

Prise en charge diagnostique et thérapeutique des séquelles à moyen et long termes liées à l'infection à SARS-CoV-2

Dr LÉON GENECAND^{a,b}, Pr PIERRE-OLIVIER BRIDEVAUX^{b,c}, Pr NICOLAS GARIN^a, Dr JACQUES THONNEY^d,
Dre NURIA BONVIN-MULLOR^e, Pr REDOUANE BOUALI^f et Dre ISABELLE FRÉSARD^b

Rev Med Suisse 2021; 17: 842-9

Les séquelles somatiques ou psychologiques après une infection à SARS-CoV-2 sont fréquentes. Des atteintes d'organes spécifiques doivent être recherchées pour expliquer une symptomatologie persistante et proposer un traitement. Une consultation spécialisée pour le suivi des patients après une infection à SARS-CoV-2 est utile pour évaluer cliniquement le patient, organiser les examens complémentaires, offrir des options de traitements et orienter le patient vers d'autres spécialistes ou un programme de réhabilitation. Une telle consultation a également pour objectif de diminuer le fardeau du Covid long sur la santé publique et de collecter les données qui pourront améliorer notre prise en charge dans le futur.

Diagnostic and therapeutic management of medium- and long-term sequelae of SARS-CoV-2 infection

Somatic or psychological sequelae after a SARS-CoV-2 infection are common. Specific organ damage should be investigated to explain persistent symptomatology and propose a treatment. A specialized consultation for the follow-up of patients after a SARS-CoV-2 infection is useful to clinically assess the patient, organized further investigations, offer treatment options and refer the patient to other specialists or to a rehabilitation program. Such a consultation is also intended to reduce the public health burden of long Covid and to collect data that can improve our management in the future.

INTRODUCTION

La Suisse a été fortement touchée par le SARS-CoV-2 après sa propagation en Europe. Après un premier pic durant le printemps 2020, elle a rencontré une deuxième vague plus forte durant l'automne 2020. Des symptômes persistent fréquemment

plusieurs semaines à plusieurs mois après une infection à SARS-CoV-2. Les plaintes souvent rapportées sont la dyspnée, la limitation à l'exercice, la fatigue et les douleurs thoraciques. Elles peuvent être d'origines pulmonaire, neurocognitive, psychiatrique, thromboembolique et cardiaque, liée à un déconditionnement musculaire ou à des facteurs psychosociaux. Alors que la gestion aiguë des patients reste une priorité, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients présentant une atteinte persistante doit être organisée. Celle-ci vise à identifier des complications susceptibles d'être traitées sur le plan pharmacologique (par exemple, une pneumopathie interstitielle diffuse active) ou non pharmacologique (un déconditionnement sévère). Plusieurs stratégies de prise en charge ont été proposées en Angleterre, aux États-Unis, en Chine et en Inde.¹⁻⁴ L'organisation d'une consultation dédiée de suivi des patients après une infection à SARS-CoV-2 semble primordiale. Celle-ci comprend un bilan clinique structuré permettant si nécessaire d'orienter le patient vers des consultations spécialisées ou des thérapies adaptées. Cet article a pour but de résumer les principales séquelles connues ou présumées de l'infection à SARS-CoV-2 et de proposer une prise en charge diagnostique et thérapeutique structurée.

PRÉVALENCE DES SYMPTÔMES PERSISTANTS APRÈS INFECTION À SARS-COV-2

Les symptômes présents 6 à 8 semaines après une infection à SARS-CoV-2 peuvent être multiples. Fatigue générale, dyspnée, douleurs thoraciques, toux, arthralgies, myalgies, anosmie, dysgueusie, inappétence, odynodysphagie, diarrhées, vertiges et symptômes psychologiques (anxiété, dysthymie, anhédonie) sont fréquemment rapportés.⁵⁻¹⁰ Les symptômes les plus prévalents sont résumés dans le **tableau 1**.

COMPLICATIONS D'UNE INFECTION À SARS-COV-2 Séquelles pulmonaires interstitielles

Lors d'une pneumonie aiguë à SARS-CoV-2, les infiltrats pulmonaires décrits au CT-scan thoracique semblent maximaux 6 à 11 jours après le début des symptômes.¹¹ Une étude retrouvait au moins une anomalie au scanner chez 94% des patients à la sortie de l'hôpital.¹¹ En phase aiguë, les opacités en verre dépoli sont l'aspect radiologique le plus fréquemment décrit, suivies

^aService de médecine interne, Hôpital Riviera-Chablais, Hôpital de Rennaz, 1847 Rennaz, ^bService de pneumologie, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, 1950 Sion, ^cService de pneumologie, HUG, 1211 Genève 14,

^dService de psychiatrie et psychothérapie générale, Fondation de Nant, 1804 Corsier/Vevey, ^eUnité de psychiatrie de liaison, Pôle de psychiatrie et psychothérapie, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, 1950 Sion, ^fDirection médicale, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, 1950 Sion

leon.genecand@hopitalrivierachablais.ch | pierre-olivier.bridevaux@hopitalvs.ch
nicolas.garin@hopitalrivierachablais.ch | jacques.thonney@nant.ch
nuria.bonvinmullor@hopitalvs.ch | redouane.bouali@hopital.vv
isabelle.fresard@hopitalvs.ch

TABLEAU 1 Symptômes persistants après une infection à SARS-CoV-2

^aValeurs estimées à partir de graphiques; NR: non rapporté.

	Carfi, et coll. ⁵	Arnold, et coll. ⁶	Huang, et coll. ⁷	Chopra, et coll. ⁸	Stavem, et coll. ⁹	Nehme, et coll. ¹⁰
Pays	Italie	Angleterre	Chine	États-Unis	Norvège	Suisse
Nombre de patients	143	110	1733	488	451	669
Patients hospitalisés ou ambulatoires	Hospitalisés	Hospitalisés	Hospitalisés	Hospitalisés	Ambulatoires	629 patients ambulatoires (40 hospitalisés)
Temps entre diagnostic et évaluation	60 jours	8-12 semaines	6 mois	60 jours	1,5 à 6 mois	30 à 45 jours
Au moins 1 symptôme persistant	87%	74%	76%	32%	41%	32%
Dyspnée	43,4%	39%	26%	22%	15% ^a	8% ^a
Toux	17% ^a	10% ^a	NR	15%	7% ^a	4% ^a
Anosmie	14% ^a	10% ^a	11%	13%	13% ^a	10% ^a
Fatigue et/ou faiblesse	53,1%	39%	63%	NR	NR	10% ^a
Arthralgies et/ou myalgies	27,3%	25% ^a	10%	NR	9% ^a	NR
Douleurs thoraciques	21,7%	12% ^a	5%	NR	NR	NR
Troubles du sommeil	NR	22% ^a	26%	NR	NR	NR

par les consolidations alvéolaires.^{11,12} Une prédominance sous-pleurale et basale des infiltrats est constatée.¹² Des infiltrats de type « crazy-paving » et parfois des pneumotocèles sont également retrouvés.¹² Sur une période d'observation médiane de 10 jours, les infiltrats scanographiques régressent chez une majorité des patients, alors que certains développent des signes évocateurs d'un processus fibrotique (réticulations sous-pleurales et bronchectasies de traction).¹³ À 6 semaines, des infiltrats mixtes (verre dépoli et consolidations) similaires à ceux retrouvés dans les pneumonies organisées cryptogéniques (POC) peuvent être retrouvés.¹⁴ Une étude de cohorte suisse a analysé les fonctions pulmonaires et les scanners de patients atteints par des formes sévères ou légères/modérées de Covid-19 à 4 mois de l'infection.¹⁵ Les CT-scan thoraciques ont montré des zones d'atténuation, des rétifications et une distorsion architecturale chez respectivement 66, 59 et 52% des patients après une infection sévère à SARS-CoV-2.¹⁵ L'étude a également retrouvé des bronchectasies de traction, des remaniements fibrotiques parfois importants (rayon de miel) ainsi que des pneumotocèles.¹⁵ Les auteurs font l'hypothèse que l'atténuation en mosaïque (hétérogénéité des densités parenchymateuses, de distribution lobulaire ou segmentaire) témoigne d'une atteinte persistante des petites voies aériennes (bronchiolite) ou de défauts de perfusion tels qu'on peut les observer en cas de maladie thromboembolique (MTE). Des remaniements fibrotiques ont déjà été décrits suite à des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) causés par d'autres infections. À notre connaissance, aucune étude n'a encore comparé l'incidence de pneumopathies fibrosantes suite à un SDRA lié au Covid-19 ou à une autre origine.

Les fonctions pulmonaires apparaissent également diminuées après une infection à SARS-CoV-2 (**tableau 2**).^{7,15-17} L'abaissement de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (TLCO) est l'anomalie la plus constamment retrouvée, suivie par la diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT) mesurée par pléthysmographie. La spirométrie de base semble souvent normale sans critère pour une obstruction. L'abaissement de la TLCO est à mettre en parallèle avec les infiltrats interstitiels retrouvés au CT-scan. En effet, la TLCO reflète la

fonction d'échangeur gazeux du poumon. Elle diminue dans toutes les pathologies respiratoires sévères affectant le parenchyme pulmonaire. Dans le Covid-19, la diminution des fonctions pulmonaires est corrélée à la sévérité de l'infection aiguë. Elle est décrite jusqu'à au moins 6 mois après une hospitalisation. Plus d'études longitudinales sont nécessaires pour en connaître l'évolution à long terme.

Ces éléments suggèrent que le Covid-19 pourrait conduire dans certains cas à une fibrose pulmonaire, malgré la résolution de l'infection aiguë.¹⁸ Ainsi, 3 patients avec une insuffisance respiratoire hypoxémique réfractaire ont été traités par une transplantation pulmonaire.¹⁸ Des pneumopathies interstitielles inflammatoires évoquant des POC ont été décelées 6 semaines après une hospitalisation.¹⁴ Dans une série de cas, ces patients ont bénéficié de corticostéroïdes (dose maximale de 0,5 mg/kg de prednisolone pendant 3 semaines) avec une amélioration clinique et fonctionnelle.¹⁴

Quels enseignements peuvent être tirés des épidémies à coronavirus précédentes. Le SARS-CoV-1 et le Middle East Respiratory Syndrome (MERS) ont causé une diminution des fonctions pulmonaires à long terme. Entre 6 mois et 2 ans après une infection à SARS-CoV-1, on note un abaissement de la TLCO et de la CPT (syndrome restrictif) dans respectivement 15,5 à 43,6% et 5,2 à 10,9% des cas.¹⁹⁻²¹ Des infiltrats à la radiographie de thorax ont persisté chez 27,8% des patients à un 1 an.²⁰ La qualité de vie et la capacité d'exercice évaluées respectivement par le questionnaire (36-Item Short Form Survey (SF-36)) et le test de marche de 6 minutes étaient également abaissées en comparaison à des sujets sains.²⁰ Après un MERS, 37% des patients présentaient une TLCO abaissée à 12 mois.²² On notait également une persistance d'anomalies radiologiques chez plus de la moitié des patients.²²

En conclusion, les infections à coronavirus (SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 et MERS) peuvent conduire à des remaniements fibrotiques du poumon ainsi qu'à d'autres pneumopathies inflammatoires à court et moyen termes. Le risque de pneumopathie fibrosante augmente avec la sévérité de l'atteinte

TABEAU 2 Fonctions pulmonaires après une infection à SARS-CoV-2 chez des patients hospitalisés

CPT: capacité pulmonaire totale; HFNC: High Flow Nasal Canula; IOT: intubation orotrachéale; NR: non rapporté; TLCO: capacité de transfert du monoxyde de carbone; VEMS: volume expiratoire maximal en 1 seconde; VNI: ventilation non invasive.

	Mo, et coll. ¹⁶	Frija, et coll. ¹⁷	Guler, et coll. ¹⁵	Huang, et coll. ⁷
Nombre de patients (hospitalisés)	110	50	113	349 • Groupe 1: 89 patients sans oxygénothérapie • Groupe 2: 172 patients avec oxygénothérapie • Groupe 3: 88 patients avec VNI, IOT, HFNC
Temps entre le diagnostic et les fonctions pulmonaires	À la sortie de l'hôpital	30 jours	4 mois	6 mois
TLCO abaissée (< 80% de la valeur prédite)	47,2%	42%	TLCO abaissée dans les formes sévères, normale pour les formes légères/modérées	• Groupe 1: 22% • Groupe 2: 29% • Groupe 3: 56%
Syndrome restrictif (CPT < 80% de la valeur prédite)	25%	28%	CPT abaissée dans les formes sévères, normale pour les formes légères/modérées	• Groupe 1: 11% • Groupe 2: 10% • Groupe 3: 35%
VEMS abaissé	13,6%	NR	VEMS abaissé dans les formes sévères, normal pour les formes légères/modérées	• Groupe 1: 8% • Groupe 2: 2% • Groupe 3: 13%

initiale. L'introduction de corticostéroïdes systémiques, voire d'autres immunosuppresseurs, est envisageable en cas d'arguments pour une pneumopathie inflammatoire, après exclusion d'une infection pulmonaire. Toutefois, à ce jour, aucun essai clinique contrôlé ne permet de déterminer l'effet d'un traitement antifibrotique spécifique ni d'une corticothérapie pour traiter les séquelles pulmonaires d'un Covid-19. En l'absence d'études contrôlées, ces traitements devraient être administrés avec prudence, après évaluation multidisciplinaire.¹⁸ La **figure 1** montre un exemple de séquelles parenchymateuses après une infection à SARS-CoV-2.

Séquelles pulmonaires thromboemboliques

Le Covid-19 est un facteur de risque de MTE tant pour la circulation systémique que pulmonaire.^{23,24} Des phénomènes inflammatoires complexes ainsi qu'une microangiopathie thrombotique in situ ont été mis en évidence, en particulier pour la

circulation pulmonaire.²⁵⁻²⁸ Ainsi, l'embolie pulmonaire (EP) est la manifestation thromboembolique la plus fréquente, souvent retrouvée en l'absence de thrombose veineuse profonde (TVP).^{23,24} La MTE causée par le SARS-CoV-2 diffère donc de la version classique par une atteinte spécifique de la microvascularisation pulmonaire.²⁸⁻³¹ Le risque d'EP aiguë est corrélé avec la sévérité de la maladie et à l'élévation des D-dimères.³¹ Une étude aux soins intensifs a retrouvé une incidence de MTE de 27% (EP ou TVP), avec des EP comptant pour la majorité des événements (81%).²³ Une série française retrouve une incidence cumulée d'EP de 11,7% dans les SDRA dus au SARS-CoV-2, soit 6 fois plus élevée que dans les SDRA non liés au SARS-CoV-2 (2,1%).²⁴ Les patients non hospitalisés présentant un Covid-19 léger ne semblent pas épargnés.^{32,33} Néanmoins, à notre connaissance, les études épidémiologiques mesurant l'incidence de MTE chez les patients ambulatoires manquent.

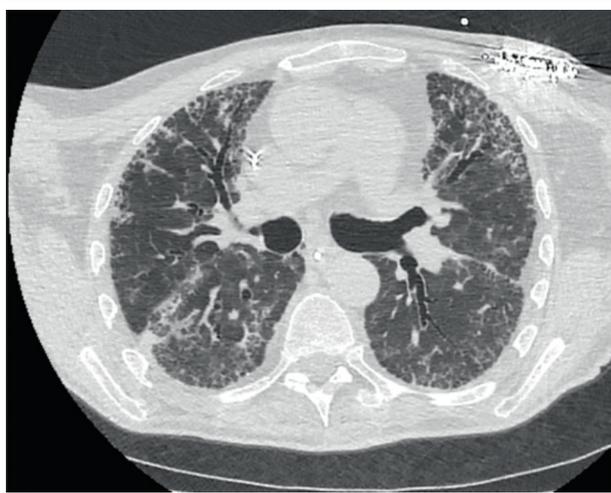
En l'absence de Covid-19, 30% des patients avec une EP présentent à 3 mois une dyspnée nouvelle ou majorée.³⁴ Les causes sont multiples (déconditionnement suite à l'hospitalisation, maladie thromboembolique chronique (CTED), hypertension pulmonaire liée à la maladie thromboembolique chronique (CTEPH)). La CTED et la CTEPH sont définies par la persistance de troubles de la perfusion pulmonaire après 3 mois d'anticoagulation bien menée. Une hypertension pulmonaire précapillaire démontrée lors d'un cathétérisme cardiaque droit après 3 mois d'anticoagulation est requise pour le diagnostic de la CTEPH et la différencie de la CTED, où l'hypertension pulmonaire est absente.³⁵ Tout patient présentant une dyspnée persistante ou majorée 3 mois après un épisode d'embolie pulmonaire devrait bénéficier d'une échocardiographie pour évaluer le risque d'une CTEPH.³⁶

Dans l'infection à SARS-CoV-2, les EP sont fréquentes et les séquelles à long terme (CTEPH/CTED) devraient donc être recherchées. Parmi les arguments devant faire rechercher une CTEPH/CTED, on peut évoquer:

- Le diagnostic d'une MTE (EP ou TVP) pendant la phase aiguë associée à la persistance de symptômes; ou
- un abaissement de la TLCO sans lésion radiologique du parenchyme pulmonaire pouvant l'expliquer.

FIG 1 CT-scan thoracique

Ct-scan réalisé à 20 semaines après hospitalisation pour un Covid-19 sévère. Le CT-scan montre des bronchiectasies de traction, des images sous-pleurales en rayon de miel et des plages d'atténuation en mosaïque.



La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion est dans cette situation l'examen de choix car elle a l'avantage d'être plus sensible que l'angio-CT, en permettant la détection des défauts de perfusion distaux.

Les conséquences à long terme d'une MTE aiguë dans l'infection à SARS-CoV-2 sont inconnues à ce jour. Des évolutions vers la CTED et la CTEPH sont vraisemblables dans certains cas. La prise en charge de la CTEPH classique consiste en une anticoagulation au long cours suivie d'une discussion multidisciplinaire concernant l'approche la plus appropriée (endartériectomie pulmonaire, angioplastie pulmonaire ou vasodilatateurs pulmonaires).³⁶ Dans le cas de figure de CTED/CTEPH post-Covid-19, les mêmes approches thérapeutiques doivent être suivies à la lumière de la littérature disponible.

Respiration dysfonctionnelle

Une respiration dysfonctionnelle isolée est parfois retrouvée après une infection à SARS-CoV-2. Le patient ressent un inconfort respiratoire (sopirs, sensation de respiration non contrôlable, dyspnée inspiratoire, douleurs thoraciques) l'amenant à consulter. Elle se caractérise à l'ergospirométrie (Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET)) par un mode ventilatoire chaotique (augmentation inappropriée du volume courant et variation chaotique de la fréquence respiratoire). La respiration dysfonctionnelle peut également être observée chez les patients ayant eu une forme légère de Covid-19. Les facteurs prédictifs et les causes de ce phénomène restent inexplicables mais pourraient impliquer une atteinte des centres respiratoires. Sa prise en charge se base sur la réassurance, des exercices respiratoires et un réentraînement.

Séquelles cardiaques

L'infection à SARS-CoV-2 peut être compliquée par des myocardites, des arythmies, des infarctus du myocarde, des atteintes myocardiques secondaires, une insuffisance cardiaque et des morts subites.³⁷ Plusieurs cas de myocardites fulminantes sans atteinte pulmonaire sévère lors d'une infection à SARS-CoV-2 ont été décrits.^{38,39} Au niveau biologique, on observe une élévation des troponines chez 7 à 17% des patients hospitalisés, 22 à 31% de ceux aux soins intensifs et jusqu'à 50% en cas d'intubation.⁴⁰⁻⁴³ La majorité des lésions cardiaques dans le cadre du Covid-19 semblent être corrélées à la sévérité de la maladie. En effet, dans une étude comparant des SDRA sur pneumonie à SARS-CoV-2 avec celles d'une autre origine, les lésions cardiaques étaient même moins importantes dans le SARS-CoV-2 après ajustement pour l'âge, la dysfonction rénale et le degré de sévérité de la pneumonie.⁴³ Un article récent paru dans la *Revue médicale suisse* traite spécifiquement de ce sujet.⁴⁴

Séquelles musculosquelettiques – déconditionnement

La perte de masse ou de fonction musculaire est une plainte fréquente des patients Covid-19. Une étude sur 150 patients hospitalisés pour Covid-19 sévère a démontré une diminution de la force musculaire en comparaison à des sujets sains.⁴⁵ Celle-ci était plus importante chez les sujets les plus sévèrement atteints (47 patients).⁴⁵ Fatigue généralisée (85,3%), myalgies (68%), arthralgies (43,3%) étaient fréquemment rapportées.¹⁴

Dans un petit collectif de 10 patients, les CPET réalisés 1 mois après une hospitalisation pour Covid-19 trouvent un abaissement constant de la consommation d'oxygène (VO_2 pic) (10/10 cas) et du pouls d'oxygène (VO_2/FC) chez 7 patients comparés aux valeurs de référence.⁴⁶ De manière intéressante, les fonctions pulmonaires étaient dans les limites de la norme chez 7 patients sur 10. Dans cette petite étude, la diminution de la capacité d'effort s'explique donc davantage par un déconditionnement musculaire et cardiaque que par une atteinte du parenchyme pulmonaire.⁴⁶ Des études plus grandes sont nécessaires pour déterminer les causes de la diminution de la VO_2 chez les patients Covid-19.

À notre connaissance, des données de qualité sur la perte de masse musculaire au décours d'une hospitalisation pour Covid-19 manquent encore. Des recommandations nutritionnelles ont néanmoins été publiées par la Société européenne de nutrition clinique et métabolisme (ESPEN).⁴⁷

Séquelles neuropsychiatriques

La prévalence élevée de syndrome de stress post-traumatique, de dysfonction cognitive, de douleurs chroniques, de troubles du sommeil, de fibromyalgie et de fatigue chez les patients après une hospitalisation aux soins intensifs est bien documentée.^{48,49} Concernant le Covid-19, des données s'accumulent, montrant un abaissement de la qualité de vie, une prévalence élevée de symptômes psychologiques résiduels et la survenue de problèmes socio-économiques (pertes financières, chômage). Dans une étude italienne incluant 143 patients 60 jours après leur sortie de l'hôpital, on retrouve une diminution de la qualité de vie chez 40% de ceux interrogés par questionnaires.⁵ Une étude de cohorte suivant 1733 patients hospitalisés à Wuhan a montré une persistance d'au moins un symptôme psychologique à 6 mois chez 76% d'entre eux. Les symptômes les plus fréquemment rapportés dans cette étude étaient l'asthénie, les troubles du sommeil, l'anxiété, les troubles dépressifs et la dyspnée.⁷ Une étude américaine s'intéressant aux répercussions cliniques, financières et psychiques de 488 patients 60 jours après leur sortie de l'hôpital a montré que 40% n'ont pas retrouvé leur niveau d'activité normal, 75% se sont dit être légèrement ou modérément affectés émotionnellement, 7% ont recherché une aide psychologique, 62% ont rapporté des problèmes financiers, 10% ont utilisé toute leur épargne et 6% étaient incapables de payer pour leurs besoins essentiels.⁸

La pandémie a nécessité la mise en place de mesures de confinement qui ont aggravé l'isolement des malades et ont impacté la vie sociale et économique de la population générale. Les conséquences exactes de ces mesures sur la santé mentale sont en cours d'étude mais apparaissent déjà comme importantes. Dans ce contexte, un dépistage et une prise en charge de la dépression et des troubles anxieux sont indispensables pour les patients ayant souffert d'un Covid-19 sévère ou d'une forme plus légère, mais qui présenteraient des symptômes neuropsychiatriques nouveaux ou en aggravation.

Séquelles neurologiques

Les atteintes neurologiques du Covid-19 sont diverses, soulignant le tropisme particulier du SARS-CoV-2 pour le cerveau.

Elles impliquent les systèmes nerveux central et périphérique ainsi que la musculature. En phase aiguë, on note des accidents vasculaires cérébraux (ischémiques et hémorragiques), des thromboses veineuses cérébrales et des hémorragies sous-arachnoïdiennes dans le cadre de la coagulopathie induite par le SARS-CoV-2.⁵⁰ Des cas d'épilepsie, d'encéphalopathie, de méningites, d'encéphalites et de myélites sont également décrits.⁵⁰ Les manifestations touchant le système nerveux périphérique et les muscles semblent plus rares, mais des syndromes de Guillain-Barré, de Miller-Fisher, des polyneuropathies touchant les nerfs crâniens et des myopathies virales sont rapportés.⁵⁰ La fréquence de certaines manifestations neurologiques semble être liée à la sévérité de la maladie sous-jacente,⁵¹ et surtout liée aux complications des longs séjours aux soins intensifs, à la « tempête cytokinique » et à la réponse immunitaire. Des céphalées d'allure migraineuse, parfois sévères et réfractaires à l'antalgie et qui peuvent se prolonger au-delà de la phase aiguë, sont rapportées, même dans les formes moins sévères.⁵² Une revue des manifestations neurologiques est au-delà du sujet de cet article. Des séquelles neurologiques à long terme sont possibles. En cas de plaintes neurologiques persistantes au décours d'une infection à SARS-CoV-2, une consultation spécialisée devra être envisagée.

INDICATIONS À UNE CONSULTATION DÉDIÉE AUX SÉQUELLES DU COVID-19

Une consultation spécifique devrait être proposée après une infection à SARS-CoV-2 pour les formes sévères de Covid-19 ou pour les formes légères en cas de symptômes persistants plus de 6 semaines après le diagnostic. On retiendra notamment comme critères d'orientation:

1. Durant la phase aiguë de l'infection:
 - Admission aux soins intensifs ou traitement par ventilation non invasive ou oxygénation à haut débit.
 - Embolie pulmonaire.
 - Infiltrats radiologiques extensifs.
 - Myocardite ou infarctus myocardique.
 - Nécessité d'une oxygénothérapie à domicile à l'issue d'une hospitalisation.
 - Nécessité d'un séjour en réhabilitation.
2. Après résolution de l'infection initiale (symptôme nouveau ou inhabituel ou persistant):
 - Dyspnée.
 - Toux.
 - Troubles de la mémoire, de l'attention ou du sommeil.
 - Fatigue.
 - Dépression ou anxiété.
 - Difficulté ou incapacité à reprendre ses activités antérieures (profession, activités sportives, vie sociale).

PROPOSITIONS DE BILAN

Le bilan spécifique minimal d'une consultation post-Covid-19 a pour objectif d'évaluer les plaintes de manière systématique afin de proposer une prise en charge ou un bilan complémentaire. La littérature suggère la réalisation des tests suivants:

1. Questionnaires dirigés:
 - Évaluation de la fragilité (Clinical Frailty Scale).
 - Questionnaire de santé (Short Form-36 ou équivalent).
 - Dépistage de la dépression et de l'anxiété (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ou équivalent).
2. Épreuves fonctionnelles respiratoires:
 - Spirométrie avec bronchodilatation.
 - Mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone.
 - Recherche de désaturation au repos et à l'effort (test de marche de 6 minutes ou équivalent).
3. Examens complémentaires:
 - Radiographie de thorax.

En fonction du résultat de l'anamnèse et de ces tests de base, le bilan sera complété par une pléthysmographie corporelle, une gazométrie artérielle, un CPET, un scanner thoracique, une scintigraphie de ventilation-perfusion ou d'autres examens cliniquement indiqués.

Le bilan diagnostique des séquelles du Covid-19 et les interventions thérapeutiques possibles sont résumés dans la **figure 2** et le **tableau 3**.

PRISE EN CHARGE NON PHARMACOLOGIQUE Réhabilitation respiratoire

Un récent consensus de 93 experts européens et américains a émis des propositions concernant la réhabilitation des patients post-Covid-19.⁵³ Une réhabilitation intrahospitalière (mobilisation précoce, réentraînement avec support d'oxygène) apparaît indiquée pour les patients les plus sévèrement atteints (admission aux soins intensifs). Durant les 6 à 8 semaines après la sortie de l'hôpital, les patients devraient être encouragés à reprendre une activité régulière dans leur vie quotidienne et à exercer une activité physique d'intensité légère à modérée. Après cette phase initiale, un programme de réhabilitation ambulatoire en centre accrédité peut être proposé sur une base individuelle si les symptômes persistent et limitent la reprise des activités de la vie quotidienne. Les patients dont l'atteinte fonctionnelle est moindre peuvent bénéficier de conseils de réentraînement leur permettant une réhabilitation sans supervision médicale. Selon les ressources régionales à disposition, une réhabilitation pulmonaire, neurologique ou musculosquelettique stationnaire, devrait se discuter immédiatement après l'hospitalisation avec les spécialistes concernés.

Soutien psychosocial

Le Covid-19 a également eu des implications importantes aux niveaux social et économique. L'évaluation de la situation sociale et professionnelle semble également être un point essentiel. En cas de besoins financiers ou asséculogiques, le patient pourra être orienté vers un service d'assistance sociale. Si la reprise du travail est compromise par des séquelles sur les plans physique ou psychique, des adaptations de la charge de travail pourront être discutées. Ces types d'adaptations ont été récemment proposés pour le personnel soignant après une infection à SARS-CoV-2 mais pourraient s'appliquer à tous les milieux professionnels.⁵⁴

FIG 2 Bilan diagnostique des séquelles du Covid-19

CPET: ergospirométrie; EFR: épreuves fonctionnelles respiratoires; V/Q: ventilation-perfusion.

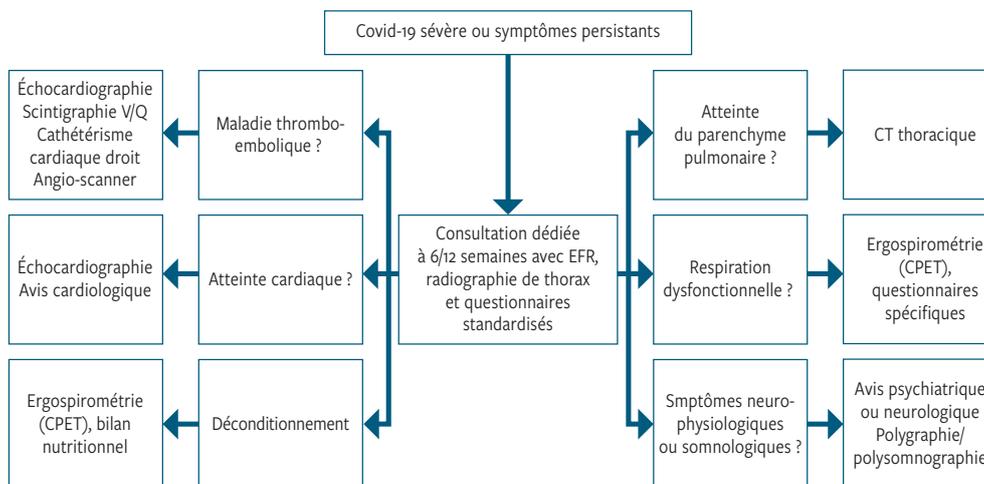


TABLEAU 3 Covid long: bilan complémentaire et intervention thérapeutique

BNP: peptide natriurétique de type B; CPET: ergospirométrie; CTED: maladie thromboembolique chronique; CTEPH: hypertension pulmonaire liée à la maladie thromboembolique chronique; EFR: épreuves fonctionnelles respiratoires; EQ-5: European Quality of Life Index Version 5; ETT: échographie transthoracique; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; RHC: cathétérisme cardiaque droit; SF-36: Short-Form Health Survey 36; TLCO: capacité de transfert du monoxyde de carbone; V'E: ventilation minute; V'CO₂: production de dioxyde de carbone; V'O₂: consommation d'oxygène.

Organe/système	Bilan diagnostique suggéré/Résultats	Interventions potentielles
Séquelles pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> EFR: syndrome restrictif avec limitation de la capacité de transfert du CO₂, recherche d'une désaturation à l'effort CPET: abaissement de la V'O₂ max avec limitation d'origine respiratoire Radiographie de thorax: persistance d'anomalies parenchymateuses CT-scan: verre dépoli, consolidation, réticulations 	<ul style="list-style-type: none"> Oxygénothérapie Corticothérapie en cas de pneumopathie inflammatoire Antifibrotique en cas de fibrose constituée dans le cadre d'essais cliniques ou avis spécialisé Réhabilitation pulmonaire hospitalière, ambulatoire ou en autonome
Séquelles thromboemboliques (CTED, CTEPH)	<ul style="list-style-type: none"> Scintigraphie de ventilation-perfusion: suspicion diagnostique d'une CTED ETT: suspicion d'une hypertension pulmonaire Laboratoire: NT-proBNP EFR: limitation de la TLCO isolée CPET: abaissement de la V'O₂ max avec limitation d'origine cardiaque, augmentation importante V'E/V'CO₂ RHC: confirmation d'une hypertension pulmonaire d'origine précapillaire 	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulation au long cours Réhabilitation pulmonaire hospitalière, ambulatoire ou autonome Si hypertension pulmonaire, référer vers un centre spécialisé
Séquelles cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> Laboratoire: élévation du NT-proBNP ECG avec anomalies variables: rabaillage des ondes R, onde Q, trouble de la repolarisation, pattern de surcharge (strain) gauche Radiographie de thorax: cardiomégalie, signe de surcharge CPET: abaissement de la V'O₂ max avec limitation d'origine cardiaque ETT: anomalie du ventricule gauche avec dysfonction systolique ou diastolique 	<ul style="list-style-type: none"> Réhabilitation cardiaque selon la gravité de l'atteinte Investigations invasives (cathétérisme gauche et droit si nécessaire)
Déconditionnement	<ul style="list-style-type: none"> CPET avec limitation de la V'O₂ max sans limitation d'organe clairement apparente Bilan nutritionnel 	<ul style="list-style-type: none"> Réhabilitation pulmonaire hospitalière, ambulatoire ou autonome Supplément nutritif si nécessaire
Respiration dysfonctionnelle	CPET avec pattern respiratoire caractéristique	<ul style="list-style-type: none"> Réassurance Réhabilitation pulmonaire hospitalière, ambulatoire ou autonome Biofeedback
Dépression, anxiété, syndrome de stress post-traumatique	<ul style="list-style-type: none"> Questionnaire HADS, SF-36, EQ-5 anormaux Consultation psychiatrique 	Soutien psychologique

CONCLUSION

Alors que les épidémies de SARS-CoV-1 et le MERS ont touché un nombre limité de personnes, l'incidence du SARS-CoV-2 dans la population (incidence cumulée de 6480/100 000

(560 000 cas) en Suisse au 5 mars 2021) fait craindre que les séquelles du Covid-19 deviennent un problème de santé publique. Les patients les plus sévèrement atteints par le SARS-CoV-2 ou ceux présentant des symptômes perdurant au-delà de 6 semaines peuvent tirer bénéfice d'une consulta-

tion structurée qui les oriente vers des thérapies pharmacologiques, des programmes de réhabilitation individualisés ou un soutien psychosocial après réalisation d'un bilan fonctionnel complet. Les consultations dédiées aux séquelles du Covid-19 ont également pour objectif de documenter à plus long terme les potentielles conséquences de la pandémie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

STRATÉGIES DE RECHERCHE DANS MEDLINE/PUBMED

Une recherche de littérature a été effectuée sur PubMed avec les termes suivants: [«COVID-19» OR «SARS-CoV-2»] AND [«pulmonary embolism» OR «pulmonary function» OR «radiological features» OR «persistent symptoms» OR «pulmonary embolism» OR «interstitial disease» OR «dysfunctional breathing» OR «psychiatric symptoms»]. La bibliographie des articles extraits de PubMed a été revue et les articles d'intérêt ayant échappé à la recherche initiale ont été inclus dans un deuxième temps.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La persistance de symptômes après une infection à SARS-CoV-2 est fréquente. Les symptômes sont majoritairement respiratoires (dyspnée, toux, douleurs thoraciques), généraux (fatigue, troubles du sommeil) et d'ordre psychologique (anxiété, anhédonie, dépression)
- Les séquelles spécifiques à rechercher face à une présentation évocatrice sont: pulmonaire interstitielle, pulmonaire thromboembolique, neurologique ou cardiaque ainsi qu'un déconditionnement musculaire et des problèmes psychosociaux
- Une consultation post-Covid-19 permet d'évaluer cliniquement le patient, d'organiser les examens complémentaires appropriés, d'offrir des options de traitements et d'orienter le patient selon ses besoins personnels vers d'autres spécialistes ou vers une réhabilitation
- Une telle consultation permettrait également de diminuer le potentiel fardeau du Covid long sur la santé publique et de soulager le désarroi des patients face à l'incertitude et à l'absence d'une prise en charge structurée

- Zheng Z, Yao Z, Wu K, et al. Patient Follow-Up After Discharge After COVID-19 Pneumonia: Considerations for Infectious Control. *J Med Virol* 2020;92:2412-9.
- Balachandrar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, et al. Follow-Up Studies in COVID-19 Recovered Patients – Is It Mandatory? *Sci Total Environ* 2020;729:139021.
- Raghu G, Wilson KC. COVID-19 Interstitial Pneumonia: Monitoring the Clinical Course in Survivors. *Lancet Respir Med* 2020;8:839-42.
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory Follow-Up of Patients With COVID-19 Pneumonia. *Thorax* 2020;75:1009-16.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-5.
- Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient Outcomes After Hospitalisation With COVID-19 and Implications for Follow-Up: Results from a Prospective UK Cohort. *Thorax* 2020;76:399-401.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: a Cohort Study. *Lancet* 2021;397:220-32.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;M20-5661.
- Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Persistent Symptoms 1.5-6 Months After COVID-19 in Non-Hospitalised Subjects: a Population-Based Cohort Study. *Thorax* 2020;doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377.
- Nehme M, Braillard O, Alcoa G, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med* 2020;M20-5926.
- Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients With COVID-19 Pneumonia: a Longitudinal Study. *Radiology* 2020;296:E55-64.
- Zhou Z, Guo D, Li C, et al. Coronavirus Disease 2019: Initial Chest CT Findings. *Eur Radiol* 2020;30:4398-406.
- Cui N, Zou X, Xu L. Preliminary CT Findings of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Imaging* 2020;65:124-32.
- Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent Post-COVID-19 Inflammatory Interstitial Lung Disease: an Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021;doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-10020C.
- Guler SA, Ebner L, Beigelman C, et al. Pulmonary Function and Radiological Features Four Months After COVID-19: First Results from the National Prospective Observational Swiss COVID-19 Lung Study. *Eur Respir J* 2021;doi: 10.1183/13993003.03690-2020.
- Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal Pulmonary Function in COVID-19 Patients at Time of Hospital Discharge. *Eur Respir J* 2020;55.
- Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional Characteristics of Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia at 30 Days Post-Infection. *Eur Respir J* 2020;56.
- Bharat A, Querrey M, Markov NS, et al. Lung Transplantation for Patients With Severe COVID-19. *Sci Transl Med* 2020;12.
- Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) on Pulmonary Function, Functional Capacity and Quality of Life in a Cohort of Survivors. *Thorax* 2005;60:401-9.
- Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-Year Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in a Cohort of Survivors. *Chest* 2005;128:2247-61.
- Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The Long-Term Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity and Health Status. *Respirology* 2010;15:543-50.
- Park WB, Jun KI, Kim G, et al. Correlation between Pneumonia Severity and Pulmonary Complications in Middle East Respiratory Syndrome. *J Korean Med Sci* 2018;33:e169.
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High Risk of Thrombosis in Patients With Severe SARS-CoV-2 Infection: a Multicenter Prospective Cohort Study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089-98.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune Mechanisms of Pulmonary Intravascular Coagulopathy in COVID-19 Pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e437-45.
- Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med* 2020;173:350-61.
- Patel BV, Arachchilage DJ, Ridge CA, et al. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:690-9.
- van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, et al. Clinical and Computed Tomography Characteristics of COVID-19 Associated Acute Pulmonary Embolism: a Different Phenotype of Thrombotic Disease? *Thromb Res* 2020;193:86-9.
- Dhawani RT, Gopalan D, Howard L, et al. Beyond the Clot: Perfusion Imaging of the Pulmonary Vasculature After COVID-19. *Lancet Respir Med* 2021;9:107-16.
- Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, Immuno-thrombosis and Venous Thromboembolism: Biological Mechanisms. *Thorax* 2021;doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243.
- Overstad S, Tjonnfjord E, Garabet L, et al. Venous Thromboembolism and Coronavirus Disease 2019 in an Ambulatory Care Setting – a Report of 4 Cases. *Thromb Res* 2020;194:116-8.
- Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, et al. Acute Pulmonary Embolism in Non-Hospitalized COVID-19 Patients Referred to CTPA by Emergency Department. *Eur Radiol* 2020;30:6170-7.
- Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prevalence and Potential Determinants of Exertional Dyspnea After Acute Pulmonary Embolism. *Respir Med* 2010;104:1744-9.
- Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
- Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al. Cardiovascular Complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38:1504-7.
- Newton-Cheh C, Zlotoff DA, Hung J, et al. Case 24-2020: A 44-Year-Old Woman With Chest Pain, Dyspnea, and Shock. *N Engl J Med* 2020;383:475-84.
- Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First Case of COVID-19 Complicated With Fulminant Myocarditis: a Case Report and Insights. *Infection* 2020;48:773-7.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: a Retrospective Cohort Study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized

- Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
- 43 Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, et al. Myocardial Injury in Severe COVID-19 Compared to Non-COVID Acute Respiratory Distress Syndrome. *Circulation* 2020;143:553-65.
- 44 Schukraft S, Puricel S, Doll S, et al. Covid-19 et atteintes myocardiques. *Rev Med Suisse* 2021;17:418-23.
- 45 Tuzun S, Keles A, Okutan D, et al. Assessment of Musculoskeletal Pain, Fatigue and Grip Strength in Hospitalized Patients With COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021;doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6.
- 46 Gao Y, Chen R, Geng Q, et al. Cardio-pulmonary Exercise Test might be Helpful For Insight Interpretation of Impaired Pulmonary Function on Recovered COVID-19 Patients. *Eur Respir J* 2020; 57:2004265.
- 47 Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN Expert Statements and Practical Guidance for Nutritional Management of Individuals With SARS-CoV-2 Infection. *Clin Nutr* 2020;39:1631-8.
- 48 Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-Term Cognitive Impairment After Critical Illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-16.
- 49 Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, et al. Posttraumatic Stress Disorder in Critical Illness Survivors: a Metaanalysis. *Crit Care Med* 2015;43:1121-9.
- 50 Roman GC, Spencer PS, Reis J, et al. The Neurology of COVID-19 Revisited: a Proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to Implement International Neurological Registries. *J Neurol Sci* 2020;414:116884.
- 51 Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
- 52 Uygun O, Ertas M, Ekizoglu E, et al. Headache Characteristics in COVID-19 Pandemic-a Survey Study. *J Headache Pain* 2020;21:121.
- 53 **Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020;56:2002197.
- 54 Praschan N, Josephy-Hernandez S, Kim DD, et al. Implications of COVID-19 Sequelae for Health-Care Personnel. *Lancet Respir Med* 2021;9:230-1.

* à lire

** à lire absolument