



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Le Syndrome Post-COVID-19 (SPC) : une urgence de santé publique

Jordi Rello^{1,2,3}, Arthur James^{4,5}, Luis Felipe Reyes^{6,7}

Disponible sur internet le :
5 juin 2021

1. Vall d'Hebron institute of research (VHIR), Barcelona, Spain
2. CHU Carémeau, Nîmes, France
3. Centre hospitalier universitaire de Poitiers, université de Poitiers, Inserm U1070, service d'anesthésie réanimation & médecine peri-opératoire, Poitiers 86021, France
4. Pitié-Salpêtrière hospital, Sorbonne university, GRC 29, AP-HP, DMU DREAM, department of anaesthesiology and critical care, Paris, France
5. SFAR Youth Committee, 75016 Paris, France
6. Universidad de La Sabana, Chía, Colombia
7. Clínica Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Correspondance :

Arthur James, Sorbonne university, GRC 29, AP-HP, DMU DREAM, Pitié-Salpêtrière hospital, department of anaesthesiology and critical care, 47-83, boulevard de l'Hôpital, Paris cedex 13 75651, France.
arthur.james@aphp.fr

Post-acute COVID-19 Syndrome (PACS): A public health emergency

Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine (ACCPM) a réagi rapidement à l'émergence de l'infection par le SARS-CoV-2 (COVID-19) en publiant dès début avril 2020 un travail relatif au devenir à deux semaines des patients pris en charge en unité de soins intensifs (USI) [1] et en anticipant les conséquences dévastatrices de la COVID-19 au-delà de la Chine [2].

Dans le même temps, d'autres revues ont mis en avant la nécessité de standardiser les prises en charge [3] et l'importance de privilégier une approche personnalisée des soins, et ce dès avant la publication de l'étude RECOVERY [4] démontrant l'utilité de la dexaméthasone pour les patients nécessitant une oxygénothérapie. Cette approche personnalisée permet de plus l'identification de deux phénotypes différents ayant été identifiés chez les patients ayant bénéficié d'une ventilation mécanique [2].

Les infections des voies respiratoires inférieures, dont la grippe, ont été la cause la plus fréquente de décès d'origine infectieuse au cours des deux dernières décennies dans le monde [5]. Chez les survivants, l'inflammation persistante a été associée à des complications systémiques au long cours, réduisant la survie à un an (notamment en raison d'événements cardiovasculaires) ainsi qu'à une importante dégradation de la qualité de vie [6].

Tout comme ceux qui ne connaissent pas leur passé et sont condamnés à le répéter, il est important que nous nous souvenions de ce que nous savons depuis avant la pandémie de COVID-



19 concernant ces complications à long terme de la réanimation [7]. Nous savons par exemple que les principaux événements indésirables cardiovasculaires surviennent dès la phase aiguë de l'infection et jusqu'à 10 ans au décours [8] avec un risque maximal au cours des 30 premiers jours [9]. Il est alors important de noter que la gravité de l'épisode infectieux était directement liée au développement de ces complications [10]. La physiopathologie de ces événements cardiaques chez les patients ayant présenté un épisode de pneumopathie infectieuse a été explorée en particulier dans le cas des infections à *Streptococcus pneumoniae* et du virus de la grippe [8]. Il a en effet été démontré que ces agents pathogènes ont un tropisme spécifique pour le cœur et peuvent induire une nécroptose (voie de mort cellulaire très hautement pro-inflammatoire) des cardiomyocytes. De plus, il existe des preuves que le pneumocoque entraîne au cours des pneumonies sévères des cicatrices myocardiques qui pourraient être responsables d'événements cardiaques au long cours [11]. Ainsi, envisager que les patients ayant été infectés par la COVID-19 pourraient développer des conséquences à distance n'est pas surprenant et devrait inviter les chercheurs à mieux comprendre les mécanismes en jeu afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

Nous pouvons faire l'hypothèse qu'un patient survivant sur dix ayant présenté une forme symptomatique de la COVID-19 développera un syndrome post-COVID-19 (SPC) [12]. Ce chiffre implique une urgence de santé publique majeure. En effet, les patients qui survivent à une hospitalisation en unité de soins intensifs vivent souvent avec des séquelles cognitives, psychologiques et physiques pendant des mois au décours de leur sortie de soins intensifs avec un impact significatif sur leur qualité de vie, et ce même en cas de rééducation bien conduite. En 2010, la société internationale de médecine en soins intensifs (Society of Critical Care Medicine) a organisé une conférence d'experts définissant le syndrome post-soins intensifs (SPSI) comme "une altération nouvelle ou aggravée de la cognition, de la santé mentale ou de la fonction physique après une maladie grave, persistant au-delà de l'hospitalisation en soins aigus" [13]. En 2014, une seconde conférence d'experts a identifié les obstacles à la mise en place de stratégies de prise en charge des patients au quotidien ainsi que les ressources nécessaires pour les surmonter [14]. Cette conférence s'est aussi intéressée aux lacunes qui existent sur cette thématique de recherche.

Les symptômes persistant au long cours peuvent être le reflet de situations très diverses comme des altérations immunologiques (dont certaines seraient influencées par le génotype), l'implication de vascularites, les effets indésirables des traitements, les conséquences de l'immobilisation prolongée ou encore des dysfonctionnements au niveau mitochondrial. La dépression, les troubles du sommeil et les troubles cognitifs sont des conséquences graves. Il est donc crucial de mettre en place des programmes de suivi à la sortie des unités de soins intensifs

[15], d'améliorer la prise en charge de ces patients et de connaître l'incidence réelle du SPSI.

Au vue des conséquences au longs cours attendues sur la santé des patients qui survivent à la COVID-19, plusieurs organisations, dont l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium (ISARIC), ont lancé des collaborations multinationales pour définir, caractériser et déterminer la fréquence de ces complications. Les auteurs de ce travail soutiennent sans condition la participation des patients à de tels protocoles de recherche portant tant sur les patients issus des services de soins intensifs que d'hospitalisation conventionnelle ou ceux pris en charge en ambulatoire [16].

À titre d'exemple de documentation des conséquences à long terme du COVID-19, une étude de qualité a été publiée par le groupe d'étude COMEBAC (Consultation Multi-Expertise de Bicêtre Après COVID-19) [17]. Cette étude a été réalisée dans un hôpital universitaire de la région parisienne et a inclus plus de 450 patients. Les chercheurs ont effectué une visite de suivi par téléphone et une évaluation en personne chez les patients qui ont développé des symptômes persistants plus de quatre mois après l'épisode aigu. Les patients ont ensuite été stratifiés entre ceux admis en USI et ceux pris en charge en service d'hospitalisation classique. Au total, 177 patients (97 patients d'USI et 80 patients hors USI) ont ainsi été évalués. Ils ont, au cours de ce suivi, bénéficiés d'une évaluation respiratoire complète (scanner thoracique, test de marche de 6 minutes et évaluation fonctionnelle respiratoire), d'une évaluation cardiaque (échocardiographie transthoracique et examen cardiovasculaire clinique), ainsi que d'une évaluation psychologique et cognitive. Les chercheurs ont constaté que les troubles cognitifs (34 %, 61/177) et les symptômes psychiatriques (36 %, 63/177) étaient des conséquences fréquentes à distance chez les patients ayant survécu à un épisode aigu de COVID-19. En outre, 25,3 % des patients présentaient une dilatation du ventricule droit à l'échocardiographie et 12 % une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Enfin, les patients présentaient fréquemment une dyspnée d'apparition récente, des anomalies au scanner thoracique (56,4 %, 44/78), une altération des fonctions respiratoires (17,9 %, 14/78) et une capacité de diffusion pulmonaire anormale (69,7 %, 23/33). Il est important de noter que ces symptômes et ce handicap à long terme ont été documentés à la fois chez les patients de soins intensifs et chez les patients pris en charge en hospitalisation conventionnelle. En outre, les chercheurs ont constaté dans une analyse stratifiée que ces symptômes post-COVID-19 étaient également mis en évidence chez les patients n'ayant pas présenté une infection cliniquement sévère.

La présence de conséquences au long cours de la COVID-19 n'est, comme discuté précédemment, pas surprenante. Cependant, le fait que la fréquence et la gravité du SPC ne semble pas exclusivement l'apanage des patients ayant eu une atteinte

sévère est essentiel à souligner et mérite d'être discutée [18]. Ainsi, il apparaît urgent d'identifier les facteurs de risque de SPC et de travailler sur les différences existantes entre le syndrome post-réanimation et le SPC, afin d'orienter au mieux les patients dans des programmes de réhabilitation.

Enfin, si l'étude du groupe COMEBAC était bien menée, elle présente quelques limites qui doivent être reconnues car elles restreignent la généralisation des résultats. Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique menée dans un seul hôpital en France et le nombre de patients inclus reste modeste. Ensuite, tous les patients n'ont pas été évalués en consultation, ce qui limite l'estimation du SPC et de ses caractéristiques. Enfin, l'absence d'un réel groupe de contrôle (patients non COVID-19) limite elle aussi l'interprétation des résultats [18]. Malgré ces limites, cette étude reste capitale car elle génère de nombreuses hypothèses et elle sensibilise les acteurs de la prise en charge des patients COVID-19 à l'existence du SPC. Cette étude doit inciter à la mise en œuvre d'un suivi pour tous les patients qui survivent à un séjour en soins intensifs et ce au sein de programmes qui impliquent des équipes multidisciplinaires avec des infirmières, des neurologues, de médecins spécialistes de réadaptation et de la santé mentale en lien avec les médecins traitants des patients.

Il est aussi important d'identifier les syndromes post-COVID-19 et post-réanimation chez les proches des survivants d'une maladie grave [19]. En effet, l'incapacité à travailler, l'altération de la qualité de vie des survivants et l'impact économique de cette situation sont des enjeux majeurs qui doivent maintenant être évalués de façon multicentrique et internationale.

En résumé, le nombre de patients présentant un syndrome post-réanimation va sans aucun doute augmenter en rapport avec l'incidence de syndrome post-COVID-19, et cette augmentation est et sera difficile à chiffrer en raison de l'absence de codes CIM-10 existants pour ces pathologies. Ce manquement est responsable 1/pour les chercheurs de difficultés pour identifier les patients et d'obtenir de la part des décideurs politiques une priorisation des financements et 2/pour les prestataires de soins de difficultés à facturer certains services [20]. Ainsi, nous soutenons fortement un appel à ce que l'OMS intègre rapidement dans la classification internationale des maladies le « syndrome de soins post-réanimation », et ce en particulier à l'ère de la COVID-19.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martin A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39(5):553-61.
- [2] Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J* 2020;55(5).
- [3] Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. COVID-19: first do no harm. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(11):1324-5.
- [4] Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704.
- [5] Severiche-Bueno D, Parra-Tanoux D, Reyes LF, Waterer GW. Hot topics and current controversies in community-acquired pneumonia. *Breathe (Sheff)* 2019;15(3):216-25.
- [6] Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1242-7.
- [7] Restrepo MI, Reyes LF, Anzueto A. Complication of community-acquired pneumonia (Including Cardiac Complications). *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37(6):897-904.
- [8] Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology* 2018;23(3):250-9.
- [9] Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;380(2):171-6.
- [10] Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313(3):264-74.
- [11] Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, Soni NJ, Anzueto A, Babu BL, et al. Severe pneumococcal pneumonia causes acute cardiac toxicity and subsequent cardiac remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(5):609-20.
- [12] Soriano JB, Waterer G, Penalvo JL, Rello J, Nefer, Sinuhe and clinical research assessing post-COVID-19 syndrome. *Eur Respir J* 2021.
- [13] Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012;40(2):502-9.
- [14] Elliott D, Davidson JE, Harvey MA, Bemis-Dougherty A, Hopkins RO, Iwashyna TJ, et al. Exploring the scope of post-intensive care syndrome therapy and care: engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. *Crit Care Med* 2014;42(12):2518-26.
- [15] Busico M, das Neves A, Carini F, Pedace M, Villalba D, Foster C, et al. Follow-up program after intensive care unit discharge. *Med Intensiva* 2019;43(4):243-54.
- [16] Sigfrid L, Cevik M, Jesudason E, Lim WS, Rello J, Amuasi J, et al. What is the recovery rate and risk of long-term consequences following a diagnosis of COVID-19? A harmonised, global longitudinal observational study protocol. *BMJ Open* 2021;11(3):e043887.
- [17] Writing Committee for the C.S.G, 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 [Epub Ahead of Print].
- [18] Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among Health Care Workers (letter). *JAMA* 2021 [Epub Ahead of Print].
- [19] Azoulay E, Pochard F, Kentish-Barnes N, Chevret S, Aboab J, Adrie C, et al. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(9):987-94.
- [20] Peach BC, Valenti M, Sole ML. A Call for the World Health Organization to create international classification of disease diagnostic codes for post-intensive care syndrome in the age of COVID-19. *World Med Health Policy* 2021 [Epub Ahead of Print@].