	5.0 (29.4%)	17.0 (25.4%)	
Pas de changement	7.0 (70.0%)	30.0 (75.0%)	12.0 (70.6%)	49.0 (73.1%)	
Rhinorrhée/rhume/nez qui coule					0.2
Apparition	0.0 (0.0%)	2.0 (5.1%)	4.0 (23.5%)	6.0 (9.0%)	
Disparition	5.0 (45.5%)	12.0 (30.8%)	4.0 (23.5%)	21.0 (31.3%)	
Pas de changement	6.0 (54.5%)	25.0 (64.1%)	9.0 (52.9%)	40.0 (59.7%)	
Atteinte de l'odorat					0.019
Disparition	6.0 (54.5%)	23.0 (57.5%)	3.0 (17.6%)	32.0 (47.1%)	0.030*
Pas de changement	5.0 (45.5%)	17.0 (42.5%)	14.0 (82.4%)	36.0 (52.9%)	0.030*
Atteinte du goût					0.6
Apparition	0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	1.0 (5.9%)	1.0 (1.5%)	
Disparition	5.0 (45.5%)	20.0 (51.3%)	7.0 (41.2%)	32.0 (47.8%)	
Pas de changement	6.0 (54.5%)	19.0 (48.7%)	9.0 (52.9%)	34.0 (50.7%)	
Mal de tête					0.3
Apparition	1.0 (9.1%)	0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	1.0 (1.5%)	
Disparition	2.0 (18.2%)	13.0 (33.3%)	4.0 (23.5%)	19.0 (28.4%)	
Pas de changement	8.0 (72.7%)	26.0 (66.7%)	13.0 (76.5%)	47.0 (70.1%)	

	G1 : [0-30]ans N=11	G2 :]30-60]ans N=40	G3 :]60-100]ans N=17	Total N = 68	p- value
	Mean (s.d.) or N (%)				
Douleur dans la poitrine					0.8
Apparition	0.0 (0.0%)	1.0 (2.5%)	1.0 (5.9%)	2.0 (2.9%)	
Disparition	3.0 (27.3%)	7.0 (17.5%)	3.0 (17.6%)	13.0 (19.1%)	
Pas de changement	8.0 (72.7%)	32.0 (80.0%)	13.0 (76.5%)	53.0 (77.9%)	
Palpitations					>0.9
Apparition	0.0 (0.0%)	1.0 (2.5%)	0.0 (0.0%)	1.0 (1.5%)	
Disparition	1.0 (9.1%)	7.0 (17.5%)	3.0 (17.6%)	11.0 (16.2%)	
Pas de changement	10.0 (90.9%)	32.0 (80.0%)	14.0 (82.4%)	56.0 (82.4%)	
Éruption cutanée/rougeurs/boutons					0.2
Apparition	0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	1.0 (5.9%)	1.0 (1.5%)	
Disparition	0.0 (0.0%)	3.0 (7.5%)	3.0 (17.6%)	6.0 (8.8%)	
Pas de changement	11.0 (100.0%)	37.0 (92.5%)	13.0 (76.5%)	61.0 (89.7%)	
Fourmillements dans le corps					0.5
Apparition	0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	1.0 (5.9%)	1.0 (1.5%)	
Disparition	1.0 (9.1%)	5.0 (12.5%)	1.0 (5.9%)	7.0 (10.3%)	
Pas de changement	10.0 (90.9%)	35.0 (87.5%)	15.0 (88.2%)	60.0 (88.2%)	
Diarrhée					0.5
Disparition	5.0 (45.5%)	11.0 (27.5%)	5.0 (29.4%)	21.0 (30.9%)	
Pas de changement	6.0 (54.5%)	29.0 (72.5%)	12.0 (70.6%)	47.0 (69.1%)	
Nausée/vomissement					0.074
Apparition	0.0 (0.0%)	1.0 (2.5%)	0.0 (0.0%)	1.0 (1.5%)	
Disparition	0.0 (0.0%)	5.0 (12.5%)	6.0 (35.3%)	11.0 (16.2%)	
Pas de changement	11.0 (100.0%)	34.0 (85.0%)	11.0 (64.7%)	56.0 (82.4%)	
Douleur abdominale					0.4
Apparition	0.0 (0.0%)	2.0 (5.0%)	1.0 (5.9%)	3.0 (4.4%)	
Disparition	0.0 (0.0%)	7.0 (17.5%)	4.0 (23.5%)	11.0 (16.2%)	
Pas de changement	11.0 (100.0%)	31.0 (77.5%)	12.0 (70.6%)	54.0 (79.4%)	
Douleurs articulaires					0.082
Apparition	0.0 (0.0%)	1.0 (2.5%)	3.0 (17.6%)	4.0 (5.9%)	
Disparition	4.0 (36.4%)	7.0 (17.5%)	1.0 (5.9%)	12.0 (17.6%)	
Pas de changement	7.0 (63.6%)	32.0 (80.0%)	13.0 (76.5%)	52.0 (76.5%)	
Difficulté à la marche					0.7
Apparition	1.0 (9.1%)	1.0 (2.5%)	1.0 (6.3%)	3.0 (4.5%)	
Disparition	2.0 (18.2%)	6.0 (15.0%)	2.0 (12.5%)	10.0 (14.9%)	
Pas de changement	8.0 (72.7%)	33.0 (82.5%)	13.0 (81.3%)	54.0 (80.6%)	
Conjonctivite					0.4
Disparition	1.0 (9.1%)	1.0 (2.5%)	1.0 (5.9%)	3.0 (4.4%)	
Pas de changement	10.0 (90.9%)	39.0 (97.5%)	16.0 (94.1%)	65.0 (95.6%)	

Annexe 4. Association entre le délai de retour à la normale et le nombre de recours aux soins

<u>Populations globale</u>	p-value = 0.01326	rho=0.4 (corrélacion positive)
	Un recours aux soins plus important entraîne un délai de retour à la normale plus long.	
<u>Groupe 1</u>	p-value < 0.0001	rho = 1 (corrélacion positive)
<u>Groupe 2</u>	p-value = 0.1386	rho = 0.3
<u>Groupe 3</u>	p-value = 0.5053	rho = 0.3

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.

Évaluation par groupes d'âge des patients testés positifs à la PCR COVID-19 initialement non-hospitalisés en Haute-Vienne à deux ans de l'infection

Introduction : Cette étude a évalué trois groupes d'âges concernant les symptômes initiaux et persistant, des scores validés, le retour à l'état d'avant-infection, les recours aux soins, le bien-être global et la perception de la maladie 2 ans après une infection au SARS-CoV-2.

Méthode : Il s'agissait d'étude monocentrique observationnelle avec une population d'étude de 68 patients ambulatoires à PCR COVID-19 positive en début de la pandémie à SARS-CoV-2 de 2020 en Haute-Vienne. Les résultats des auto-questionnaires ont été analysés en regard des groupes d'âge G1 (18-30 ans), G2 (31-60 ans) et G3 (61-83 ans).

Résultats : La COVID-19 a impacté tous les groupes d'âges avec des répercussions différentes pour chaque groupe de notre étude. Le groupe le plus âgé présentait significativement ($p < 0,0001$) plus de comorbidités, d'affections musculosquelettique au moment du diagnostic et d'apparitions d'essoufflement à 2 ans du diagnostic. Il présentait un HAD-score de dépression plus élevé, un bien-être global moins satisfaisant et avait plus de recours aux consultations et aux hospitalisations que les autres groupes plus jeunes. Les patients jeunes décrivaient le délai du retour à la normale le plus long de la population d'étude et une corrélation positive entre ce délai et leur nombre de recours aux soins.

Conclusion : Les affections persistantes après une COVID-19 diffèrent selon l'âge du patient, mais les personnes âgées montrent le plus de répercussions. Une prise en charge post-COVID individuelle en lien avec les spécificités des différents d'âge semble souhaitable.

Mots-clés : COVID-19, SARS-CoV-2, groupes d'âge, patients ambulatoires, COVID longue

Evaluation of age groups in COVID-19 outpatients in Haute-Vienne region two years after PCR confirmed diagnosis

Purpose : We aimed to study age-related differences two years after confirmed COVID-19 infection by comparing initial and persistent symptoms, clinically validated scores, recovery time, care use, subjective well-being and perception of the disease.

Methods : This study design was monocentric and observational for a study population of 68 outpatients with positive COVID-19 PCR testing in the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic in 2020 in Haute-Vienne region, France. The results of the auto-questionnaires were then analyzed in regard to the 3 age groups G1 (18-30 years), G2 (31-60 years) and G3 (61-83 years).

Main outcome : In our study, COVID-19 affected all age groups with different repercussions according to age. The oldest age group exhibited significantly ($p < 0.0001$) more comorbidities, more musculoskeletal symptoms at diagnosis and more development of breathlessness two years after diagnosis. They also showed higher HAD-depression scores, less satisfactory subjective well-being and more care use in terms of consultations and hospitalizations than the younger patients. Young patients showed a longer COVID-19 recovery time and a positive correlation between recovery time and care use.

Conclusion : The effect of COVID-19 differs according to the patient's age group. The elderly seem to show more repercussions. Post-COVID care should be adapted to individual needs regarding age.

Keywords : COVID-19, SARS-CoV-2, age groups, outpatients, long COVID

