UNIVERSITÉ DE NANTES

_____

FACULTÉ DE MÉDECINE

_____

Année : 2021 N° 2021-193

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Pneumologie

par

Naïla BENKALFATE

Née le 23/11/1991 à Rennes

_____

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2021

_____

Évaluation de l'échelle fonctionnelle post COVID-19 (EFPC) comme outil de dépistage de séquelles des patients avec une pneumopathie COVID-19 hypoxémiante.

_____

Président du jury : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur.rice.s de thèse : Monsieur le Docteur Emmanuel ESCHAPASSE
Mme la Professeure Patricia LEMARCHAND

Membres du jury : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE
Madame la Docteure Stéphanie DIROU
Madame la Docteure Amélie SEGUIN

UNIVERSITÉ DE NANTES

Remerciements

Au Professeur Xavier BLANC, merci de me faire l'honneur de présider mon jury. Merci également pour votre investissement dans notre formation, votre écoute et enfin d'avoir, il y a 5 ans, orienté mon choix vers la pneumologie nantaise plutôt que lyonnaise. Je n'ai, à ce jour, aucun regret !

Au Professeur David BOUTOILLE, merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail.

A la Docteure Amélie SEGUIN, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, d'être un exemple de bienveillance, de force de caractère et d'esprit.

A la Docteure Stéphanie DIROU, c'est avec un immense plaisir que je mets un point final à cet internat avec toi dans mon jury, toi qui étais présente dès le début. Merci d'avoir autant à l'esprit le bien-être d'autrui et des internes, quitte à même en oublier le tien parfois.

A la Professeure Patricia LEMARCHAND, pour avoir co-encadré cette thèse, s'être toujours rendue très disponible et m'avoir (plus d'une fois !) poussée dans mes retranchements, avec toujours comme arrière-pensée, de m'enseigner cette rigueur qui me sera utile tout au long de ma carrière.

Au Docteur Emmanuel ESCHAPASSE, pour tes conseils toujours très pertinents, ton calme qui nous a été capital dans cette grande aventure qu'a été le développement de cette filière de suivi de patients COVID-19, et pour ton renforcement positif lors de mes « petits » épisodes paniques.

A Matilde KARAKACHOFF, merci pour votre grande aide dans ce projet, votre investissement et vos remarques qui m'ont permis de pousser plus loin ma réflexion.

A Jean-Benoit HARDOUIN, pour avoir partagé votre expertise dans la méthodologie de validation d'une échelle, mais également pour les multiples analyses statistiques.

A tous les externes de Pneumologie pour leur participation à ce projet via les nombreux test de marche réalisés !

A mes co-internes de Pneumologie : ceux déjà docteur.e.s, Marie G, Samuel, Sergent Coiffey, Thomas, Dodo, Pierre Pierre, Hakim, Momo, Mouimoui mais également les plus jeunes, merci pour cette belle entente et entraide tout au long de notre internat.

A celles qui au-delà d'être des collègues sont des amies et des piliers de mon quotidien, ma douce, hilarante et admirable Aldou, mon altruiste Clara, ma brillante Anne-sophie, ma pétillante Lisou.

A Carole, ma meilleure (et seule) élève de natation, merci d'être aussi attentive et empathique que tu es intelligente.

A Jeanjean, pour avoir été, et continuer d'être, un mentor. Tu es un exemple d'humilité pour moi. Je pourrai dire qu'un pneumologue m'a formé à l'échocardiographie, et pas n'importe lequel ! Et bien sûr, à reconnaître les malaises vagaux..

A Anne-Laure, une grande pâtissière incomprise, me dire que nous ne ferons plus de gardes ensemble me donne presque envie de prolonger encore un peu l'internat !

UNIVERSITÉ DE NANTES

A tous ceux qui m'ont tant appris (et qui j'espère continueront de le faire), Sandrine, Cédric, Laurie, Delphine, Charlotte Bry, Adrien, Isabelle, Laurent, Arnaud, AFM, Charlotte Garret, JB, Emmanuel, Maëlle, Jérémie, Olivier, Pierre-Yves, Achille, Tin Hinan.

Aux équipes de Pneumologie de Nantes, qui m'ont vu grandir, et que je suis ravie de ne pas quitter tout de suite.

A l'équipe de Médecine intensive et réanimation de Nantes, que je me réjouis de rejoindre à la rentrée. A l'équipe de Médecine intensive et réanimation d'Angers que je n'oublie pas !

Aux très belles rencontres de cet internat, Amélie et Karlito (et Blue évidemment), Paul, Etienne et Iona, Apo, Marie Olivier, le Dr Kouatchet, baby Chachou, Coline, Aliénor, Nowenn, Gaëlle, et évidemment à Hélène Migueres, pour m'avoir toujours poussé à croire en moi.

A mes co-internes de cardiologie : l'Enfant terrible, Audrey, Thomas, Camille et Clément pour votre soutien, votre bonne humeur et notre talent pour les escapes games.
A l'équipe de cardiologie de la Roche sur Yon pour son professionnalisme, sa belle cohésion mais surtout son chauvinisme vendéen.

A mes (premiers !) colocataires de la Roche sur Yon : Aurélien, Lucie, Corentin, Claire, Arthur et Lisou pour avoir si bien « décoré ma prison de fleurs » ces six derniers mois !

A ma belle Juliette et son cœur d'or, qui prend plus plaisir à donner que recevoir, merci d'être une amie si fidèle et de toujours me comprendre si parfaitement. Je nourris toujours l'espoir de redevenir un jour ta collègue, mais en attendant je te garde dans ma poche.

A ceux présents à mes côtés depuis tellement d'années, ma Céleste et ma Solen et celles et ceux présent.e.s depuis les bancs de la fac, Cyssou, Eloïse, Loga, Marie et Ondine et que je compte bien garder encore longtemps !

A ma seconde famille, Ysé, Chloé, Alexis et Hugo. Merci d'avoir toujours eu les mots, d'avoir toujours été là, de m'aimer comme je suis, aussi exceptionnels puissiez-vous être.

A mon Alban, pour cette année si difficile, qui n'a pourtant pas réussi à te faire fuir. Ta détermination n'a d'égal que ton grand cœur et je m'efforcerai chaque jour de te montrer la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés. Rien n'aurait été possible sans toi.

Aux grands amours de ma vie, ma force, mon refuge : ma famille. Comme l'a dit Gisèle Halimi, « les liens qui nous unissent seront toujours plus forts que les idées qui nous séparent. »
A ma mère, ma super-héroïne, ma première et meilleure mentore.
A mon père, un exemple de persévérance qui m'a montré que nos seules limites étaient celles que nous nous fixions.
A mes petites sœurs, mes pépites, qui ont toujours été là, même dans les moments les plus difficiles. Vous êtes ma fierté.
Une thèse entière ne suffirait pas à vous remercier pour tous vos sacrifices et à vous dire combien je vous aime.

A ma famille et mes grands-parents et tout particulièrement à toi, Choaieb Taleb, mon plus grand supporter et le meilleur des hommes. Je ne peux qu'imaginer à quel point tu serais fier de me voir (enfin) devenir Docteure.

UNIVERSITÉ DE NANTES

NOM : BENKALFATE PRENOM : Naïla

Titre de Thèse : Évaluation de l'échelle fonctionnelle post COVID-19 (EFPC) comme outil de dépistage de séquelles des patients avec une pneumopathie COVID-19 hypoxémiante.

RESUME

Il est maintenant clair que l'infection COVID-19 peut être responsable de symptômes persistants plusieurs mois après l'épisode aigu. En raison du nombre important de patients hospitalisés pour pneumopathie hypoxémiante COVID-19, il est primordial de pouvoir aisément identifier ceux avec un retentissement fonctionnel qui pourrait justifier d'une prise en charge spécialisée. Klok *et al* ont développé en 2020 une échelle fonctionnelle post COVID-19 qui s'intéresse aux limitations fonctionnelles en lien avec des symptômes persistants. Nous avons évalué cette échelle dans une étude prospective monocentrique sur 121 patients, deux à neuf mois après leur hospitalisation pour une pneumopathie COVID-19 hypoxémiante. Cette dernière corrèle avec plusieurs échelles de dyspnée, de qualité de vie et d'évaluation psychiatrique mais pas avec l'atteinte scanographique et les troubles de diffusion résiduels.

MOTS-CLES : COVID-19, échelle fonctionnelle post-COVID-19, pneumopathie hypoxémiante

UNIVERSITÉ DE NANTES

Sommaire

1. INTRODUCTION 7

1.1 LA COVID-19 7
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE 7
1.1.2 LES CORONAVIRUS ET LE SARS COV-2 7
1.1.3 PRESENTATION DE LA COVID-19 9
1.1.4 TRAITEMENTS 12
1.2 L'APRES COVID-19 13
1.2.1 CE QU'ONT PU NOUS APPRENDRE LE MERS ET LE SARS-COV 13
1.2.2 ÉVOLUTION FONCTIONNELLE ET PRONOSTIC DES SDRA 14
1.2.3 LES SEQUELLES DU SARS-COV-2 14
1.2.4 PRISE EN CHARGE 17
1.3 L'ECHELLE FONCTIONNELLE POST-COVID-19 (EFPC) 20
1.3.1 PRESENTATION DE L'EFPC 20
1.3.2 CRITERES DE VALIDATION D'UNE ECHELLE 21
1.3.3 L'ECHELLE FONCTIONNELLE POST COVID-19 DANS LA LITTERATURE 22
1.3.4 OBJECTIF DE L'ETUDE 22
1.3.5 DEROULE DE L'ETUDE 23

2. ARTICLE 24

3. DONNEES COMPLEMENTAIRES 40

3.1 RESULTATS 40
3.2 DISCUSSION 59
3.3 CONCLUSION 62

4. BIBLIOGRAPHIE 63

5. ANNEXES 69

ANNEXE 1 : THE POST COVID-19 FUNCTIONAL STATUS SCALE (PCFS SCALE) – VERSION ORIGINALE 69
ANNEXE 2 : L'ÉCHELLE FONCTIONNELLE POST-COVID-19 (EFPC) – VERSION FRANÇAISE 69
ANNEXE 3 : SHORT FORM-36 (SF-36) 70
ANNEXE 4 : MODIFIED MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MMRC) 73
ANNEXE 5 : MULTIDIMENSIONAL DYSPNEA PROFILE (MDP) 74
ANNEXE 6 : HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION (HAD) 76

UNIVERSITÉ DE NANTES

Liste des abréviations :

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
COVID-19 : COronaVIrus Disease appeared in 2019
DLCO : Diffusion Lung Carbon Monoxide
EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
EFPC : Échelle Fonctionnelle Post-COVID-19
Echelle HAD : Hospital Anxiety and Depression
KCO : coefficient de diffusion du monoxyde de carbone
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus
MDP : Multidimensional Dyspnea profile
mMRC : modified Medical Research Council
PCFS : Post COVID-19 Functional Status
PImax : Pression Inspiratoire maximale
PEmax : Pression Expiratoire maximale
SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus
SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SF-36 : Short Form 36
VO2 max : consommation maximale d'oxygène

1. Introduction

1.1 La COVID-19

1.1.1 Epidémiologie

En décembre 2019, à Wuhan, une série de cas de pneumopathies inexpliquées permet l'identification le 9 janvier 2020 d'un nouveau coronavirus : le SARS-CoV-2. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) nomme la maladie secondaire à l'infection au SARS-CoV-2 « la COVID-19 » (COronaVIrus Disease 2019). Le virus se répand à travers le monde, pour finalement aboutir à une situation de « pandémie », telle que qualifiée par l'OMS le 11 mars 2020.(1)

Le SARS CoV-2 est le troisième coronavirus responsable de graves épidémies. Au 27/08/2021, 212 418 662 cas sont confirmés depuis le 31/12/19 dans le Monde, 6.711.268 en France et 114.000 décès. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)[1], le taux de létalité dans le Monde serait d'environ 2%, inférieur à celui du MERS-CoV identifié en 2012 en Arabie Saoudite (environ 30%) et à celle du SARS-CoV (environ 15%).

1.1.2 Les coronavirus et le SARS CoV-2

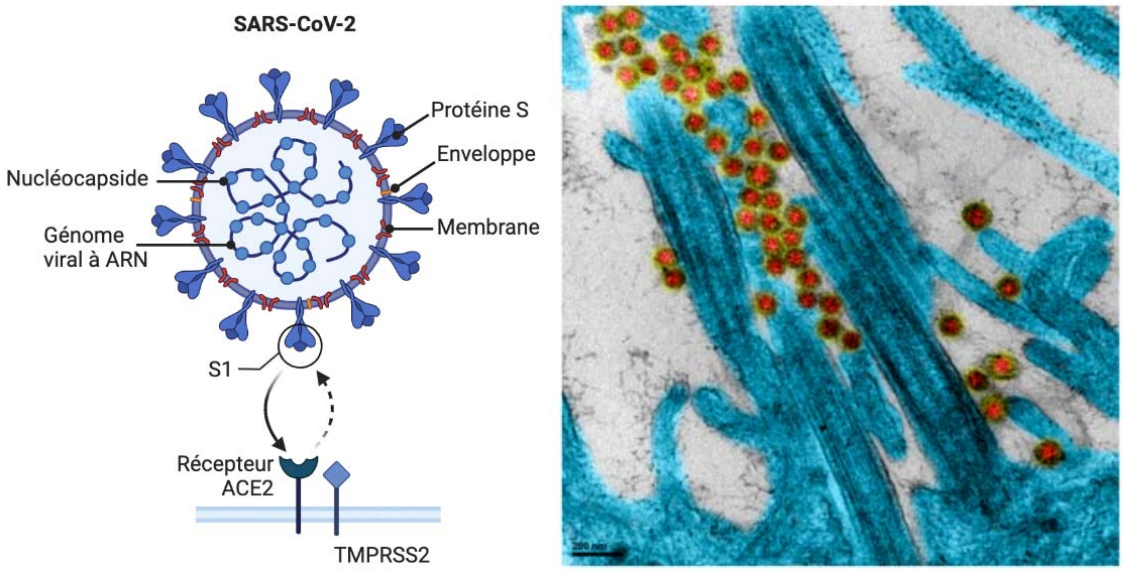
Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des *coronaviridae* divisée en quatre sous-familles (α, β, γ, δ) selon leur relation phylogénétique et leur structure génomique. Les coronavirus sont des virus à ARN, caractérisés par une couronne protéique visualisée en microscopie électronique. Ils sont constitués de plusieurs glycoprotéines d'enveloppe : (**Figure 1**) S (spike), E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléo-capside). La protéine S a une importance particulière puisqu'elle constitue le domaine de liaison au récepteur et permet la fusion avec la membrane cellulaire, ainsi le virus infecte les cellules épithéliales pulmonaires.(**Figure 1**)(2)

Ce récepteur pour le SARS-CoV et le SARS-CoV2 : l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ECA II), est impliqué dans le système rénine-angiotensine-

[1]https://covid19.who.int/table

aldostérone. Il s'opposerait, via la production d'angiotensine 1-7, à l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II produite grâce à une autre enzyme, l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les polymorphismes de l'ECA II pourraient expliquer la susceptibilité d'un patient pour le SARS-CoV-2 ou encore des complications cardio-vasculaires.(3) Une fois fixé à son récepteur ECA II et son co-récepteur TMPRSS2 le virus est internalisé, libère son contenu génétique traduit en protéines virales qui vont elles-mêmes permettre la synthèse de protéines de structure du virus, de nouveaux virions seront constitués et sortiront de la cellule pour aller en infecter d'autres.(4)

Figure 1. Le SARS-CoV-2



A gauche, schéma du SARS-CoV-2 et ses différentes protéines ainsi que son interaction avec le récepteur ACE2 et son co-récepteur le TMPRSS2.(2) A droite : virus SARS-CoV-2 accrochés aux cils des cellules épithéliales humaines en culture en microscopie électronique[2]

Le SARS-CoV2 serait le 7e coronavirus identifié susceptible de contaminer l'Homme. En effet, les coronavirus étaient considérés comme peu pathogènes pour l'être-humain immuno-compétent, jusqu'à l'émergence du SARS-CoV en 2002 et en 2003 en Chine puis dix ans plus tard du MERS-CoV au Moyen-Orient. Tous les coronavirus auraient une origine animale, avec un très probable réservoir chez les

[2]Source de l'image de droite : https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/

chauve-souris et les rongeurs. Les animaux comme les dromadaires pour le MERS-CoV, la civette pour le SARS-CoV et le pangolin pour le SARS-CoV-2 seraient des hôtes intermédiaires, lieu de recombinaisons de plusieurs souches pouvant ainsi aboutir à l'émergence de nouveaux coronavirus plus virulents, comme observé actuellement.(5)

Le SARS-CoV-2 présenterait 79.9% de séquences génomiques en commun avec le SARS-CoV et bien que le réservoir ne soit pas clairement identifié, les analyses génomiques semblent retrouver 96% de similitude avec le génome des coronavirus issus des chauve-souris.(6)

1.1.3 Présentation de la COVID-19

L'épidémiologie de la COVID-19 a évolué avec notamment le développement de différents variants et la vaccination. Notre étude clinique s'intéressant à une cohorte de patients de la première vague, les données suivantes concernent exclusivement cette période.

a. Clinique

Le mode de transmission du SARS-CoV-2 est certes par les voies respiratoires, par aérosolisation, cependant, ce dernier peut être responsable d'une atteinte multi-systémique. Le virus a ainsi un tropisme oculaire, ORL, digestif, respiratoire, cardiaque, hépatique, cérébral et rénal.(7)

La période d'incubation s'étend de 4 à 14 jours. Parmi les symptômes rapportés, les plus fréquents sont : la fièvre plus ou moins prolongée selon la gravité, une fatigue, une toux, des expectorations, une dyspnée, des myalgies, une dysgueusie, une anosmie ou des diarrhées. Les hommes de plus de 45 ans semblent être plus touchés par des formes symptomatiques. Moins de la moitié des patients symptomatiques ont des comorbidités. Environ 20% des patients positifs nécessitent une hospitalisation, et 5% à 6% un transfert en réanimation.(8) Une grande proportion de personnes est porteuse asymptomatique, comme observé notamment à bord du navire de croisière « Diamond princess » (46.5% asymptomatiques au moment du diagnostic et 17.9% n'ont jamais développé de symptômes).(9)

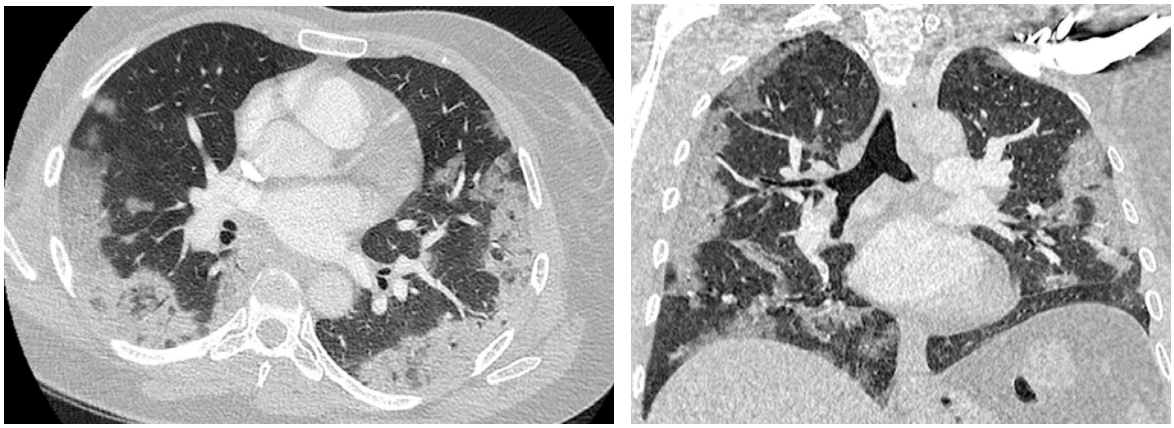
Des facteurs de mauvais pronostic clinique et paraclinique ont été identifiés comme l'obésité, l'âge élevé, les comorbidités.(10) Biologiquement, une CRP, troponinémie, myoglobinémie, taux d'IL-6 sérique élevés, une lymphopénie profonde et prolongée, des D-dimères à plus 1 µg/mL ainsi qu'une virémie prolongée, sont des facteurs de mauvais pronostic.(11)

b. Paraclinique

Selon les études, 96% à 100% des scanners thoraciques étaient anormaux chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 qu'ils aient été hospitalisés ou non. Les anomalies retrouvées étaient le plus souvent bilatérales, périphériques, associant du verre dépoli, du crazy paving, un épaississement des septa intra ou inter-lobulaires, et des condensations pouvant mimer un aspect de pneumopathie organisée (87% des cas).(12–17) (**Figure 2**) Le scanner de réévaluation au cours de l'hospitalisation peut montrer une extension et/ou une densification des lésions pulmonaires.
Dernièrement, ont été décrits des cas d'aggravation, à l'arrêt de la corticothérapie, ou après une amélioration initiale, avec à la réévaluation scanographique, un aspect de pneumopathie organisée et une excellente réponse à la corticothérapie renforçant cette suspicion diagnostique qui est normalement un diagnostic histo-pathologique.(26–28)

Par ailleurs, un sous-groupe de patients développe des formes plus sévères, hyper-inflammatoires, en rapport avec un orage cytokinique.(18) Le profil cytokinique est similaire à celui du syndrome d'activation macrophagique associant fièvre, cytopénies, hyperferritininémie, et pouvant inclure une atteinte respiratoire dans 50% des cas.(12,19) Corroborant cette hypothèse, il a été montré une corrélation entre des paramètres inflammatoires biologiques, cliniques (fièvre prolongée) et une évolution scanographique défavorable.(20)

Figure 2. Scanner typique de pneumopathie COVID-19



Patiente de 49 ans avec scanner thoracique retrouvant des plages de verre dépoli extensives bilatérales de répartition sous-pleurale à prédominance inférieure avec extension lésionnelle sévère > 50% du parenchyme pulmonaire.

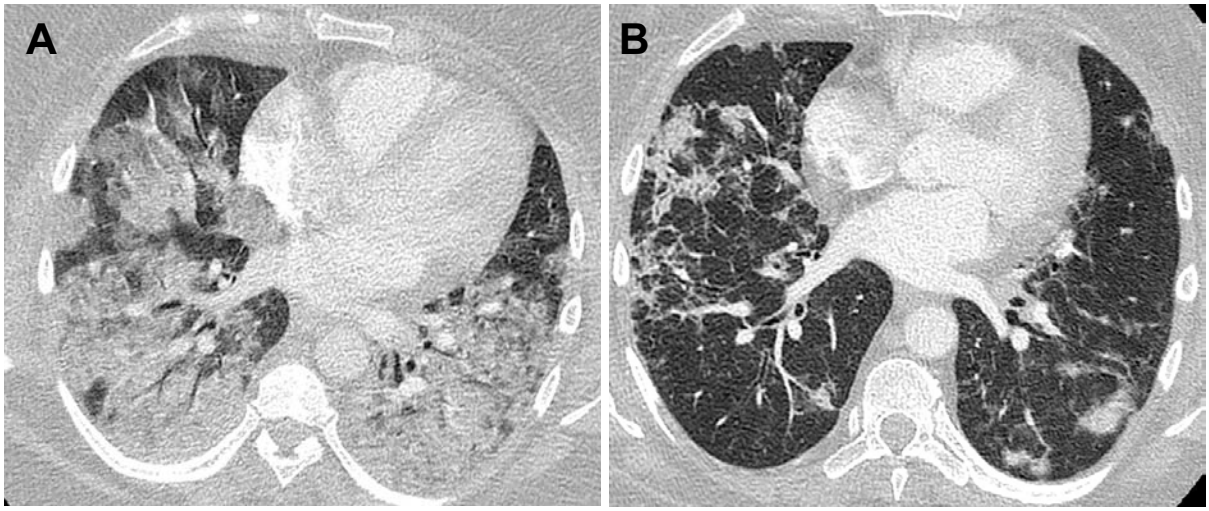
*c. SDRA COVID-19 (**Figure 3**)*

Bien que l'évolution de la pneumopathie COVID-19 soit dans la plupart des cas favorable, cette dernière peut mener à un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) défini selon les critères de Berlin, comme un infiltrat pulmonaire bilatéral, d'apparition aiguë, non expliqué par une cause cardiaque et responsable d'une hypoxémie sévère.(21) Cette présentation reste la première cause de mortalité de la COVID-19,(22) bien que le traitement par dexaméthasone ait permis une diminution de la mortalité à 28 jours dans cette population.(23)

Ackermann et son équipe ont été les premiers à décrire l'atteinte histopathologique des SDRA COVID-19, via des autopsies, en les comparant à des SDRA secondaires à la grippe.(24) Un dommage alvéolaire diffus, lésion élémentaire du SDRA toutes causes confondues,(25) était retrouvé. Trois atteintes ont été mises en évidence plus fréquemment sur les biopsies pulmonaires de patients COVID-19 : une atteinte endothéliale sévère avec présence de SARS-CoV-2 intracellulaire, une microangiopathie étendue avec occlusion des capillaires alvéolaires et enfin, une néoangiogénèse par mécanisme d'intussusception, c'est à dire, la création de nouveaux vaisseaux par prolifération endovasculaire des cellules endothéliales, en créant des ponts.(26) Cependant, que ce soit en termes de mécanique respiratoire ou d'évolution et pronostic, les différences entre les SDRA non COVID-19 et les COVID-

19 sont minces. Une hétérogénéité intra-groupe est surtout décrite, avec des réponses variables à la pression expiratoire positive notamment.(27,28)

Figure 3. Scanner d'un SDRA COVID-19 et évolution sous traitement



Patiente de 42 ans hospitalisée en août 2020 pendant 23 jours, dont 12 en réanimation avec 9 jours de ventilation mécanique. **2A**. Scanner du 16.09.2020 retrouvant une attente critique de plus de 75% du parenchyme avec verre dépoli extensif condensant, crazy paving. **2B**. Scanner du 05.10.2020 réalisé après 13 jours de corticoïdes : nette régression des lésions alvéolaires précédentes mais persistance d'images en verre dépoli et de remaniements fibreux péri-bronchiques. A noter, un scanner de réévaluation en janvier 2021 normalisé.

1.1.4 Traitements

Les corticoïdes systémiques sont le premier traitement à avoir démontré un effet sur la mortalité et la durée de ventilation mécanique.(23) Récemment, en début d'année 2021, sur une population de pneumopathie COVID-19 hypoxémiantes avec CRP à plus de 75 mg/L, dont 82% étaient sous corticoïdes, le groupe Tocilizumab a montré une diminution de mortalité de 14% indépendamment de l'effet des corticoïdes.(29)
D'autres traitements sont à l'étude, notamment des anticorps polyclonaux comme le Xav-19 dans l'étude POLYCOR,(30) mais également des anticorps monoclonaux.

1.2 L'après COVID-19

1.2.1 Ce qu'ont pu nous apprendre le MERS et le SARS-CoV

Au début de la pandémie, la question de l'évolutivité de l'infection au SARS-CoV-2 dans le temps et ses séquelles s'est rapidement posée. Le regard des scientifiques s'est alors tourné vers le passé et les cousins du SARS-CoV-2 : le SARS-CoV et le MERS-CoV.

En effet, l'analyse de 36 cas de MERS-CoV a montré, lors d'évaluations entre 32 et 230 jours après sortie d'hospitalisation, 1/3 d'imageries anormales, dont 1/3 de fibrose. Le développement de critères scanographiques de fibrose était significativement associé à une durée de séjour en réanimation plus longue.(31)

Les survivants d'une infection au SARS-CoV ont, pour certains, des anomalies radiologiques, psychiatriques, fonctionnelles respiratoires et motrices à divers niveaux de sévérité. Précocement, à 1 mois de la prise en charge, 1/3 des patients pouvaient encore ressentir une dyspnée ou une diminution de leur autonomie. Sur le plan fonctionnel, selon les séries, des paramètres fonctionnels respiratoires de mesure de la force des muscles respiratoires tels que la PImax et la PEmax pouvaient être inférieurs à la normale, des troubles de la diffusion ou un trouble ventilatoire restrictif pouvaient être retrouvés à 2 mois de la prise en charge initiale, avec cependant une amélioration lors du recontrôle à 1 mois. Des anomalies de la VO2 max et du test de marche de 6 minutes sont également décrites. Des remaniements fibrotiques étaient visibles sur le scanner chez les patients les plus graves initialement, avec cependant une amélioration lors de contrôles à distances.(32–35) Cependant, chez quelques patients, des anomalies parenchymateuses et des altérations de la DLCO pouvaient encore être retrouvées jusqu'à 7 ans après l'infection à SARS-CoV.(36)

1.2.2 Évolution fonctionnelle et pronostic des SDRA

La forme la plus grave et la plus délabrante de l'infection au SARS-CoV-2 est l'évolution de la pneumonie vers un SDRA. Il semble donc logique de s'intéresser au pronostic et aux éventuelles séquelles déjà décrites pour les SDRA qui ne sont pas secondaires au SARS-CoV-2.

Des anomalies des EFR, dont l'atteinte de la DLCO est la plus fréquente, sont classiquement décrites chez les patients ayant présenté un SDRA, elles peuvent même persister jusqu'à 1 an après le SDRA, mais restent dans la plupart des cas minimes à modérées. Il n'était pas retrouvé de lien entre l'altération des explorations fonctionnelles respiratoires et les symptômes des patients.(37–39). Les réticulations étaient la principale anomalie retrouvée au scanner thoracique, même plus de deux ans après l'événement aigu.(40) Sont également décrites des anomalies au test de marche de 6 minutes, des sensations de faiblesse musculaire, qui semblent corrélées à l'altération de la qualité de vie. Les troubles psychiatriques sont fréquents, et peuvent survenir plusieurs années après l'admission en réanimation. Ils semblent multifactoriels : isolement social, altération neurocognitive en rapport avec l'épisode aigu, ré-hospitalisations pour des complications post-réanimation, handicap, difficultés à la réinsertion professionnelle.(39)

L'analogie peut se faire avec les pneumopathies grippales, évoluant, pour les formes les plus graves, vers des SDRA avec ventilation mécanique. Les quelques études s'intéressant au suivi à long terme montrent une amélioration rapide des capacités à l'exercice, des explorations fonctionnelles respiratoires et de l'imagerie pulmonaire, avec cependant une persistance, jusqu'à 2 ans après l'épisode, d'un handicap respiratoire et de séquelles psychologiques, notamment pour les patients ayant présenté un SDRA avec séjour en réanimation.(41)

Les conséquences à long terme d'un SDRA sont donc multiples avec, malgré un relatif potentiel d'amélioration, des patients pouvant rester longtemps symptomatiques.

1.2.3 Les séquelles du SARS-CoV-2

a. Séquelles organiques

Cette étude s'étant focalisée sur les séquelles respiratoires de la COVID-19, les autres séquelles organiques ne seront pas détaillées ici, mais des cas de myocardite, de

dysfonction diastolique, de neuropathies périphériques, de rash cutané, d'insuffisance rénale ont été rapportés comme séquellaires de la COVID-19.(42)

L'atteinte principale et conditionnant le pronostic à la phase aiguë de l'infection au SARS-CoV-2 étant la pneumonie, des séquelles pulmonaires à distance de l'infection ont été recherchées avec un recul maximal de 12 mois à ce jour.(43)

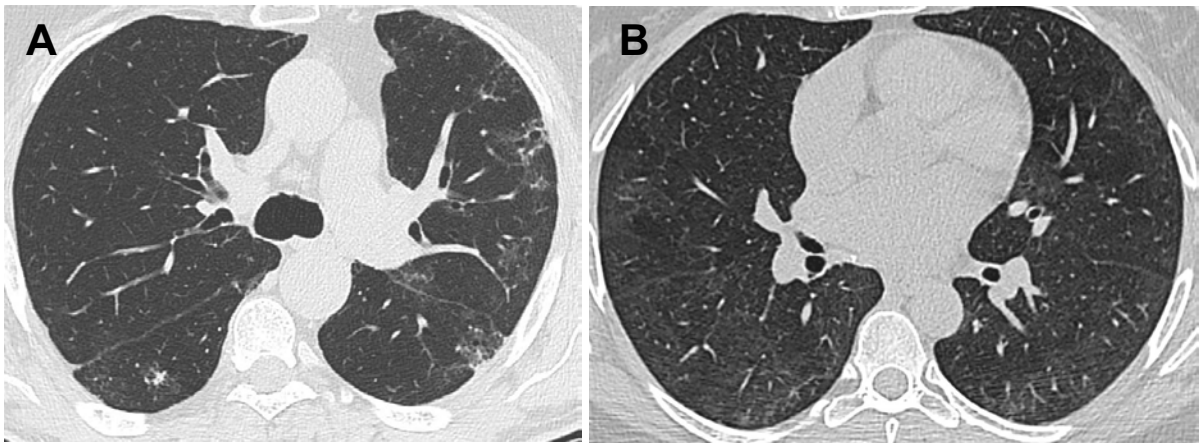
Plusieurs études ont retrouvé des anomalies des explorations fonctionnelles respiratoires et scanographiques lors de la réévaluation des pneumopathies COVID-19. Huang *et al* ont analysé, en fonction du score de gravité initial de leurs patients, les paramètres fonctionnels et les lésions résiduelles scanographiques à 6 mois chez 1733 patients. Plus le score de gravité des patients lors de l'épisode aigu était élevé, plus ils étaient susceptibles d'avoir un trouble de la diffusion. De multiples anomalies scanographiques persistantes étaient décrites, les principales étant du verre dépoli et des réticulations.(44)

Une autre étude a démontré, en analysant les paramètres fonctionnels de patients à 3, 6 et 12 mois, une amélioration des scores de dyspnée, de la capacité d'exercice via le test de marche de 6 minutes, de la DLCO et de l'atteinte scanographique. Le sexe féminin était associé à un risque supérieur de DLCO altérée et la gravité de l'atteinte scanographique initiale à une séquelle scanographique. Cependant, à 12 mois, un groupe de 20 patients sur 83 présentait des anomalies radiologiques persistantes pouvant faire évoquer un processus fibrosant débutant.(43)

Des études ont déjà mis en évidence des lésions persistantes avec des remodelages fibrosants au scanner.(45,46) Un âge élevé, la gravité initiale de l'infection, la durée de séjour en réanimation et la ventilation mécanique sont des facteurs qui ont été associés au développement d'un processus pulmonaire fibrosant post-COVID-19.(47) L'évolution de ces patients étant pour l'instant inconnue, un suivi semble indispensable pour ne pas méconnaître une fibrose évolutive.(**Figure 4**)

Il est important de noter que les patients décrivent également une dyspnée indépendamment de séquelles respiratoires organiques avec altération significative des EFR ou anomalie scanographique persistante. Les hypothèses de déconditionnement, d'une atteinte neuromusculaire ou psychosomatique sont soulevées.(48) Des syndromes d'hyperventilation ont également été décrits.(49)

Figure 4. Exemple de scanners de réévaluation à 3 mois



4A. Réévaluation à 3 mois chez un patient de 74 ans n'ayant pas séjourné en réanimation avec un scanner retrouvant un syndrome réticulaire sous-pleural associant rayon de miel et distorsion bronchique en faveur d'une fibrose débutante. **4B**. Évolution à 4 mois de la patiente de la **Figure 2** retrouvant la persistance de plages de verre dépoli bilatérales en lieu et place des condensations préalables, avec une atteinte estimée à 25-50%, avec plusieurs zones d'atélectasie en bande, sans remaniement fibrosant formel.

b. Les « COVID-longs »

Le SARS-CoV-2 est un virus à tropisme multi-organes, avec une myriade de symptômes possibles à la phase initiale aiguë de la maladie, pouvant se traduire par de multiples symptômes séquellaires à distance de cette dernière.(44)

Bien que la majorité des personnes infectées par le SARS-CoV-2 récupère en quelques semaines ou mois,(43,50) un nombre important de patients présente des symptômes durables altérant leur qualité de vie, sans qu'il y ait de lien avec la sévérité initiale de la maladie, la plupart n'ayant pas nécessité d'hospitalisation.(50,51)

Ces « COVID-longs » sont définis dans les recommandations anglaises du « National Institute for Health and Care Excellence » (NICE), par une persistance de symptômes plus de 12 semaines après le début de l'infection.(52)

L'âge moyen de ces patients est de 40 à 50 ans, donc une population encore professionnellement active. Il s'agit dans la majorité des cas de femmes, mais des cas ont été décrit chez les enfants.(53)

De nombreuses études rapportent maintenant des symptômes variés avec un recul maximal d'un an. Le plus fréquent semble être l'asthénie, suivi, avec une fréquence variable selon les études, d'agueusie, d'anosmie, d'alopécie, de céphalées, de

arthralgies, de myalgies, de douleurs thoraciques, de troubles de l'attention, de l'appétit, du sommeil, de symptômes de dépression et syndrome de stress post-traumatique, avec altération de la qualité de vie.(42,54–58) A noter, une proportion plus importante de professionnels de santé chez les patients avec des symptômes persistants a été rapportée.(54) Le seul facteur pour l'instant associé à un COVID-long retrouvé est une symptomatologie initiale plus longue.(54) La sévérité de la pathologie initiale ne semble pas être associée à la persistance de symptômes sur le long terme.

La physiopathologie n'est pas encore définie. Des hypothèses ont été soulevées, avec une « plausibilité biologique » : virémie persistante, séquelle auto-immune ou inflammatoire, dysautonomie.(59,60) La communauté scientifique reste divisée sur cette entité. En effet, si elle peut effectivement s'apparenter à d'autres syndromes post infectieux longs, comme le syndrome de fatigue chronique, l'EBV chronique, la fibromyalgie, le syndrome post maladie de Lyme, le post-Chikungunya au Brésil, elle est considérée par certains comme une maladie psychosomatique.(61) Pour autant, il a été rapporté, dans une population toujours symptomatique, à faible risque initial avec seulement 18% de patients hospitalisés avec peu de comorbidités, des atteintes d'organes persistantes minimes, à 4 mois.(62)
Le champ très vaste de symptômes décrits par les patients « COVID-longs » peut faire questionner leur spécificité, la plupart des symptômes comme l'asthénie, les céphalées, les troubles digestifs étant courants dans la population générale. Dans l'étude de Davis HE *et al*, qui portait sur une population de COVID-longs à 7 mois, la plupart n'avait ni de sérologie SARS-CoV-2 positive, ni de RT-PCR initialement positive mais présentaient autant de symptômes que ceux avec des prélèvements positifs.(63)

1.2.4 Prise en charge

a. Séquelles organiques

Devant des symptômes respiratoires persistants, avant de conclure à un « COVID-long », il est actuellement recommandé de rechercher une anomalie organique respiratoire, en réalisant au minimum une radiographie thoracique et des explorations fonctionnelles respiratoires.(64)

La plupart des anomalies respiratoires fonctionnelles décrites dans le suivi semblent s'améliorer avec le temps, avec cependant une faible proportion de patients avec des lésions « fibrosantes ». Nous ne connaissons actuellement pas le potentiel évolutif de ces lésions, s'il s'agit simplement de « cicatrices » ou à risque de fibrose évolutive.
Certains auteurs discutent l'utilité des anti-fibrosants dans les suites des pneumopathies COVID-19.(65) En effet, les pneumopathies sévères COVID-19 partagent des facteurs de risque avec les patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique : homme âgé, avec comorbidités. De plus, les atteintes scanographiques décrites dans la COVID-19 sont des remaniements interstitiels de type pneumopathie organisée, pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec remaniements fibrotiques diffus.
Cependant, le nombre de patients présentant des dyspnées persistantes à réévaluer est très important, rendant le suivi par le pneumologue logistiquement difficile, d'autant qu'il n'a pas été retrouvé de facteurs permettant d'identifier les patients avec séquelles organiques respiratoires à ce jour, de même pour l'évolution vers la fibrose.

b. Les « COVID-longs »

Quelle que soit la cause du « COVID long », qu'il s'agisse d'une maladie psychosomatique ou d'un trouble à la physiopathologie complexe et non encore établie, il s'agit d'un problème de santé public majeur qui nécessite une écoute et une prise en charge. En effet, le risque est de stigmatiser cette large population en ne leur proposant pas de prise en charge et en n'encourageant pas une recherche clinique ciblée. Les patients avec un COVID long sont demandeurs de réponses concernant la physiopathologie de leur condition, mais également la durée prévisible des symptômes et les possibilités de prise en charge. Ils s'organisent dans nombreux pays en groupe sur les réseaux sociaux ou en association comme la communauté française « #aprèsJ20 » pour faire entendre leurs doléances.
De multiples initiatives de suivi prospectif de cohortes de COVID-longs ont émergé depuis début 2021 comme celle de l'organisation de février 2021 de l'OMS avec pour projet un suivi prolongé pour mieux identifier qui suivre, comment les traiter et comment évoluent les symptômes[3], mais également la mise en place d'un site internet

[3]https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/agenda_expanding-our-understanding-of-post-covid-19-condition-agenda-final.pdf

en Angleterre[4], qui informe et guide les patients vers une reprise d'autonomie progressive.

Plusieurs cliniques spécialisées dans le post-COVID-19, avec de multiples spécialistes ont vu le jour dans le Monde.(61) Cependant la façon de prendre en charge ces patients reste encore une inconnue, en l'absence, pour le moment, d'étude solide. En effet, nous regroupons sous le même terme de « COVID long », une multitude de symptômes et profils de patients qui justifieraient probablement d'une prise en charge différente. Par exemple, la réadaptation reste pour l'instant controversée. Si elle a montré des effets bénéfiques certains chez des patients insuffisants respiratoires chroniques sur leurs dyspnée, les troubles psychiatriques et l'altération de la qualité de vie, certains patients auraient une aggravation de leurs symptômes à la reprise de l'exercice, à l'instar du syndrome de fatigue chronique.(66,67) Des programmes de réadaptation spécifiques de la COVID-19 sont en cours d'évaluation mais il persistera la question de la sélection des patients à adresser à ces centres. Certains patients présentent une amélioration suite à la réadaptation, mais en l'absence de groupe contrôle.(68–70) Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'une étude sur un faible effectif, a démontré que l'administration à la phase aiguë de corticoïdes systémique pourrait prévenir le développement de symptômes de COVID-longs.(71) La dysfonction endothéliale étant décrite dans la physiopathologie de la COVID-19 mais également suspectée dans celle des COVID-longs, le défibrotide est discuté comme traitement dans certains cas encore à définir.(72)

Le développement d'échelles et scores basés sur des questionnaires est un moyen qui permettrait de cibler la population nécessitant une prise en charge, de suivre l'amélioration des patients sous traitement spécifique mais également dans le cadre de la recherche clinique, d'évaluer l'efficacité d'une prise en charge par rapport à une autre.

[4]https://www.yourcovidrecovery.nhs.uk/

1.3 L'échelle fonctionnelle post-COVID-19 (EFPC)

1.3.1 Présentation de l'EFPC

Un moyen simple et reproductible d'évaluer un retentissement fonctionnel dans les suites d'une hospitalisation est par la réalisation d'auto-questionnaires. Des échelles de dyspnée sont déjà validées, comme l'échelle mMRC, dans la BPCO, la fibrose et chez l'obèse : elle évalue le domaine d'impact de la dyspnée, la MDP (Multidimensional Dyspnea Profile) qui regroupe les différentes sensations et affects associés à la dyspnée en une seule échelle a également été validée en recherche clinique.(73) L'échelle d'anxiété et dépression hospitalière (HAD scale) a été validée pour dépister des signes d'anxiété ou de dépression en lien avec une pathologie psychiatrique ou somatique.(74) Concernant l'évaluation en recherche clinique de la qualité de vie, le Short Form 36 (SF-36) a été validé dans un nombre de maladies très variées.(75)

Comme explicité précédemment, la COVID-19 peut potentiellement mener à tous ces différents types de séquelles. La réalisation de ces différents scores en routine peut s'avérer fastidieuse quand nous sommes amenés, comme dans le cas de la COVID-19, à en réaliser plusieurs. Un questionnaire synthétisant les différents types potentiels d'atteinte et les regroupant sous le terme de « séquelles fonctionnelles » de degré plus ou moins important serait un outil très intéressant chez les patients ayant présenté une pneumopathie au SARS-CoV2.

L'équipe du Dr Klok a proposé une échelle permettant de classer les patients en fonction de la sévérité du retentissement fonctionnel de la COVID 19 en explorant les différents aspects déjà évoqués (qualité de vie, dyspnée, signes psychiatriques).(76) L'échelle fonctionnelle post COVID-19 (EFPC) propose 5 grades, de 0 à 4. (**Annexe 1**) Elle est dérivée d'une échelle utilisée pour évaluer les retombées fonctionnelles après un événement thromboembolique. Cette dernière a été validée par la méthode Delphi par des experts internationaux. Au vu de l'association fréquente de la COVID-19 avec des événements thromboemboliques, cette échelle a été jugée potentiellement utile et adéquate à l'évaluation des patients COVID-19.

Il n'existe cependant, à ce jour, pas de version française de cette échelle, ni d'évaluation de sa corrélation avec des échelles de dyspnée, d'évaluation de la santé mentale, avec l'atteinte scanographique, ou encore avec l'altération des explorations fonctionnelles respiratoires.

1.3.2 Critères de validation d'une échelle

Afin de valider la traduction d'une échelle ou d'un score, il est recommandé par l'OMS de suivre différentes étapes[5]:

- Une traduction du document princeps par un panel (2 à 4 personnes) d'individus bilingues.
- Le document traduit est ensuite analysé par un groupe de « monolingues » à la recherche de formulations/termes ambigus ou incompréhensibles.
- Une fois les commentaires de ce groupe pris en compte et les modifications faites par le panel « bilingue », le document est rétro-traduit par un traducteur professionnel.
- Le document original et le document rétro-traduit sont ensuite comparés à la recherche de différences significatives pouvant altérer le sens premier du document original. Les différentes étapes doivent être à nouveau répétées dans ce cas.

Le groupe COSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments), composé d'experts internationaux, a développé des recommandations méthodologiques pour l'évaluation d'instruments de mesure en recherche ou pratique clinique.(77) Trois domaines ont été considérés comme essentiels à l'évaluation d'un instrument de mesure : (78)

- La fiabilité s'assure d'une reproductibilité de mesure dans le temps, avec une multiplicité de mesures sur un même patient à plusieurs moments, par un intervenant différent, ou le même intervenant. Elle inclue également la cohérence interne de l'instrument, avec le degré de lien entre les différents items.
- La validité certifie que l'instrument mesure effectivement ce pourquoi il a été construit. La validité de construction s'obtient en comparant l'instrument à d'autres échelles/scores déjà validés. Les items de l'instruments doivent refléter la donnée mesurée, ce qui correspond à la validité de contenu.
- La réactivité correspond à la capacité de l'instrument à détecter/mesurer un changement dans le temps, dans notre cas par exemple, l'amélioration clinique

[5]https://www.who.int/docs/default-source/publishing-policies/whoqol-100-guidelines/translation-methodology.pdf?sfvrsn=74cdb8f5

après 3 semaines de kinésithérapie ou l'aggravation après une nouvelle hospitalisation.

1.3.3 L'échelle fonctionnelle post COVID-19 dans la littérature

Des traductions de l'échelle fonctionnelle post-COVID-19 ont été proposées par de nombreux pays, à l'instar du Chili,(79) de la Turquie (80) et de l'Italie.(81)
A ce jour, elle n'a cependant été évaluée, sur une population de patients COVID-19, que par l'équipe de Machado *et al*. Cette étude belge sur 1939 patients, dont 85% de femmes et 95% de patients non hospitalisés à la phase initiale de l'infection, a mis en évidence une association entre l'échelle fonctionnelle post COVID-19 et l'intensité, le nombre de symptômes, la qualité de vie et le retentissement sur le travail, pour les grades 2 à 4. Il n'y avait pas de différence statistique entre les grades 0 et 1.(**Annexe 1 et 2**) Il s'agissait cependant d'une population sélectionnée sur son caractère symptomatique, puisque le recrutement s'est fait à partir de groupes de patients décrivant des symptômes persistants. Seuls 3% de leur population avaient un statut EFPC de 0 et 8% de 1. Il est conclu à une échelle facile d'utilisation qui pourrait permettre de discriminer les patients les plus symptomatiques avec un retentissement fonctionnel important.
L'échelle a également été utilisée dans une étude s'intéressant à l'évolutivité des patients COVID-19, 3 et 6 mois après la phase aiguë de l'infection, encore une fois sur une population très symptomatique puisque seulement 1,3 et 5,4% des patients n'avaient aucun symptôme à 3 et 6 mois. Une amélioration minime mais significative était observée avec cependant une amélioration chez seulement 26,8% des patients et une aggravation chez 15,5% d'entre eux.

1.3.4 Objectif de l'étude

L'objectif de ce projet est de proposer une traduction française (**Annexe 2**) et d'évaluer l'«échelle de capacités fonctionnelles post COVID-19 » comme outil de dépistage de séquelles à 3 mois, des patients avec une pneumopathie COVID 19 hypoxémiante**,** en étudiant deux populations différentes, les patients hospitalisés en secteur conventionnel et les patients ayant nécessité un transfert en réanimation.

1.3.5 Déroulé de l'étude

Le questionnaire original a été traduit par l'équipe en charge de l'étude « SUIVI-COVID » (3 personnes), analysé par un panel de médecins et non médecins francophones et enfin rétro-traduit par une tierce personne bilingue.

La version traduite a ensuite été proposée aux auteurs de l'échelle originale et publiée sur leur site[6], avec la permission de l'évaluer sur notre population de patients.

Après avoir obtenu l'autorisation du comité d'éthique local (GNEDS) et un financement de « l'Institut de Recherche en Santé Respiratoire Pays de la Loire », nous avons débuté une étude monocentrique, observationnelle, non contrôlée, prospective en ce qui concerne le suivi, et rétrospective sur les données relatives à l'hospitalisation. La population concernée regroupait l'ensemble des patients âgés de 18 à 75 ans admis au CHU de Nantes pour une pneumopathie ayant nécessité une suppléance par oxygénothérapie (nommée « pneumopathie hypoxémiante ») attribuée au SARS-CoV-2 sur la base d'une PCR positive ou de critères scanographiques thoraciques, ayant pu répondre au questionnaire EFPC. Ces patients se sont vus proposer dans le cadre de leur soin, un suivi systématique en consultation de pneumologie en cas d'hospitalisation en secteur conventionnel, ou en hôpital de jour pour réalisation d'une batterie d'examens plus large en cas de gravité initiale ayant justifié un séjour en réanimation avec ou sans recours à la ventilation invasive.

Nous avons évalué la validité de construction de l'EFPC dans cette population, en la comparant à plusieurs échelles de dyspnée (mMRC, MDP), qualité de vie (SF-36), d'évaluation psychiatrique (échelle HAD), mais avons également cherché un lien avec des séquelles pulmonaires organiques en analysant des paramètres fonctionnels respiratoires (EFR, scanner thoracique, test de marche de 6 minutes).

Les résultats sont présentés dans un article dans la section ci-dessous, au format « lettre », actuellement en cours de soumission à publication.

Les résultats non présentés dans l'article sont consignés dans la troisième partie intitulée « données complémentaires » et y sont discutés.

[6]https://osf.io/qgpdv/wiki/PCFS%20news/

UNIVERSITÉ DE NANTES

2. Article

Evaluation of the Post COVID-19 Functional Status (PCFS) scale in a cohort of patients recovering from hypoxemic SARS-CoV-2 pneumonia

Naïla Benkalfate[1], Emmanuel Eschapasse[1], Thomas Georges[1], Camille Leblanc[1], Stéphanie Dirou[1], Lise Melscoet[1], Anne-Laure Chéné[1], Delphine Horeau-Langlard[1], Charlotte Bry[1], Arnaud Chambellan[1], Aymeric Nicolas[2], Claire Defrance[2], Renan Liberge[2], Matilde Karakachoff[3], Jean-Benoit Hardouin[4], François-Xavier Blanc[5], Patricia Lemarchand[5]

[1]*Department of Respiratory Medicine, L'Institut du thorax, CHU Nantes, France*

[2]*Department of Radiology, CHU Nantes, France*

[3]*INSERM CIC 1413, Pôle Hospitalo-Universitaire 11 : Santé Publique, Clinique des données, CHU Nantes, France*

[4]*Unit of Methodology and Biostatistics, CHU Nantes, France*

[5]*Université de Nantes, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes, France*

Corresponding author : Patricia Lemarchand,

L'institut du thorax - UMR inserm 1087/CNRS 6291

IRS-UN, 8 quai Moncousu, BP 70721, 44007 Nantes cedex 1, France

patricia.lemarchand@univ-nantes.fr

Word count: 989

ABSTRACT

COVID-19 sequelae are numerous and multi-systemic, and how to evaluate those symptomatic patients is a timely issue. Klok *et al.* proposed the Post COVID-19 Functional Status (PCFS) scale as an easy tool to evaluate limitations related to persistent symptoms. We evaluated the PCFS scale in 121 patients, two to nine months after hospitalization for COVID-19 hypoxemic pneumonia. We observed a high correlation with multiple questionnaires (SF-36, HAD scale, mMRC, end Borg 6MWT), making the PCFS scale an easy and quick tool to screen various sequelae. The PCFS scale may be an interesting instrument to screen for COVID-19 patients who will require careful follow-up.

INTRODUCTION

The consequences that result from the COVID-19 pandemic are numerous. A few studies have already highlighted both high frequency and heterogeneity of post COVID-19 symptoms.(1,2) Indeed, many symptoms have been described up to 6 months after the acute phase of COVID-19,(3) including asthenia, muscle weakness, anxiety, depression, sleep disorder and respiratory manifestations. If most of these symptoms are reversible,(4) some seem to last over time and significantly alter daily life.(5) If not taken seriously, they could evolve towards a chronic disease with major public health and economic consequences.

Because of the vast number of patients and range of clinical symptoms, a simple and reproducible questionnaire is crucial to identify patients with functional limitations. A year ago, the “Post COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale” was proposed by Klok *et al.* as an easy tool to identify people with incomplete recovery.(6) It focuses on daily life limitations connected to persistent symptoms. Machado *et al.* already described a relationship between the PCFS scale and two scores that assess health related quality of life (EQ-5D-5L), daily-life and work impairment.(7) However, it was based on a population of symptomatic patients that volunteered, of whom only 5% had been hospitalized during the acute phase of COVID-19.

We assessed the PCFS scale in a cohort of patients recovering after a hypoxemic COVID-19 pneumonia and sought a relationship with quality of life by using Short Form-36 and mental health and dyspnea questionnaires.

METHODS

Study design and inclusion criteria. This observational, monocentric prospective study was conducted at CHU of Nantes (Nantes University Hospital, France) between June 2020 and March 2021. Patients between 18 and 75 years old admitted with hypoxemic COVID-19 pneumonia, confirmed by RT-PCR or chest-CT scan, were routinely proposed a follow-up with a pulmonologist after discharge.

Construct validity and study objectives. The PCFS was translated into French by the authors (**Supplemental Figure 1**) and then back-translated into English by a native English speaker. Multiple self-administered questionnaires were fulfilled: French translation of the PCFS scale, the modified Medical Research Council (mMRC) scale, the multidimensional dyspnea profile (MDP), the Short Form 36 (SF-36) questionnaire and the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD A and D). Patients also underwent physical examination and pulmonary functional tests. When possible, a chest-CT scan and a Six-Minute Walk Test (6MWT) were performed (**see Supplemental Methods)**.

The main study aim was to evaluate the correlation of the French translation of the PCFS scale with questionnaires exploring dyspnea, quality of life and psychiatric state. The secondary aim was to analyze PCFS scale correlation with persistent chest CT-scan abnormalities, DLCO and 6MWT. Three groups of patients were identified according to their follow-up status: i) “no sequelae” stood for no persistent dyspnea, no chest CT-scan findings and no altered DLCO, ii) “isolated dyspnea” stood for patients with persistent dyspnea with normal DLCO and chest CT scan, iii) “pulmonary sequelae” for chest CT-scan and/or DLCO abnormalities,.

RESULTS

A total of 121 patients were enrolled in the study. At a median time of 125 days (59-284) after hospital admission for severe COVID-19 pneumonia (**Supplemental Figure 2**), only 44 patients (36.4%) had a restored pre COVID-19 condition (**Supplemental Table 1**). Overall, 106 patients (88%) had a PCFS scale score at 0, 1 or 2, indicating no symptom (0) or symptom persistence without (1) or with minor (2) limitation (**Table 1**). Ninety-two percent of patients scored the PCFS scale easy or very easy to fill in (**Supplemental Table 2**).

The PCFS scale significantly correlated with all SF-36 questionnaire subgroups, including the physical composite score (rho=-0.71; p<0.0001, **Figure 1A**) and the mental composite score (rho=-0.43; p<0.0001, **Figure 1B**)**.** The PCFS scale also correlated significantly with the mMRC (rho=0.53; p<0.0001) (**Figure 1C**), all subgroups of the MDP (data not shown) and both the HAD anxiety (rho=0.39; p<0.0001) and depression scale (rho=0.62; p<0.0001) (**Figures 1D, 1E**). The PCFS scale also correlated with the 6MWT end Borg dyspnea rating (rho=0.48; p<0.0001) (**Figure 1F**). Significant correlation was neither found between the PCFS scale and DLCO results nor with persistent lung images on chest CT-scan (not shown). However, the PCFS scale was significantly higher in the “isolated dyspnea” group, as well as the 6MWT end Borg rating (**Table 2**).

UNIVERSITÉ DE NANTES

TABLES

Table 1. Patient characteristics according to their PCFS scale score.

PCFS n=	0 36 (30%)	1 35 (29%)	2 35 (29%)	3-4* 15 (12%)
Age, years, mean ± SD	57 ± 12	57 ± 11	59 ± 11	59 ± 13
Women, n (%)	12 (33)	13 (37)	13 (37)	7 (47)
Body mass index, kg/m^2, n (%)				
18-24 kg/m^2	6 (17)	11 (31)	8 (23)	3 (20)
25-30 kg/m^2	19 (53)	15 (43)	10 (29)	6 (40)
>30 kg/m^2	11 (31)	9 (26)	17 (49)	6 (40)
Current or former smokers, n (%)	20 (56)	19 (54)	16 (46)	7 (47)
Comorbidities, n (%)**	20 (56)	20 (57)	23 (47)	7 (47)
Total duration of hospitalization, days, median [IQR]	11 [7 ; 15]	9 [6 ; 16]	13 [7 ; 29]	14 [9 ; 25]
ICU stay, n (%)	14 (39)	17 (49)	16 (46)	10 (67)
Duration of ICU stay, days, median [IQR]	10 [5 ; 19] (n=14)	9 [6 ; 14] (n=17)	18 [10 ; 29] (n=16)	5 [2 ; 17] (n=10)
Mechanical ventilation, n (%)	9 (25)	9 (26)	11 (31)	4 (27)
Mechanical ventilation duration, days, median [IQR]	13 [6 ; 15] (n=9)	9 [7 ; 20] (n=9)	18 [9 ; 24] (n=10)	11 [7 ; 19] (n=4)
Total duration of oxygen therapy, days, median [IQR]	9 [6 ; 19]	9 [4 ; 16]	12 [6 ; 25]	13 [7 ; 21]
Corticosteroids, n (%)	19 (53)	21 (60)	17 (49)	9 (60)
Rehabilitation*, n (%)**	8 (22)	8 (23)	11 (31)	6 (40)
Weekly activity duration before COVID-19, minutes, median [IQR]	60 [0 ; 120] (n=29)	120 [60 ; 240] (n=25)	60 [0 ; 180] (n=26)	120 [0 ; 180] (n=11)

The PCFS scale assesses patient-relevant functional limitations: grade 0 reflects the absence of any functional limitation. Upward of grade 1, symptoms, pain or anxiety are present to an increasing degree. This has no effect on activities for patients in grade 1, whereas a lower intensity of the activities is required for those in grade 2. Grade 3 accounts for inability to perform certain activities, forcing patients to structurally modify these. Finally, grade 4 is reserved for those patients with severe functional limitations requiring assistance with activities of daily living.(6)

*Patients in categories # 3 (n=13) and 4 (n=2) were merged.

**History of chronic respiratory disease, chronic cardiac disease, arterial hypertension, diabetes, chronic kidney disease, immunodepression, psychiatric disease and thrombo-embolic disease.

***Includes patients that underwent respiratory rehabilitation as well as standard recovery centers following discharge.

Table 2. Comparison of the PCFS scale and 6MWT end Borg rating according to the type of sequelae.

	Type of sequelae			p-value
	No pulmonary sequela n=27	Isolated dyspnea n=41	Pulmonary sequelae n=53	Between 3 groups*
PCFS scale (mean ± SD)	0.6 ± 0.8	1.7 ± 1	1.3 ± 1.1	**<0.001**
6MWT end Borg rating (mean ± SD)	2.6 ± 1.2	5.2 ± 2.3	3.4 ± 2.6	**0.001**

Isolated dyspnea: patients who described remaining dyspnea with no chest CT-scan nor DLCO abnormalities. Pulmonary sequelae: patients that had at least a chest CT-scan abnormality or DLCO impairment, dyspnea could be associated.
*There was a significant difference between the PCFS scale in the 3 groups. PCFS scale and 6MWT end Borg rating results were then compared according to the type of described sequelae. Significant differences were observed between each group ($p<0.05$), except for the mean 6MWT end Borg rating between the NPS and the PS.

DISCUSSION

In patients having suffered from severe COVID-19 pneumonia, our data showed that the PCFS scale correlated with SF-36, dyspnea and mental health questionnaires, making it a global and easy tool to detect functional limitations related to the multiple aspects of post-COVID-19. Indeed, SF-36 is a lengthy questionnaire that can hardly be used in everyday practice. The strong correlation with the physical composite score suggests that the PCFS scale could be best suited to explore the physical impact of COVID-19.

We observed no correlation between the PCFS scale and DLCO results or chest CT-scan sequelae at reassessment, which is consistent with the literature suggesting that the symptom burden has no correlation with the initial severity or the existence of residual lung abnormalities.(8,9) Interestingly, the PCFS scale score was significantly higher in the “isolated dyspnea” group, as well as the 6MWT end Borg rating (**Table**

2), suggesting that the PCFS scale also reflected deconditioning. Determining a PCFS scale threshold that coincides with patients' acceptable state could be interesting to target patients requiring careful prolonged medical follow-up after COVID-19.

In our study, we showed acceptable validity of the PCFS scale according to the COSMIN group standards(10) by comparing it with other scales. We did not test "responsiveness" to analyze the PCFS scale ability to vary with treatment, for instance, physiotherapy. However, we retrospectively analyzed the PCFS status before COVID-19 and 85% patients had a PCFS scale of 0 at this time (data not shown).

In conclusion, the PCFS scale is an easy instrument that correlates with quality of life, dyspnea and mental health. The growing population of patients recovering from COVID-19 with persistent and disabling symptoms calls for specific rehabilitation programs. The PCFS scale may be an interesting instrument to screen for COVID-19 patients who will require careful follow-up.

Competing interests: The authors have no competing interests.

Funding: This work was supported by the IRSR-PL (Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire).

Ethics: This study was approved by Nantes Teaching Hospital Ethics Committee (GNEDS) and written consent was obtained for each patient enrolled in the study.

REFERENCES

1. Carfì A, Bernabei R, Landi F. et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603-605.

2. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e13746.

3. 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.

4. Vaes AW, Goërtz YMJ, Van Herck M et al. Recovery from COVID-19: a sprint or marathon? 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group members*. ERJ Open Res*. 2021;7:00141-2021.

5. Havervall S, Rosell A, Phillipson M et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA*. 2021;325:2015-2016.

6. Klok FA, Boon GJAM, Barco S et al. The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19*. Eur Respir J*. 2020;56:2001494.

7. Machado FVC, Meys R, Delbressine JM et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:40.

8. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res*. 2021;7:00655-2020.

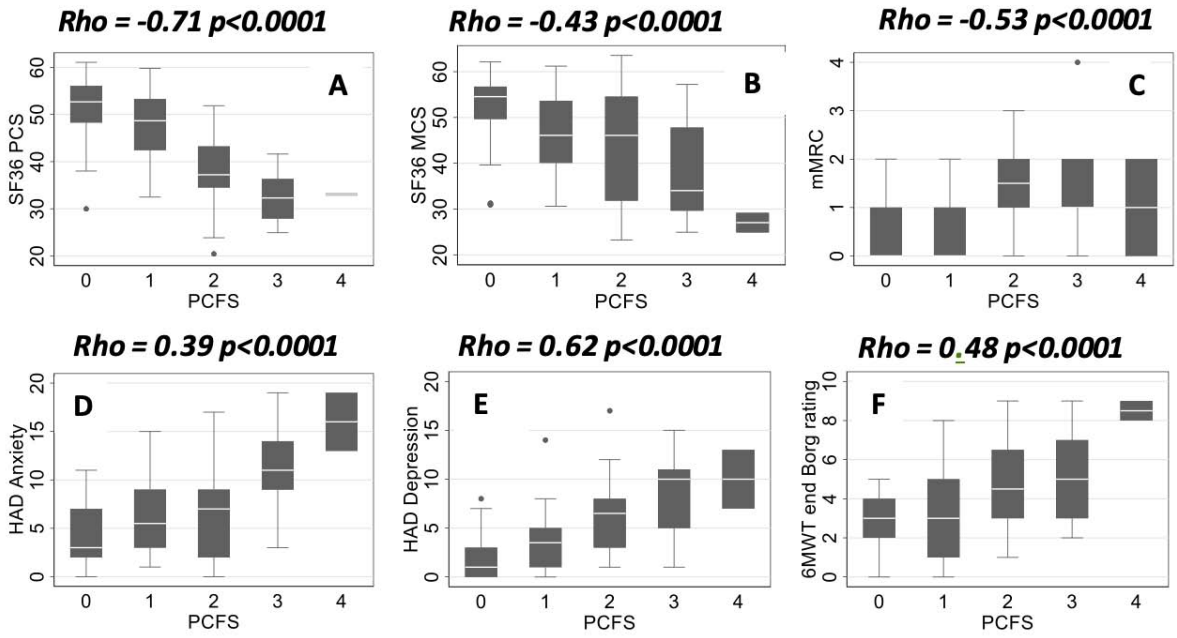
9. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021;57:2003481.

10. Mokkink LB, Prinsen CAC, Bouter LM et al. The COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther.* 2016;20:105–13.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. PCFS scale correlates with SF-36 scores, mMRC dyspnea scale, HAD scale and the 6MWT end Borg rating. 1A: Correlation between the SF-36 physical composite score and the PCFS scale; **1B**: Correlation between the SF-36 mental composite score and the PCFS scale; **1C**: Correlation between the mMRC and the PCFS scale; **1D**: Correlation between the HAD A and the PCFS scale; **1E:** Correlation between the HAD D and the PCFS scale; **1F**: Correlation between the end 6MWT Borg scale and the PCFS scale.

Figure 1.



SUPPLEMENTARY METHODS

Pulmonary functional tests:

All pulmonary functional tests were performed in the Pulmonary Function Laboratory according to recommendations. (1) Lung volumes and flows were measured using a Masterscreen™ Body plethysmograph (Carefusion, Höchberg, Germany). Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) was measured using the single-breath technique and corrected for haemoglobin level as recommended. (2)

Six-Minute Walk Test (6MWT):

The 6MWT was performed according to the ERS/ATS guidelines. (3,4) Patients were required to walk as far as possible the same corridor during 6 minutes, to ensure reproducibility, with a continuous pulse oximetry to record the lowest SpO_2. The data were registered and the theorical distance for each patient was calculated thanks to the Bluenight Software. The level of dyspnea at the end of the 6MWT was recorded by the patient using the Borg dyspnea scale, with a rate between 0 and 10 (6MWT end Borg rating)

Chest CT-scan:

Most High Resolution-chest-CT-scans examinations consisted of unenhanced CT-scans performed with 64-detector CT (Optima CT660, General Electrics Medical systems, Milwaukee,WI,USA) at CHU Nantes. Scans were considered normal if no abnormality that could be related to the COVID-19 pneumonia was observed on parenchymal windows (ground-glass, reticular or crazy paving pattern, subpleural curvilinear line, fibrosis).

Statistics**:**

A Spearman correlation test was performed to test the relationship between the PCFS scale and other questionnaires. Categorical and continuous data were compared by using Fisher's exact test and Mann-Withney's test, respectively. Statistics were performed by using the *Stata* Statistical software (StataCorp., College Station, TX). The level of significance was set at $p < 0.05$.

References

1. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26:511–22.

2. Graham BL, Brusasco V, Burgos F et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49:1600016.

3. Holland AE, Spruit MA, Troosters T et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44:1428–46.

4. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44:1447–78.

UNIVERSITÉ DE NANTES

Supplemental table 1. Patient symptoms and status at reassessment

n=	**All patients 121**
Median time between first symptoms and reassessment, days, [IQR]	125 [105, 148]
Restored pre-COVID-19 condition, n (%)	44 (36)
Remaining dyspnea, n (%)	72 (60)
Cough, n (%)	27 (22)
Expectoration, n (%)	10 (8)
Chest pain, n (%)	16 (13)
Anxiousness, n (%)	32 (26)
Nightmares, n (%)	15 (12)
Sadness, n (%)	17 (14)
Dysgeusia, n (%)	4 (3)
Anosmia, n (%)	5 (4)
Back to work*	
No, n (%)	23 (19)
Yes, n (%)	37 (31)
No job before hospitalization, n (%)	10 (8)
Retired, n (%)	49 (41)
Weekly physical activity median time, minutes [IQR]	
Before COVID-19	120 [0, 180]
After COVID-19	60 [0, 120]

IQR : interquartile range
*Two missing data

Supplemental table 2. Patient evaluation of the PCFS scale

Evaluation of the scale by patients (n=119)	
Very easy to fill in, n (%)	40 (34)
Easy to fill in, n (%)	70 (59)
Difficult to fill in, n (%)	9 (8)
The scale includes all patient symptoms (n=118)	
Yes, n (%)	70 (59)
No, n (%)	23 (20)
No symptoms, n (%)	25 (21)

UNIVERSITÉ DE NANTES

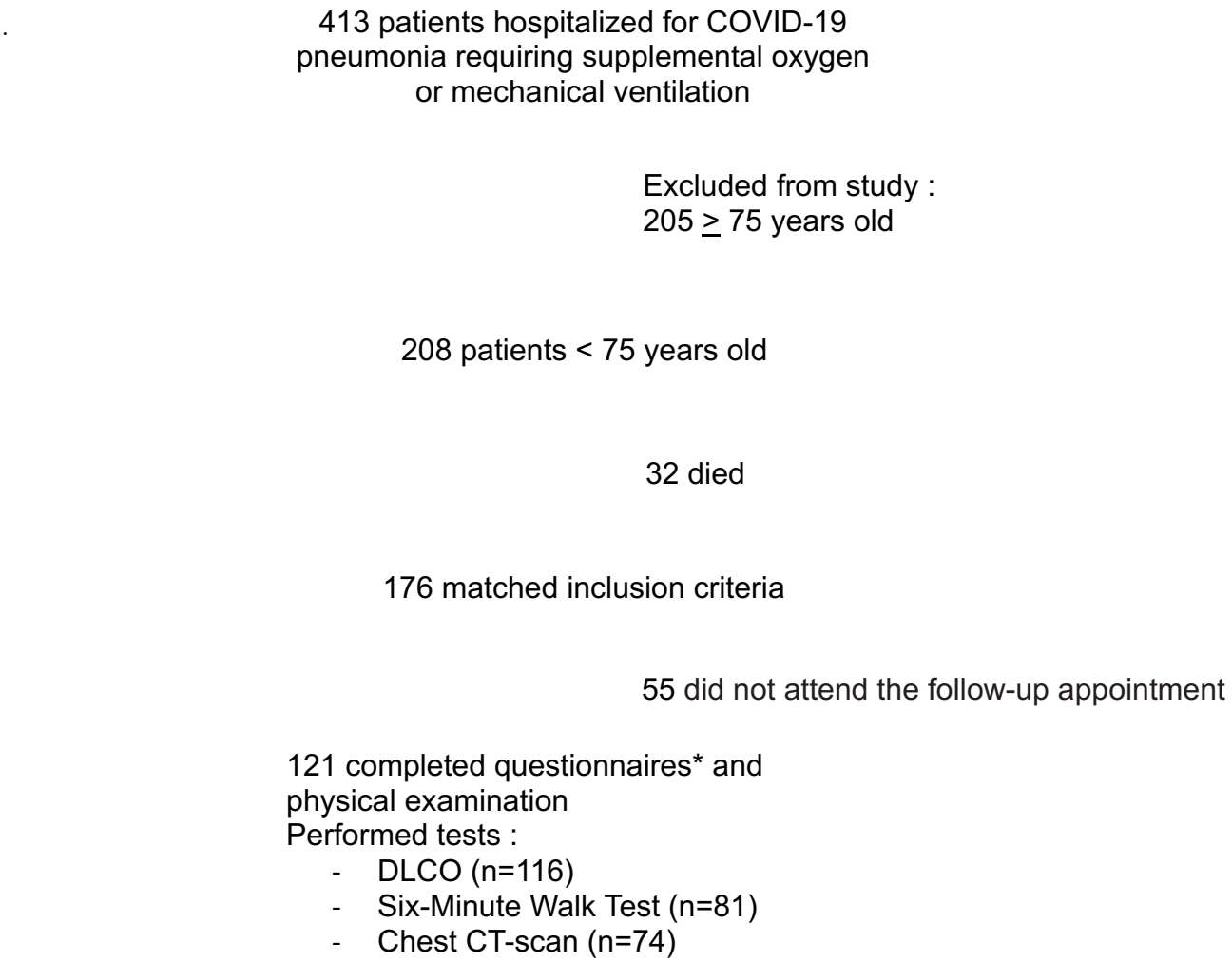
Supplemental figure 1. French version of the PCFS scale

A quel point la COVID-19 affecte-t-elle votre quotidien ? Veuillez indiquer laquelle de ces propositions se rapproche le plus de votre situation au cours de la dernière semaine. *(Entourez le chiffre correspondant, si deux propositions vous semblent possibles, choisissez celle avec le chiffre le plus élevé)*	
Je n'ai pas de limitations dans ma vie de tous les jours, pas de **symptômes*,** pas de douleurs, de signes d'anxiété ou de dépression en lien avec l'infection.	0
Je suis limité(e) de façon négligeable dans ma vie de tous les jours puisque je peux réaliser toutes mes tâches/activités habituelles, bien que persistent des **symptômes*,** des douleurs, des signes d'anxiété ou de dépression.	1
Je suis limité(e) dans ma vie de tous les jours puisque je dois éviter ou réduire certaines activités/tâches quotidiennes, ou alors je suis obligé(e) de les répartir sur des périodes de temps plus longues en raison de **symptômes***, de douleurs, de signes d'anxiété ou de dépression. Je peux cependant réaliser toutes mes activités quotidiennes sans aucune aide.	2
Je suis limité(e) dans ma vie quotidienne puisque je ne peux pas réaliser les tâches et/ou activités habituelles en lien avec des **symptômes***, des douleurs, des signes d'anxiété ou de dépression. Je peux cependant prendre soin de moi-même sans aucune aide.	3
Je suis sévèrement limité(e) au quotidien : je ne suis pas capable seul(e) de prendre soin de moi, et je suis donc dépendant(e) de soins infirmier(e)s et/ou d'une tierce personne en raison de **symptômes***, de douleurs, de signes d'anxiété ou de dépression.	4

***Les symptômes incluent, mais ne sont pas limités à : une dyspnée, une douleur, une fatigue, une faiblesse musculaire, une perte de mémoire.**

UNIVERSITÉ DE NANTES

Supplemental figure 2. Flow chart of the study



*A serie of self-reported questionnaires included the French translation of the PCFS scale, the modified Medical Research Council scale (mMRC), the multidimensional Dyspnea Profile (MDP), the Short Form 36 (SF-36) and the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD A and D). DLCO : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.

3. Données complémentaires

Les différents questionnaires sont présentés en **Annexe.**

3.1 Résultats

a. Évaluation de la spécificité de l'EFPC

Lors de l'inclusion, après avoir évalué leur statut EFPC, les patients devaient évaluer la raison de leur limitation. En effet, l'EFPC n'ayant pas été développée sur une population de patients COVID-19, la question du lien entre le statut EFPC et l'infection COVID-19 peut se poser. Une majorité de patients, soit 73% de ceux avec un grade fonctionnel supérieur à 0 considérait que sa limitation était en lien avec la pneumonie COVID-19, 9% avec le confinement ou la situation économique, et 11% les deux. Seuls 5% des patients ne mettaient en lien leur limitation avec aucune de ces causes.(**Tableau 1bis**) Ceci suggère que l'échelle semble adaptée à l'évaluation des retombées de l'infection au SARS-CoV-2.

Tableau 1bis. Évaluation de l'EFPC par les patients

Limitation quotidienne en lien (n=79*) :	
Pneumonie COVID-19, n (%)	58 (73)
Confinement/situation économique, n (%)	7 (9)
Les deux, n (%)	9 (11)
Aucun des deux, n (%)	5 (7)

*Seules les réponses des patients avec un statut EFPC supérieur à 0 ont été analysées. Six données étaient manquantes.

b. Détails des corrélations avec les différentes échelles

Comme explicité précédemment, une corrélation a été mise en évidence entre l'EFPC et le score physique composite (rho = -0.71) et le score mental composite (rho = -0.43) mais également avec tous les sous-groupes de ces deux entités,(**Tableau 2bis**) ce qui suggère que plus le statut EFPC est élevé, plus la qualité de vie du patient est altérée.

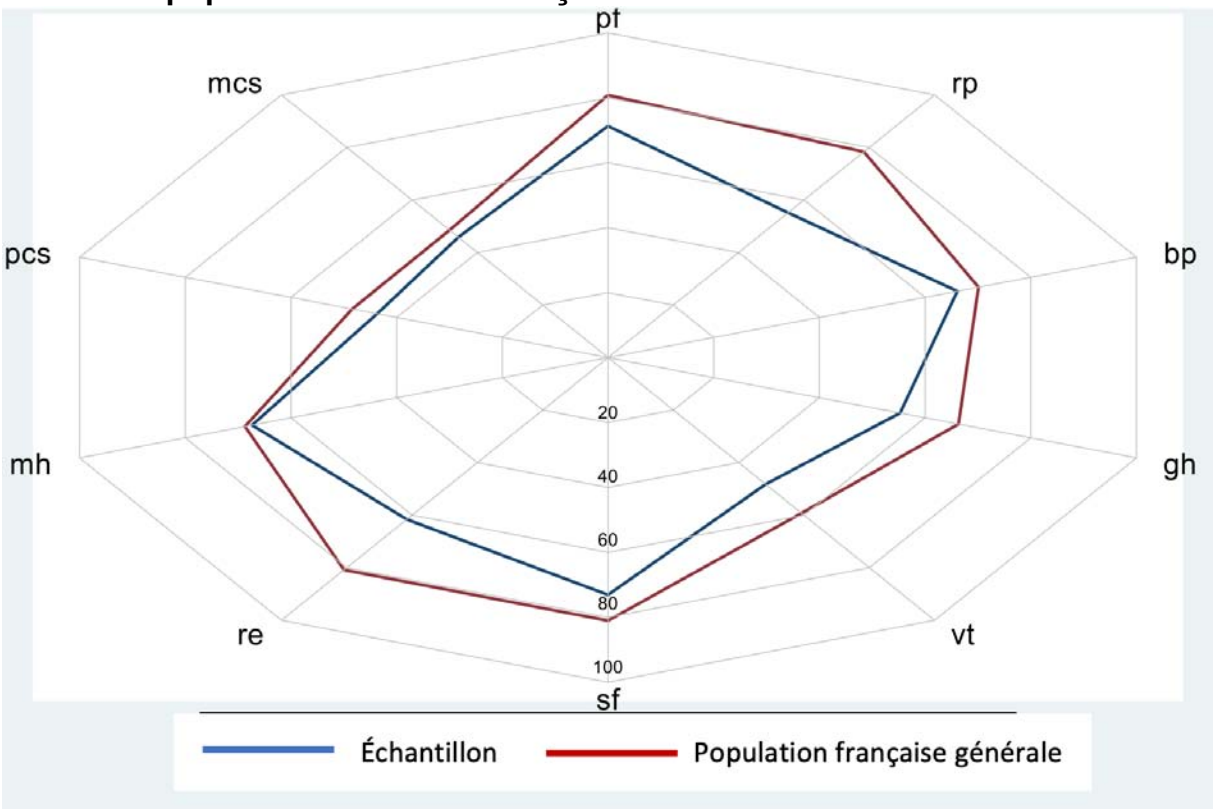
Tableau 2bis. Corrélation de Spearman entre le SF-36 et les différentes composantes du SF-36.

Short Form-36	Rho (corrélation de Spearman)	P-value
Activité physique	-0.6	<0.0001
Limitations dues à l'activité physique	-0.7	<0.0001
Douleurs physiques	-0.6	<0.0001
La santé perçue	-0.5	<0.0001
Vitalité	-0.7	<0.001
Vie sociale et relation avec les autres	-0.6	<0.0001
Limitations dues à l'état psychique	-0.4	<0.0001
Santé mentale	-0.4	<0.0001
Score physique composite	-0.7	<0.0001
Score mental composite	-0.4	<0.0001

n=100

Par ailleurs, la comparaison des résultats au SF-36 dans notre population de patients avec une pneumopathie COVID-19 hypoxémiante à un échantillon de la population française de 1999, montre un SF-36 plus bas dans tous ses sous-groupes.(**Figure 2bis**) La limite principale de cette figure est la comparaison de deux populations à 22 ans d'intervalle avec possiblement une qualité de vie plus altérée de la population générale de 2020, notamment en période de pandémie/confinement.

Figure 2bis. Comparaison des résultats au SF-36 de notre population avec ceux de la population Générale Française de 1999.



mcs : score mental composite, pcs : score physique composite, mh : santé mentale, re : limitations dues à l'état psychique, sf : vie sociale et relation avec les autres, vt : vitalité, gh : santé perçue, bp : douleurs physique, rp : limitations dues à l'activité physique, pf : activité physique.

Il existe également une corrélation entre l'EFPC et les 3 dimensions de l'échelle de dyspnée MDP.(**Tableau 3bis**)

Tableau 3bis. Corrélation de Spearman entre les composantes de la MDP (Multidimensional dyspnea profile) et l'EFPC

	Rho (corrélation de Spearman)	P-value
MDP inconfort respiratoire global	0.6	<0.0001
MDP dimension sensorielle	0.5	<0.0001
MDP dimension affective	0.3	0.0002

n = 118

c. EFPC selon la distance au test de marche de 6 minutes

Une faible corrélation a été mise en évidence entre l'EFPC et la distance moyenne au test de marche de 6 minutes (rho = -0.23). Nous avons recherché un seuil de distance au test de marche en dessous duquel il existerait une différence significative entre le statut EFPC des patients. En se basant sur la classification du risque dans l'hypertension pulmonaire, selon la distance au test de marche, nous avons analysé les valeurs d'EFPC chez les patients ayant parcouru moins ou plus de 440 m. Il n'existe pas de différence de statut EFPC entre les deux catégories.(**Tableau 4bis**)

Tableau 4bis. Relation entre l'EFPC et une distance stratifiée au TM6

Distance (mètres)	≤440	>440	p-value
EFPC (moyenne ± ET)	1.7±1.1	1.3±1	0.14

TM6 : Test de marche de six minutes ; ET : écart type

d. Comparaison des caractéristiques des patients hospitalisés en réanimation et en secteur conventionnel

Dans notre cohorte, nous disposions de deux profils de patients : ceux qui, au cours de leur hospitalisation, ont été admis en réanimation, et ceux ayant été uniquement pris en charge en secteur conventionnel. Nous avons analysé la répartition des statuts EFPC de ces patients selon leur orientation.(**Tableau 5bis**) Aucune différence de répartition (p=0.4) n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Tableau 5bis. Distribution de l'EFPC parmi la population de pneumonies COVID-19 hypoxémiantes

EFPC	Tous	Conventionnel	Soins intensifs
n=	**121**	**64**	**57**
0, n (%)	36 (30)	22 (34)	14 (25)
1, n (%)	35 (29)	18 (28)	17 (30)
2, n (%)	35 (29)	19 (30)	16 (28)
3, n (%)	13 (10)	5 (8)	8 (14)
4, n (%)	2 (2)	0	2 (3)

Les caractéristiques des patients selon qu'ils aient été admis en service conventionnel ou en réanimation sont présentés dans le **Tableau 6bis**. Les terrains des deux groupes (âge, comorbidités, sexe) sont comparables. Les patients admis en réanimation présentaient un délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation plus court, une atteinte scanographique initiale plus importante, une durée d'hospitalisation plus longue et un délai avant sevrage en oxygène plus long.

UNIVERSITÉ DE NANTES

Tableau 6bis. Caractéristiques des patients et comparaison entre ceux ayant séjourné en réanimation ou en secteur conventionnel

Caractéristiques n =	Tous 121	Conventionnel 64	Soins intensifs 57	p-value
Age, médian [IIQ]	60 [51, 67]	60 [51,66]	61 [49,68]	0.6
Femmes, n (%)	45 (37,2)	23 (36)	22 (38,6)	0.9
IMC, kg/m^2 moyenne ± ET	29 ± 5	28 ± 4	30 ± 6	0.1
Tabagisme				
Non, n (%)	59 (49)	34 (53)	25 (43,9)	0.6
Comorbidités				
➢ Respiratoires, n (%)	31 (26)	16 (25)	15 (26)	1
➢ Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	14 (12)	7 (11)	7 (12)	1
➢ Diabète, n (%)	23 (19)	10 (16)	13 (23)	0.4
➢ HTA, n (%)	37 (31)	18 (28)	19 (33)	0.7
➢ Insuffisance rénale chronique n (%)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1
➢ Immunodépression, n (%)	16 (13)	10 (16)	10 (11)	NS
➢ Exogénose chronique, n (%)	7 (6)	3 (5)	4 (7)	NS
Délai médian entre les premiers symptômes et l'admission à l'hôpital, jours [IIQ]	8 [6,10]	9 [7,11]	7 [5,9]	**0.004**
Durée médiane de l'hospitalisation, jours, [IIQ]	12 [7,18]	8 [6, 11]	22 [13,30]	**<0.001**
Durée médiane du séjour en soins intensifs, jours [IIQ]			10 [5,19]	
Pourcentage d'atteinte pulmonaire scanographique initiale*				
<25% n (%)	24 (28)	15 (33)	9 (23)	**0.018**
25-50% n (%)	45 (54)	27 (60)	18 (46)	
>50% n (%)	15 (18)	3 (7)	12 (31)	
Ventilation mécanique, n (%)	33 (27)		33 (58)	
Durée médiane de ventilation mécanique, jours [IIQ]	12 [7, 21]		12 [7, 21]	
Durée médiane de suppléance par oxygénothérapie, jours [IIQ]	10 [6, 17]	6 [3, 9]	17 [11, 27]	**<0.001**
Corticoïdes systémiques, n (%)	66 (54)	31 (48)	35 (61)	0.2

ET : écart type ; IIQ: intervalle interquartile ; HTA : hypertension artérielle
*84 scanners thoraciques ont été réalisés

Les caractéristiques lors de la réévaluation des deux populations ont également été comparées dans le **Tableau 7bis**. Les patients de réanimation présentaient significativement plus de séquelles fonctionnelles respiratoires, définies par une DLCO corrigée en pourcentage de la théorique de moins de 80%. Cette dernière était significativement plus basse dans cette population (67,5% vs 80,5% de la théorique), de même pour le KCO corrigé (95% vs 87,5% de la théorique). Ils avaient également significativement plus d'atteinte résiduelle à l'imagerie thoracique et une distance médiane au test de marche de 6 minutes moins importante mais avec une proportion de patients avec saturation oxygène inférieure ou égale à 90%, comparable.

Nous nous sommes également intéressés à l'association entre séquelle aux EFR et séquelle scanographique et avons trouvé une association significative (p-value=$1.24x10^{-8}$), nous avons également retrouvé une association significative entre séquelle aux EFR ou scanographique et saturation en oxygène minimale au test de marche de 6 minutes, ce qui signifie que ces patients ont une saturation minimale au test de marche de 6 minutes significativement inférieure aux patients sans séquelle aux EFR ou au scanner.(**Figure 3bis**)

Les patients de réanimation étaient significativement plus nombreux à ne pas avoir repris d'activité professionnelle. Cependant ces derniers étaient revus significativement plus tôt que ceux de secteur conventionnel (115 vs 135 jours) suggérant potentiellement un sur-diagnostic des séquelles observées.

Nous n'avons pas observé de différence concernant les symptômes rapportés ou sur la durée d'activité physique hebdomadaire avant et après COVID-19. (Données non montrées)

UNIVERSITÉ DE NANTES

Tableau 7bis. Analyse des conséquences de la COVID-19 lors de la réévaluation

	Tous	Conventionnel	Soins intensifs	p-value
n=	**121**	**64**	**57**	
Délai médian entre l'hospitalisation réévaluation, jours [IIQ]	125 [105,148]	135 [112,160]	115 [103, 131]	**0.005**
***Pas de séquelles pulmonaires, n (%)**	27 (22)	16 (25)	11 (19)	0.6
****séquelle EFR, n (%)**	40 (33)	10 (16)	30 (53)	**<0.001**
➢ **DLCOc (%) médiane [IIQ]	77 [64, 84]	80 [75,87]	67 [58,80]	**<0.001**
➢ **KCOc (%) médian [IIQ]	91 [82, 99]	95 [86,103]	87 [75,97]	**0.004**
****séquelle pulmonaire TDM, n (%)**	41 (33)	15 (23)	26 (46)	**0.017**
Délai médian entre l'hospitalisation et la réévaluation, jours [IIQ]	119 [102,145]	139 [105,167]	110 [100, 129]	**0.003**
Pourcentage d'anomalie scanographique résiduelle à la réévaluation				
< 25%, n (%)	64 (90)	29 (100)	35 (83)	**0.04**
25-50%, n (%)	7 (10)	0 (0)	7 (17)	
Pattern scanographique persistant				
Verre dépoli, n (%)	34 (46)	11 (37)	23 (52)	0.3
Condensation, n (%)	10 (13)	4 (13)	6 (14)	1
Fibrose (%)	13 (11)	3 (5)	10 (17)	0.2
Test de marche de 6 minutes				
Distance médiane, mètres, [IIQ]	510 [420,581]	538 [487,600]	500 [371, 566]	**0.028**
SpO2 ≤ 90%, n (%)	20 (25)	8 (25)	12 (24)	1
Borg de fin de TM6 [IQR]	3 [2,5]	3 [2,5]	3 [2, 6]	0.9
Dyspnée persistante	72 (59)	40 (62)	32 (56)	0.6
Retour à l'état pré-COVID-19	44 (36)	23 (36)	21 (37)	1
Reprise d'une activité professionnelle, n (%)	37 (31)	29 (46)	8 (14)	**<0.001**

IIQ : intervalle interquartile ; EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ; DLCO : diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ; KCO : Carbon monoxide coefficient ; TDM : tomodensitométrie ; TM6 : test de marche de 6 minutes ; spO2 : saturation pulsée en oxygène

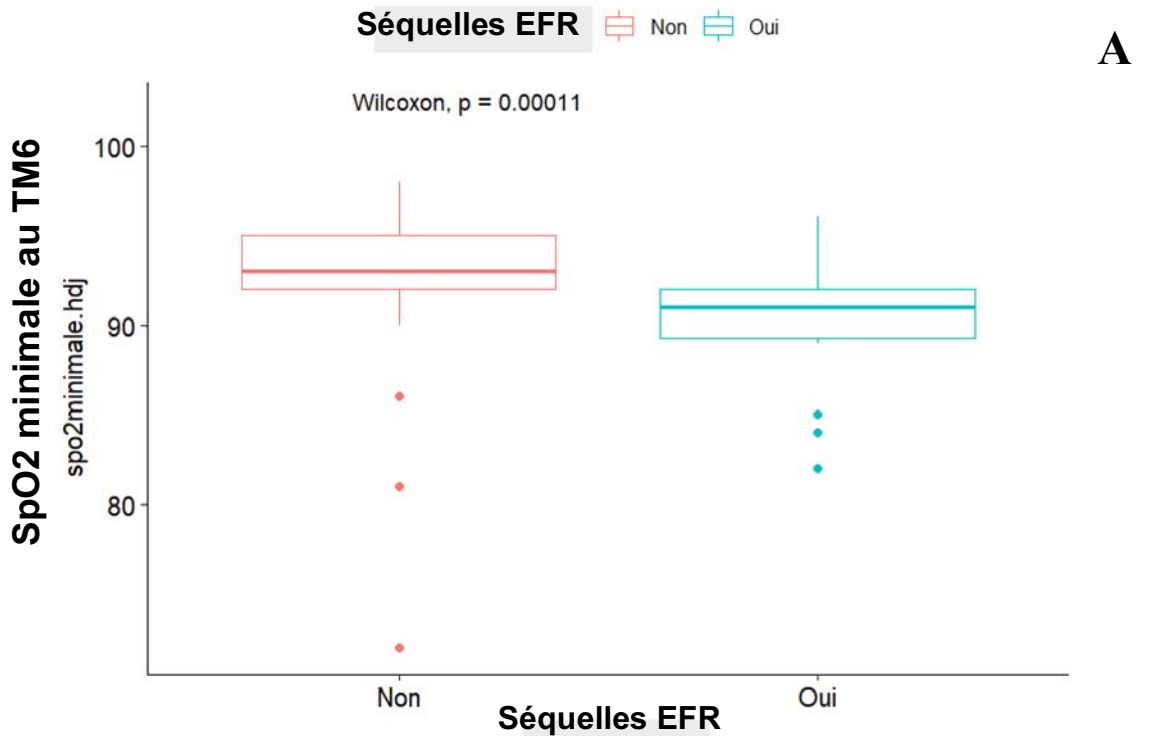
*Incluait des patients sans dyspnée persistante, atteinte scanographique ou anomalie de la diffusion aux EFR

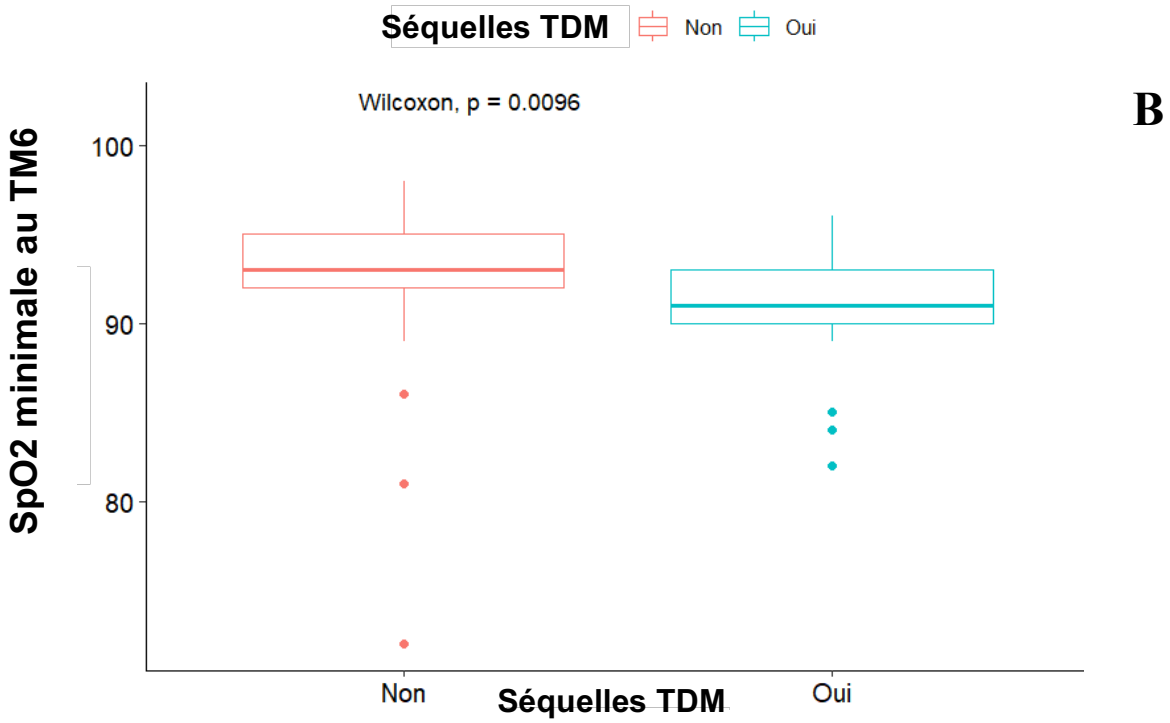
**Seuls 116 patients avaient des résultats de DLCO disponibles

***Parmi ces catégories, 28 avaient une séquelle EFR et scanographique

UNIVERSITÉ DE NANTES

Figure 3bis. Association entre les séquelles EFR, scanographiques et la saturation minimale au test de marche de 6 minutes.





2A : Association significative entre les séquelles EFR et la spO2 minimale au TM6
2B : Association significative entre les séquelles TDM et la spO2 minimale au TM6
EFR : explorations fonctionnelles respiratoires, TM6 : Test de marche de 6 minutes, TDM : tomodensitométrie, spO2 : saturation pulsée en oxygène

e. Caractéristiques de la population, résultats des différentes échelles et leur corrélation avec l'EFPC selon le genre

Plusieurs études ayant rapporté des symptômes persistants plus fréquemment chez les patients de genre féminin (50,51), nous nous sommes donc intéressés aux caractéristiques des patients de notre cohorte selon leur genre.

Les caractéristiques avant l'inclusion étaient comparables concernant le terrain, excepté pour le poids avant hospitalisation et la perte de poids pendant l'hospitalisation, significativement plus importants chez les hommes (-3 kg). Cependant, l'IMC était comparable. Par ailleurs, nous n'avons pas noté de différence significative sur le nombre d'admis en réanimation, de patients intubés, sur la durée d'hospitalisation en réanimation, la durée d'hospitalisation totale, l'atteinte scanographique et le syndrome inflammatoire initiaux. (Données non montrées).

Le statut EFPC moyen était de 1,2 ± 1 chez les hommes et de 1,35 ± 1 chez les femmes, sans différence significative (p=0.45)

Concernant la corrélation entre les différents questionnaires et le statut EFPC, nous avons noté une corrélation plus forte avec le SF-36, l'HAD et la MDP chez les hommes.(**Tableau 9bis**) Le statut EFPC quand il est élevé, semble donc mieux traduire chez eux une altération de la qualité de vie, de l'état psychique ou une dyspnée.

Tableau 9bis. Corrélation entre les différents questionnaires et l'EFPC selon le genre.

		hommes	femmes
SF-36	Activité physique	-0.67	-0.54
	Limitations dues à l'activité physique	-0.73	-0.52
	Douleurs physiques	-0.61	-0.68
	La santé perçue	-0.58	-0.41
	Vitalité	-0.70	-0.68
	Vie sociale et relation avec les autres	-0.61	-0.53
	Limitations dues à l'état psychique	-0.50	-0.21
	Santé mentale	-0.45	-0.41
	Score physique composite	-0.72	-0.70
	Score mental composite	-0.49	-0.35
HAD	Anxiété	0.46	0.27
	Dépression	0.64	0.60
MDP	Inconfort respiratoire global	0.66	0.60
	Dimension sensorielle	0.51	0.46
	Dimension affective	0.38	0.24
	mMRC	0.55	0.5

SF-36 : Short Form 36 ; HAD : hospital anxiety and depression ; MDP : multidimensional dyspnea profile

L'analyse des paramètres fonctionnels (**Tableau 10bis**) et des symptômes persistants à la réévaluation ne met pas en évidence de différence significative sur la dyspnée, l'atteinte scanographique résiduelle ou les anomalies aux explorations fonctionnelles respiratoires. Cependant, les femmes présentent un Borg en fin de test de marche significativement plus élevé, ce qui pourrait suggérer un déconditionnement plus important. A noter une activité hebdomadaire déclarée par les patients, comparable entre les deux groupes, que ce soit avant ou après la COVID-19. Il n'existe pas de différence significative sur les autres symptômes déclarés (douleur thoracique, angoisse, cauchemars, toux, expectorations..) (données non montrées), sur la reprise d'une activité physique, ou encore sur le retour à l'état antérieur à la COVID-19.

UNIVERSITÉ DE NANTES

Tableau 10bis. Comparaison entre les genres à la réévaluation : séquelles et symptômes déclarés

	Femmes	Hommes	p-value
n =	**45**	**76**	
Délai médian entre la réévaluation et l'hospitalisation [IIQ]	130 [109,152]	121 [104, 144]	0.4
Durée médiane d'activité hebdomadaire, minutes [IIQ]			
Avant COVID-19	120 [0,120]	112 [0,180]	0.5
Après COVID-19	60 [0,120]	70 [0, 130]	0.4
Échelle de Borg de dyspnée de fin de TM6, n (%)			
➢ Très légère (0-1)	1 (3)	11 (22)	**0.049**
➢ légère (2-3)	12 (39)	19 (39)	
➢ modérée (4-6)	10 (32)	14 (29)	
➢ importante (7-10)	8 (26)	5 (10)	
Distance médiane au TM6, mètres [IIQ]	505 [378, 543]	524 [454, 602]	0.1
Reprise d'une activité professionnelle, n (%)			
Non	7 (16)	16 (21)	0.2
Retour à l'état pré-COVID-19, n (%)	17 (38)	27 (35)	0.9
Séquelle pulmonaire, n (%)			
➢ Séquelle EFR	14 (31)	26 (34)	0.8
➢ Séquelle TDM	13 (29)	28 (37)	0.4
➢ Dyspnée persistante	25 (56)	47 (62)	0.6

IIQ : intervalle interquartile ; TM6 : test de marche de 6 minutes ; EFR : Épreuve fonctionnelle respiratoire ; TDM : tomodensitométrie

f. Comparaison des caractéristiques selon le type de séquelles

Nous avons cherché des critères associés à des « séquelles pulmonaires organiques », c'est-à-dire, une atteinte scanographique et/ou un trouble de diffusion aux EFR résiduels à la réévaluation. Nous avons tout d'abord scindé notre population en trois groupes (cf. **2. Article**) :

- Les patients avec une dyspnée isolée, sans anomalie EFR ou scanographique qui peuvent s'apparenter à des « COVID-longs » : des patients avec des symptômes persistants à distance de l'infection, sans pour autant avoir d'atteinte d'organe.(57)

- Ceux avec anomalies EFR et/ou scanographique regroupées sous le terme de « séquelles organiques pulmonaires »

- Enfin, ceux sans aucune séquelle

Nous avons mis en évidence plusieurs différences significatives entre le groupe dyspnée isolée et le groupe séquelles pulmonaires organiques (données non montrées). L'hospitalisation en réanimation était plus fréquente chez les patients avec une séquelle pulmonaire organique (64% vs 29%, p = 0.001), leur durée médiane d'hospitalisation plus longue (16 jours [10,30] vs 9 jours [6,13] p<0.001), leur débit médian d'oxygène maximal (15 L/mn [4,15] vs 4 L/mn [3,6] p=0.001) et durée médiane d'oxygéno-requérence (13 jours [8,27] vs 6 jours [4,11] p<0.001) supérieurs.
Pour la pertinence statistique, devant notre faible effectif de patient, nous avons regroupé les patients avec une dyspnée isolée (donc sans séquelle aux EFR ou au scanner) et ceux sans aucune séquelle respiratoire sous le terme « absence de séquelles pulmonaires organiques pour rechercher des facteurs associés à ces séquelles.(**Tableau 11bis**)
En comparaison avec ceux sans séquelles pulmonaires organiques, les patients avec des séquelles pulmonaires organiques étaient significativement plus âgés (63 vs 58 ans, p = 0.044), plus fréquemment admis en réanimation (64.2% vs 33.8% p=0.001) avec les caractéristiques associées aux patients de réanimation décrites précédemment, à savoir, une durée d'hospitalisation totale significativement plus importante et une durée d'oxygéno-requérence plus longue. Nous n'avons pas mis en

évidence de différence de comorbidités avant hospitalisation entre les groupes (HTA, insuffisance respiratoire chronique, immunodépression) (données non montrées).
Ceux avec séquelles pulmonaires présentaient une saturation minimale en oxygène plus faible que ceux sans séquelles, déclaraient plus d'expectorations et de dysgueusie (données non montrées).
Devant des anomalies persistantes, un suivi en consultation de pneumologie a été proposé à ces patients avec réévaluation de la fonction respiratoire et/ou de l'imagerie thoracique.

UNIVERSITÉ DE NANTES

Tableau 11bis. Comparaison entre les patients avec et sans séquelle pulmonaires organiques (SPO)

	Pas de SPO	SPO	p-value
n =	**68**	**53***	
Femmes, n (%)	26 (38)	19 (36)	0.9
Age médian [IIQ]	58 [51, 63]	63 [49, 68]	**0.044**
IMC, médian, kg/m^2 [IIQ]	28 [25,32]	28 [25,32]	0.9
Non fumeurs, n (%)	37 (54)	22 (41)	0.4
Séjours en soins intensifs, n (%)	23 (34)	34 (64)	**0.001**
Ventilation mécanique, n (%)	10 (44)	23 (68)	0.1
Durée médiane du séjour en soins intensifs, jours [IIQ]	6 [3,15]	12 [8,28]	**0.007**
Durée médiane d'hospitalisation, jours [IQR]	9 [6, 14]	16 [10, 30]	**<0.001**
Durée médiane d'oxygénothérapie, jours [IQR]	7 [4, 13]	13 [8, 27]	**<0.001**
Pourcentage d'atteinte pulmonaire scanographique initiale, n (%)			
➢ <25%	13 (28)	11 (30)	0.7
➢ 25-50%	27 (57)	18 (49)	
➢ >50%	7 (15)	8 (21)	
Corticothérapie pendant l'hospitalisation, n (%)	33 (49)	33 (62)	0.1
Séjour en réadaptation, n (%)	14 (20)	19 (36)	0.07
TM6 à la réévaluation			
➢ spO2 minimale, médiane, % [IIQ]	93 [92,95]	91 [90,93]	**0.006**
➢ Distance médiane, mètres [IIQ]	522 [457, 593]	510 [420, 570]	0.3
➢ Borg médian de fin de TM6 [IIQ]	3 [3,6]	3 [2,5]	0.2
Symptômes persistants, n (%)			
Retour à l'état pré COVID-19, n (%)	25 (37)	19 (36)	1
Prise en charge propose par le clinicien à l'issue de la réévaluation, n (%)			
➢ Suivi avec EFR et/ou TDM	5 (7)	27 (51)	**<0.001**
➢ Epreuve d'effort	4 (6)	5 (9)	0.5
➢ Kinésithérapie	14 (21)	8 (15)	0.5
➢ Réadaptation	2 (3)	3 (6)	0.7

IIQ : intervalle interquartile ; IMC : Indice de masse corporelle ; EFR : épreuve fonctionnelle respiratoire ; TDM : tomodensitométrie ; TM6 : test de marche de 6 minutes
*Inclut les patients avec soit une anomalie de la diffusion aux EFR et/ou scanographique

Nous avons ensuite analysé les résultats des différentes échelles selon le groupe « séquelles organiques » ou « absence de séquelles organiques ».(**Tableau 12bis**) En effet, le grand nombre de patients ayant été hospitalisés pour des pneumopathies hypoxémiantes COVID-19 permet difficilement au pneumologue de tous les réévaluer à distance, à la recherche de séquelles organiques pulmonaires qui pourraient évoluer vers une fibrose nécessitant un suivi. Une échelle ou un score discriminant les patients avec des séquelles organiques pourrait être un outil rapide et efficace pour déterminer qui suivre.

Malheureusement nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les résultats aux questionnaires des deux groupes. Ceci nous permet de conclure que l'EFPC n'est pas une échelle adaptée au dépistage des séquelles pulmonaires organiques.

Cependant, nous avons inclus dans le groupe « absence de séquelles pulmonaires organiques » les patients avec une dyspnée résiduelle. Cette dernière pouvant être invalidante et associée à d'autres symptômes avec un retentissement fonctionnel, notamment sur la qualité de vie et sur l'état psychiatrique.

Dans notre étude (**2.Article**) nous avons mis en évidence un statut EFPC significativement plus élevé chez les patients avec une dyspnée isolée comparativement aux deux autres groupes.

Tableau 12bis. Résultats aux différents questionnaires selon la présence ou l'absence de séquelles pulmonaires organiques (SPO)

	Pas de SPO	SPO	p-value
n=	**68**	**53**	
Statut EFPC moyen ±ET	1.25±1	1.26±1.06	0.9
mMRC moyen ±ET	0.87±0.9	0.94±0.85	0.6
Short Form-36 moyen ±ET			
➢ Activité physique	72.4±27.1	71.7±23.0	0.9
➢ Limitations dues à l'activité physique	61.7±42.8	49.4±39.1	0.1
➢ Douleurs physiques	66.9±28.2	67.6±24.1	0.9
➢ La santé perçue	57.3±23.0	53.8±20.6	0.4
➢ Vitalité	48.8±22.9	50.0±18.5	0.8
➢ Vie sociale et relation avec les autres	72.9±26.1	73.8±25.7	0.7
➢ Limitations dues à l'état psychique	63.9±44.2	60.6±45.1	0.7
➢ Santé mentale	69.6±18.8	66.6±21.2	0.4
➢ Score physique composite	44.2±10.6	43.6±8.7	0.8
➢ Score mental composite	46.4±10.3	45.5±12.0	0.7
Hospital Anxiety and Depression (HAD) moyen ±ET			
➢ Anxiété	5.5 [2,9]	6 [3,10]	0.5
➢ Dépression	3 [1,7]	5 [2,7]	0.1
Multidimensional dyspnea profile (MDP) moyen ±ET			
➢ MDP inconfort respiratoire global	2.7±2.6	2.7±2.3	1
➢ MDP dimension sensorielle	8.0±10.8	6.5±9.0	0.4
➢ MDP dimension affective	9.3±12.2	11.5±13.8	0.4

mMRC : modified Medical Research Council ; ET : écart-type

Dans notre cohorte de patients avec pneumopathie COVID-19 hypoxémiante, 13 patients présentaient des critères scanographiques de fibrose pulmonaire à la réévaluation, certes précoce. Devant ce très faible effectif, nous n'avons pas effectué d'analyse comparative avec le groupe sans fibrose pulmonaire. Nous présentons les caractéristiques de ces patients dans le **Tableau 13bis**. Plus de la moitié étaient des hommes, avec un âge médian de 68 ans. 76.9% ont séjourné en réanimation, et 7 d'entre eux ont été intubés. En médiane, ils ont été suppléés en oxygène pendant 21 jours, et l'hospitalisation a duré 23 jours. 10 patients avaient une atteinte initiale scanographique supérieure à 25%. Les EFR étaient anormales dans 84.6% des cas et 9 d'entre eux étaient dyspnéiques à la réévaluation. Ils avaient un statut EFPC moyen de 1.46 donc plutôt bas.

UNIVERSITÉ DE NANTES

Tableau 13bis. Caractéristiques des patients avec des critères de fibrose pulmonaire à la réévaluation.

	Fibrose pulmonaire à la réévaluation
n=	**13**
Femmes n (%)	5 (38)
Age, médian [IIQ]	68 [63, 73]
IMC kg/m2 médian [IIQ]	30 [25, 32]
Fumeur, n (%)	
➢ **Non**	4 (31)
➢ **Oui ou sevré**	9 (69)
Insuffisance respiratoire chronique, n (%)	3 (23)
Immunodépression n (%)	0
Séjour en soins intensifs, n (%)	10 (77)
Corticoïdes, n (%)	10 (77)
Ventilation mécanique, n (%)	7 (70)
Durée médiane de ventilation mécanique, jours [IIQ]	15 [8,21]
Durée médiane d'oxygénothérapie, jours [IIQ]	21[13,29]
Durée médiane d'hospitalisation, jours [IIQ]	23 [9,32]
Pourcentage d'atteinte pulmonaire initiale scanographique, n (%)	
<25%	2 (17)
25-50%	5 (42)
>50%	5 (42)
Symptômes persistants, n (%)	
Retour à l'état pré COVID-19, n (%)	4 (31)
Toux, n (%)	6 (46)
Expectorations, n (%)	4 (31)
Dyspnée, n (%)	9 (69)
Trouble de la diffusion, n (%)	11 (85)
➢ **DLCOc % médiane [IIQ]**	60 [57,73]
➢ **KCOc %, médian [IIQ]**	86 [81,92]
Distance médiane au TM6, [IIQ]	450 [389, 531]
spO2 minimale médiane au TM6, % [IIQ]	90 [90, 92]
Borg médian en fin de TM6 [IIQ]	3 [2, 7]
Résultats aux questionnaires, moyenne ± ET	
EFPC	1.5 ± 1
mMRC	1.2 ± 1
SF-36 score physique composite	43.8 ± 13
SF-36 score mental composite	44.8 ± 13
HAD Anxiété	7.8 ± 5
HAD Dépression	5.5 ± 5
MDP inconfort respiratoire global	3.2 ± 3
MDP dimension sensorielle	7.5 ± 10
MDP dimension affective	11.2 ± 15

IMC : indice de masse corporelle, TM6 : test de marche de 6 minutes, mMRC : modified Medical Research Council, SF-36 : Short-Form 36, HAD : Hospital Anxiety Depression, MDP : Multidimensional Dyspnea Profile

3.2 Discussion

Sur notre cohorte de 121 patients réévalués entre 2 et 9 mois après leur épisode aigu de pneumopathie COVID-19 hypoxémiante, seuls 22% ne présentaient aucune séquelle respiratoire, que ce soit une dyspnée, une altération de la diffusion ou des anomalies résiduelles au scanner.(**Tableau 7bis**) Les patients de réanimation étaient plus à même de développer des séquelles scanographiques et un trouble de la diffusion, mais n'étaient pas plus dyspnéiques.(**Tableaux 7bis et 11bis**) L'échelle fonctionnelle post COVID-19 n'était pas plus élevée dans le groupe avec des séquelles pulmonaires organiques.

Elle corrélait avec de multiples questionnaires utilisés en pratique et en recherche clinique pour évaluer la dyspnée, la qualité de vie, les symptômes psychiatriques et semblait donc adaptée à l'évaluation des COVID-longs et leur présentation clinique polymorphe. Cependant, les symptômes étant variés et pour certains très fréquents dans la population générale, indépendamment de l'infection au SARS-CoV-2, et l'EFPC n'ayant pas été développée à partir d'une population de patients COVID-19 mais dérivée d'une échelle post maladie thromboembolique,(76) la question de l'imputabilité des suites de la pneumonie COVID-19 se posait. Sur notre population de patients avec un grade EFPC supérieur à 0, donc symptomatiques, 93% rapportaient leurs symptômes à la pneumonie COVID-19 et/ou aux suites du confinement et de la situation économique,(**Tableau 1bis**) De plus, 94 patients avaient un statut EFPC à 0 avant l'hospitalisation (recueilli rétrospectivement, données non montrées). Ceci suggère que l'échelle fonctionnelle post-COVID-19 est adaptée, dans cette population de pneumopathies hypoxémiantes, au dépistage des symptômes persistants de la COVID-19. Cependant, notre étude n'a évalué que la validité, c'est à dire la « consistance interne » de l'EFPC, en la comparant à d'autres questionnaires validés en recherche clinique et également son « acceptabilité » au sein de la population cible avec sa facilité d'exécution et son lien avec ce que nous cherchons à mesurer, à savoir, les suites de la pneumonie COVID-19.(**Tableau 1bis**) Par contre, la fiabilité, avec une évaluation inter-opérateurs (avec deux opérateurs différents) et intra-opérateur à des instants différents n'a pas été évaluée. La sensibilité de l'échelle au changement n'a pas non plus été analysée.(82) Une réévaluation à 6 mois était initialement prévue, mais trop peu de patients y étaient finalement éligibles.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre le statut EFPC, les séquelles ou symptômes déclarés selon le genre. Seul le grade Borg de fin de test de marche de 6 minutes était plus élevé chez les femmes. Cela va à l'encontre des résultats de cohorte de plus grande envergure comme celle de Huang C *et al*.(44) sur 1733 patients, avec un taux plus élevé de symptômes et d'anxiété déclarés par les femmes à 6 mois de leur hospitalisation. Machado *et al* et Vaes *et al.*(50,51) ont également mis en évidence cette différence entre les genres, cependant, à la différence de notre cohorte où l'EFPC moyen est inférieur à 2, les patients étaient sélectionnés sur leurs symptômes persistants.

Dans notre population, plus d'un tiers avait des séquelles pulmonaires organiques et l'admission en réanimation était un facteur associé à ces séquelles.(**Tableaux 7bis et 11bis**) Ces patients avaient des durées d'hospitalisation et un âge plus élevé, ce qui coïncide avec les données de la littérature.(43,44,83,84) L'intubation n'était pas associée à plus de séquelles, mais ce résultat peut-être le fait d'un faible effectif (33 patients). Cependant, ces lésions pulmonaires organiques persistantes ont été réévaluées en médiane 125 jours après l'épisode aigu, et significativement plus tôt chez les patients initialement admis en réanimation (115 contre 135 jours, $p<0.005$), qui étaient également ceux avec des séquelles plus importantes.(**Tableau 7bis**) Nous savons maintenant qu'une réévaluation aussi précoce surestime la prévalence lésions dites « séquellaires ». En effet, plusieurs études ont démontré un effet temps-dépendant des lésions persistantes au scanner.(43,55,85) Ces dernières étaient corrélées à l'étendue scanographique initiale, ce qui ne coïncide pas avec nos données, probablement du fait d'un nombre trop faible de scanners réalisés.(**Tableau 11bis**)

Nous avons divisé notre population en deux groupes : présence de séquelles pulmonaires organiques (atteinte scanographique résiduelle et/ou altération de la diffusion) et absence de séquelles pulmonaires organiques (pouvant cependant inclure une dyspnée persistante ou d'autres symptômes).(**Tableaux 11 et 12bis**) Il n'y avait pas de différence d'EFPC entre les groupes.(**Tableau 12bis**) Ainsi, sous réserve du faible effectif de notre cohorte, l'EFPC ne semble pas adaptée au dépistage de séquelles pulmonaires organiques. Elle ne permet pas non plus de prédire de façon précise une distance au test de marche de 6 minutes inférieure à 440 mètres (**Tableau 4bis**) mais est corrélée avec le grade Borg de fin de test de marche (cf. **2. Article**). En

revanche, les patients avec une dyspnée isolée avaient une EFPC plus élevée par rapport à ceux avec des séquelles pulmonaires organiques, ces mêmes patients avaient des critères de gravité significativement moins importants par rapport à ceux avec des séquelles pulmonaires organiques (admission en réanimation, durée d'hospitalisation et d'oxygéno-requérence). Ce groupe pourrait s'apparenter à l'épidémiologie des COVID-longs, plus symptomatiques avec pour autant peu ou pas de critères de gravité initiaux.(57,62) L'EFPC pourrait être un bon outil pour le dépistage des COVID-longs justifiant d'une prise en charge spécialisée selon leur grade. Une autre étude analysant l'évolution du statut EFPC de chaque patient avant et après prise en charge spécialisée permettrait de valider son caractère dynamique qui pourrait être une aide précieuse lors de la réadaptation de ces patients.

Seuls 13 patients sur 74 scanners réalisés à la réévaluation présentaient des critères scanographiques de fibrose.(**Tableau 13bis**) Les patients avec des critères de fibrose pulmonaire à la réévaluation ont pour la plupart été réévalués après la fin de l'étude avec des images scanographiques ayant tendance à rester stables voire à s'améliorer pour certains. Seul un patient présentait des lésions en rayon de miel. Ils étaient pauci-symptomatiques sur le plan respiratoire avec un statut EFPC moyen d'1.5 ± 1 et un mMRC d'1.2 ± 1. Ce n'est pas surprenant, quand on voit que dans la fibrose pulmonaire idiopathique par exemple, la dyspnée est d'évolution insidieuse et progressive.(86) De plus, les séquelles fibrosantes observées dans notre cohorte restent circonscrites à des territoires limités, sans atteinte extensive.

Il semble important de continuer le suivi des patients ayant été hospitalisés en réanimation pour dépister les séquelles pulmonaires, cependant, certains patients de secteur conventionnel présentent également des séquelles sans que nous sachions à ce jour prédire si et lesquels évolueront vers une fibrose pulmonaire et à quel degré de gravité. Et si des thérapeutiques anti-fibrosantes sont à l'étude en prévention de la fibrose post COVID-19,(87) il reste crucial de déterminer quelle sera la population à cibler.

3.3 Conclusion

L'échelle fonctionnelle post-COVID-19 est un outil rapide, d'utilisation aisée par les patients et les médecins en consultation, permettant le dépistage de symptômes persistants avec un retentissement sur la qualité de vie. Cette échelle est corrélée à différents questionnaires, de dyspnée, qualité de vie et de retentissement psychiatrique, en faisant un outil général qui pourrait être adapté au suivi de l'évolution de ces patients suite à une intervention thérapeutique. Cependant elle n'est pas corrélée aux séquelles pulmonaires organiques (atteinte scanographique et de la DLCO résiduelles), n'en faisant pas un outil adapté au dépistage des séquelles fibrosantes de la pneumonie COVID-19, principale préoccupation du pneumologue dans cette pathologie. Les patients de réanimation avec des durées d'hospitalisation et de suppléance en oxygène plus longues semblent plus à risque de développer des séquelles pulmonaires organiques, d'où l'intérêt d'un suivi rapproché de ces derniers, le risque étant l'évolution vers une fibrose pulmonaire dont le potentiel d'aggravation est pour l'instant inconnu.

UNIVERSITÉ DE NANTES

4. Bibliographie

1. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020; 92:548-551
2. Zhu C, He G, Yin Q, Zeng L, Ye X, Shi Y, et al. Molecular biology of the SARs-CoV-2 spike protein: A review of current knowledge. *J Med Virol*. 2021;93:5729–41.
3. Pathangey G, Fadadu PP, Hospodar AR, Abbas AE. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: patients, comorbidities, and therapies. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320:L301–30.
4. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:543–58.
5. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–92.
6. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–3.
7. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1017–32.
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324:782–93.
9. Baraniuk C. What the Diamond Princess taught the world about covid-19. *BMJ* 2020;369.
10. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
11. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46:846-848
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395:497–506.
13. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720
14. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. Int *J Infect Dis.* 2020;94:81–7.
15. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology.* 2020;295:210–7.
16. Hanfi SH, Lalani TK, Saghir A, McIntosh LJ, Lo HS, Kotecha HM. COVID-19 and its Mimics: What the Radiologist Needs to Know. *J Thorac Imaging.* 2021;36:W1.
17. Chong WH, Saha BK, Chopra A. Does COVID-19 pneumonia signify secondary organizing pneumonia?: A narrative review comparing the similarities between these two distinct entities. *Heart Lung.* 2021;50:667–74.
18. Karki R, Kanneganti T-D. The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Trends Immunol.* 2021;42:681–705.
19. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary

Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *CHEST.* 2016;149:1294–301.
20. Xiong Y, Sun D, Liu Y, Fan Y, Zhao L, Li X, et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol.* 2020;55:332–9.
21. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–33.
22. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475–81.
23. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020; 384:693-704
24. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383:120-128.
25. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;85:209–28.
26. Mentzer SJ, Konerding MA. Intussusceptive Angiogenesis: Expansion and Remodeling of Microvascular Networks. *Angiogenesis*. 2014;17:499–509.
27. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:1201–8.
28. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, Menga LS, Cutuli SL, Pintaudi G, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care.* 2020;24:529.
29. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10285):1637–45.
30. Gaborit B, Dailly E, Vanhove B, Josien R, Lacombe K, Dubee V, et al. Pharmacokinetics and Safety of XAV-19, a Swine Glyco-humanized Polyclonal Anti-SARS-CoV-2 Antibody, for COVID-19-Related Moderate Pneumonia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIa Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65:e0123721.
31. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27:342–9.
32. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2020;52:jrm00063.
33. Xie L, Liu Y, Xiao Y, Tian Q, Fan B, Zhao H, et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest*. 2005;127:2119–24.
34. Chan K, Zheng J, Mok Y, Li Y, Liu Y, Chu C, et al. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirol Carlton Vic.* 2003;8(Suppl 1):S36–40.
35. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To K-W, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirol Carlton Vic.* 2010;15:543–50.

36. Wu X, Dong D, Ma D. Thin-Section Computed Tomography Manifestations During Convalescence and Long-Term Follow-Up of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2016;22:2793–9.
37. Ghio AJ, Elliott CG, Crapo RO, Berlin SL, Jensen RL. Impairment after Adult Respiratory Distress Syndrome: An Evaluation Based on American Thoracic Society Recommendations. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:1158–62.
38. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016;42:725–38.
39. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2011 364:1293-304
40. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gotti M. What's Next After ARDS: Long-Term Outcomes. *Respir Care.* 2016;61:689–99.
41. Chen J, Wu J, Hao S, Yang M, Lu X, Chen X, et al. Long term outcomes in survivors of epidemic Influenza A (H7N9) virus infection. *Sci Rep.* 2017;7:17275.
42. Yan Z, Yang M, Lai C-L. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines*. 2021;9:966.
43. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:747–54.
44. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet.* 2021;397:220–32.
45. Huang W, Wu Q, Chen Z, Xiong Z, Wang K, Tian J, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect.* 2021;82:e5–7.
46. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21:746–55.
47. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964.
48. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J.* 2021;57:2003481.
49. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho M-P, et al. Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors? *Front Physiol.* 2021;11:614590.
50. Vaes AW, Goërtz YMJ, Van Herck M, Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, et al. Recovery from COVID-19: a sprint or marathon? 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group members. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00141-2021
51. Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, Vaes AW, Goërtz YMJ, van Herck M, et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19:40.
52. Common symptoms of ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID-19

syndrome | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE 2021 Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/Common-symptoms-of-ongoing-symptomatic-COVID-19-and-post-COVID-19-syndrome
53. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2021;110:2208–11.
54. Zayet S, Zahra H, Royer P-Y, Tipirdamaz C, Mercier J, Gendrin V, et al. Post-COVID-19 Syndrome: Nine Months after SARS-CoV-2 Infection in a Cohort of 354 Patients: Data from the First Wave of COVID-19 in Nord Franche-Comté Hospital, France. *Microorganisms*. 2021;9:1719.
55. Søraas A, Kalleberg KT, Dahl JA, Søraas CL, Myklebust TÅ, Axelsen E, et al. Persisting symptoms three to eight months after non-hospitalized COVID-19, a prospective cohort study. *PloS One.* 2021;16:e0256142.
56. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e210830.
57. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denneny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–8.
58. Carfì A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020; 324:603-605.
59. Confronting the pathophysiology of long covid. *The BMJ opinion.* 2020. Available from: https://blogs.bmj.com/bmj/2020/12/09/confronting-the-pathophysiology-of-long-covid/
60. Hirschenberger M, Hunszinger V, Sparrer KMJ. Implications of Innate Immunity in Post-Acute Sequelae of Non-Persistent Viral Infections. *Cells*. 2021;10:2134.
61. Phillips S, Williams MA. Confronting Our Next National Health Disaster — Long-Haul Covid. N Engl J Med. 2021; 385:577-579
62. Dennis A, Wamil M, Kapur S, Alberts J, Badley AD, Decker GA, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *medRxiv* 2020;DOI:10.1101/2020.10.14.20212555
63. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019.
64. Andrejak C, Blanc F-X, Costes F, Crestani B, Debieuvre D, Perez T, et al. Guide pour le suivi respiratoire des patients ayant présenté une pneumonie à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir.* 2020;S0761842520301637.
65. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 807–815
66. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:e13-64.
67. Newman M. Chronic fatigue syndrome and long covid: moving beyond the controversy. *BMJ.* 2021;373:n1559.
68. Sun J, Liu J, Li H, Shang C, Li T, Ji W, et al. Pulmonary rehabilitation focusing on the regulation of respiratory movement can improve prognosis of severe patients

with COVID-19. *Ann Palliat Med.* 2021; 10(4):4262-4272.
69. Spielmanns M, Pekacka-Egli A-M, Schoendorf S, Windisch W, Hermann M. Effects of a Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Severe Post-COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18:2695.
70. Curci C, Negrini F, Ferrillo M, Bergonzi R, Bonacci E, Camozzi DM, et al. Functional outcome after inpatient rehabilitation in post-intensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021; 57:443-450
71. Catalán IP, Martí CR, Sota DP de la, Álvarez AC, Gimeno MJE, Juana SF, et al. Corticosteroids for COVID-19 symptoms and quality of life at one year from admission. *J Med Virol.* 2021;DOI:10.1002/jmv.27296.
72. Richardson E, García-Bernal D, Calabretta E, Jara R, Palomo M, Baron RM, et al. Defibrotide: potential for treating endothelial dysfunction related to viral and post-infectious syndromes. *Expert Opin Ther Targets.* 2021;25:423–33.
73. Williams MT, Lewthwaite H, Paquet C, Johnston K, Olsson M, Belo LF, et al. Dyspnoea-12 and Multidimensional Dyspnea Profile: Systematic Review of Use and Properties. *J Pain Symptom Manage.* 2021;S0885-392400422-X.
74. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:29.
75. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQOL). *Arthritis Care Res.* 2011;63:S383–412.
76. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;2001494.
77. Mokkink L, Terwee C, Knol D, Stratford P, Alonso J, Patrick D, et al. Protocol of the COSMIN study: COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments. *BMC Med Res Methodol.* 2006;6:2.
78. Mokkink LB, Prinsen CAC, Bouter LM, Vet HCW de, Terwee CB. The COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther.* 2016;20:105–13.
79. Lorca LA, Torres-Castro R, Ribeiro IL, Benavente P, Pizarro M, San Cristobal B, et al. Linguistic Validation and Cross-Cultural Adaptation of the Post-COVID-19 Functional Status Scale for the Chilean Population. *Am J Phys Med Rehabil.* 2021;100:313–20.
80. Çalik Kütükcü E, Çakmak A, Kinaci E, Uyaroglu OA, Vardar Yagli N, Sain Güven G, et al. Reliability and Validity of the Turkish Version of Post-COVID-19 Functional Status Scale. *Turk J Med Sci.* 2021; 10.3906/sag-2105-125
81. Corsi G, Nava S, Barco S. [A novel tool to monitor the individual functional status after COVID-19: the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) scale]. *G Ital Cardiol*. 2020;21:757.
82. Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, Stratford PW, Alonso J, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: A clarification of its content. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:22.

83. The Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021; 325:1525-1534
84. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21:163.
85. Chen Y, Ding C, Yu L, Guo W, Feng X, Yu L, et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2021;19:191.
86. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology*. 2016;21:427–37.
87. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. Pharm Basel Switz. 2021;14:807.

UNIVERSITÉ DE NANTES

5. Annexes

ANNEXE 1 : The Post COVID-19 Functional Status scale (PCFS scale) – Version originale

(76)

How much are you currently affected in your everyday life by COVID-19? **Please indicate which one of the following statements applies to you most.** *Please tick only one box at a time.*		**Corresponding PCFS scale grade if the box is ticked**
I have no limitations in my everyday life and no symptoms, pain, depression or anxiety related to the infection.	☐	0
I have negligible limitations in my everyday life as I can perform all usual duties/activities, although I still have persistent symptoms, pain, depression or anxiety.	☐	1
I suffer from limitations in my everyday life as I occasionally need to avoid or reduce usual duties/activities or need to spread these over time due to symptoms, pain, depression or anxiety. I am, however, able to perform all activities without any assistance.	☐	2
I suffer from limitations in my everyday life as I am not able to perform all usual duties/activities due to symptoms, pain, depression or anxiety. I am, however, able to take care of myself without any assistance.	☐	3
I suffer from severe limitations in my everyday life: I am not able to take care of myself and therefore I am dependent on nursing care and/or assistance from another person due to symptoms, pain, depression or anxiety.	☐	4

ANNEXE 2 : L'Échelle Fonctionnelle Post-Covid-19 (EFPC) – Version française

A quel point la COVID-19 affecte-t-elle votre quotidien ? **Veuillez indiquer laquelle de ces propositions se rapproche le plus de votre situation au cours de la dernière semaine.** *(Entourez le chiffre correspondant, si deux propositions vous semblent possibles, choisissez celle avec le chiffre le plus élevé)*	
Je n'ai pas de limitations dans ma vie de tous les jours, pas de **symptômes*,** pas de douleurs, de signes d'anxiété ou de dépression en lien avec l'infection.	0
Je suis limité(e) de façon négligeable dans ma vie de tous les jours puisque je peux réaliser toutes mes tâches/activités habituelles, bien que persistent des **symptômes*,** des douleurs, des signes d'anxiété ou de dépression.	1
Je suis limité(e) dans ma vie de tous les jours puisque je dois éviter ou réduire certaines activités/tâches quotidiennes, ou alors je suis obligé(e) de les répartir sur des périodes de temps plus longues en raison de **symptômes***, de douleurs, de signes d'anxiété ou de dépression. Je peux cependant réaliser toutes mes activités quotidiennes sans aucune aide.	2
Je suis limité(e) dans ma vie quotidienne puisque je ne peux pas réaliser les tâches et/ou activités habituelles en lien avec des **symptômes***, des douleurs, des signes d'anxiété ou de dépression. Je peux cependant prendre soin de moi-même sans aucune aide.	3
Je suis sévèrement limité(e) au quotidien : je ne suis pas capable seul(e) de prendre soin de moi, et je suis donc dépendant(e) de soins infirmier(e)s et/ou d'une tierce personne en raison de **symptômes***, de douleurs, de signes d'anxiété ou de dépression.	4

***Les symptômes incluent, mais ne sont pas limités à : une dyspnée, une douleur, une fatigue, une faiblesse musculaire, une perte de mémoire.**

UNIVERSITÉ DE NANTES

ANNEXE 3 : Short Form-36 (SF-36)

1. **Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :** (entourez la réponse de votre choix)

- Excellente 1
- Très bonne 2
- Bonne 3
- Médiocre 4
- Mauvaise 5

2. **Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?** (entourez la réponse de votre choix)

- Bien meilleur que l'an dernier 1
- Plutôt meilleur 2
- A peu près pareil 3
- Plutôt moins bon 4
- Beaucoup moins bon 5

3. **Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.** (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
a. **Efforts physiques importants** tels que courir, soulever un objet lourd, faire du	1	2	3
b. **Efforts physiques modérés** tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. **Monter plusieurs étages** par l'escalier	1	2	3
e. Monter **un étage** par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher **plus d'un km** à pied	1	2	3

UNIVERSITÉ DE NANTES

4. **Au cours de ces <u>4 dernières semaines</u> et en raison de votre <u>état physique</u> :** (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
- Avez-vous réduit le **temps passé** à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
- Avez-vous **accompli moins** de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
- Avez-vous dû arrêter de faire **certaines** choses ?	1	2
- Avez-vous eu des **difficultés** à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. **Au cours de ces <u>4 dernières semaines</u> et en raison de votre <u>état émotionnel</u> (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) :** (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
- Avez-vous réduit le **temps passé** à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
- Avez-vous **accompli moins** de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
- Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire **avec autant de soin et d'attention** que d'habitude ?	1	2

6. **Au cours de ces <u>4 dernières semaines</u>, dans quelle mesure votre état de santé physique ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (entourez la réponse de votre choix)

- Pas du tout	1
- Un petit peu	2
- Moyennement	3
- Beaucoup	4
- Énormément	5

7. **Au cours de ces <u>4 dernières semaines</u>, quelle a été l'intensité de vos <u>douleurs physiques</u> ?** (entourez la réponse de votre choix)

- Nulle	1
- Très faible	2
- Faible	3
- Moyenne	4
- Grande	5
- Très grande	6

8. **Au cours de ces <u>4 dernières semaines</u>, dans quelle mesure vos <u>douleurs physiques</u> vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?** (entourez la réponse de votre choix)

- Pas du tout	1
- Un petit peu	2
- Moyennement	3
- Beaucoup	4
- Énormément	5

UNIVERSITÉ DE NANTES

9. **Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :** (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	en permanen	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
a. Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral	1	2	3	4	5	6
d. Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
f. Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
h. Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6
i. Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

10. **Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (entourez la réponse de votre choix)

- En permanence 1
- Une bonne partie du temps 2
- De temps en temps 3
- Rarement 4
- Jamais 5

11. Indiquez, pour <u>chacune</u> des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	totalement vraie	plutôt vraie	je ne sais pas	plutôt fausse	totalement fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

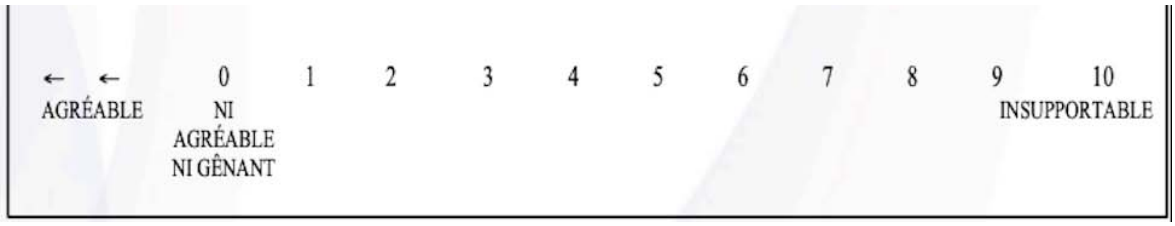
ANNEXE 4 : modified Medical Research Council (mMRC)

GRADE 0	Je ne suis essoufflé qu'en cas d'effort intense
GRADE I	Je suis essoufflé en marchant vite sur terrain plat ou en montant une légère pente
GRADE II	Je marche plus lentement que les gens du même âge sur terrain plat à cause de l'essoufflement ou je dois m'arrêter pour reprendre mon souffle quand je marche à mon rythme sur terrain plat
GRADE III	Je m'arrête pour reprendre mon souffle après avoir marché 100 mètres ou après quelques minutes de marche sur terrain plat
GRADE IV	Je suis trop essoufflé pour sortir de chez moi ou je suis essoufflé en m'habillant ou en me déshabillant

UNIVERSITÉ DE NANTES

ANNEXE 5 : Multidimensional Dyspnea Profile (MDP)

Echelle visuelle :
Utilisez cette échelle pour évaluer le caractère désagréable ou l'inconfort de vos sensations respiratoires durant le mois dernier. 0 correspond à l'absence de gêne en respirant, 10 à une gêne maximale, intolérable lors de la respiration. Entourez le chiffre correspondant.



Questionnaire sensoriel :
Etape 1 : vous allez cocher pour chaque proposition « s'applique » ou « ne s'applique pas » en fonction des sensations perçues caractérisant votre gêne respiratoire éventuelle.

Sélectionnez les lignes contenant au moins *UNE* proposition qui s'applique.	Étape 1		Étape 2
	NE S'APPLIQUE PAS	S'APPLIQUE	S'APPLIQUE LE MIEUX
Je dois fournir un travail ***ou*** un effort musculaire pour respirer.			
Je manque d'air ***ou*** j'étouffe ***ou*** je sens que j'ai besoin d'air.			
J'ai la sensation que ma poitrine et mes poumons sont serrés ***ou*** comprimés.			
Je dois me concentrer ***ou*** faire un effort mental pour respirer.			
Je respire fort.			

Pour toutes les propositions que vous avez renseigné comme « s'appliquant » lors de l'étape 1, merci de maintenant chiffrer, de 0 à 10 l'intensité de ressenti de cette sensation, de 0 (absente), à 10 (intensité insupportable)

Évaluez toutes les lignes contenant au moins UNE proposition qui s'applique.	JE N'AI PAS ÉPROUVÉ CETTE SENSATION										LA PLUS FORTE INTENSITÉ IMAGINABLE
Je dois fournir un travail ***ou*** un effort musculaire pour respirer.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je manque d'air ***ou*** j'étouffe ***ou*** je sens que j'ai besoin d'air.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
J'ai la sensation que ma poitrine et mes poumons sont serrés ***ou*** comprimés.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je dois me concentrer ***ou*** faire un effort mental pour respirer.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je respire fort.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Questionnaire affectif :

Entourer le chiffre correspondant entre 0 et 10 pour chaque proposition en fonction de l'absence ou de la présence constante du sentiment décrit.

	JE N'AI PAS ÉPROUVÉ CE SENTIMENT										J'AI ÉPROUVÉ CE SENTIMENT DE LA PIRE FAÇON IMAGINABLE
Déprimé(e)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anxieux(se)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Frustré(e)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
En colère	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Effrayé(e)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Autre ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

UNIVERSITÉ DE NANTES

ANNEXE 6 : Hospital Anxiety and Depression (HAD)

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)
- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois
- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver
- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses
- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci
- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur
- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)
- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti
- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué
- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence
- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place
- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses
- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique
- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision
- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

UNIVERSITÉ DE NANTES

NOM : BENKALFATE PRENOM : Naïla

Titre de Thèse : Évaluation de l'échelle fonctionnelle post COVID-19 (EFPC) comme outil de dépistage de séquelles des patients avec une pneumopathie COVID-19 hypoxémiante.

RESUME

Il est maintenant clair que l'infection COVID-19 peut être responsable de symptômes persistants plusieurs mois après l'épisode aigu. En raison du nombre important de patients hospitalisés pour pneumopathie hypoxémiante COVID-19, il est primordial de pouvoir aisément identifier ceux avec un retentissement fonctionnel qui pourrait justifier d'une prise en charge spécialisée. Klok *et al* ont développé en 2020 une échelle fonctionnelle post COVID-19 qui s'intéresse aux limitations fonctionnelles en lien avec des symptômes persistants. Nous avons évalué cette échelle dans une étude prospective monocentrique sur 121 patients, deux à neuf mois après leur hospitalisation pour une pneumopathie COVID-19 hypoxémiante. Cette dernière corrèle avec plusieurs échelles de dyspnée, de qualité de vie et d'évaluation psychiatrique mais pas avec l'atteinte scanographique et les troubles de diffusion résiduels.

MOTS-CLES : COVID-19, échelle fonctionnelle post-COVID-19, pneumopathie hypoxémiante