

Le risque de symptômes post-COVID a évolué dès le début de la pandémie en France

Anne Pastorello¹, Alexandra Rouquette^{1,2*}, Josiane Warszawski^{1,2*}

Après une infection par le virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), certaines personnes développent des symptômes souvent invalidants, pouvant persister des mois, voire des années. Ceux-ci pourraient s'expliquer par des phénomènes d'auto-immunité ou de dysrégulation immunitaire, par un dysfonctionnement neurologique, ou encore par le syndrome post-réanimation chez les personnes ayant fait une forme sévère d'infection aiguë [1, 2]. Néanmoins, leurs mécanismes, qui pourraient être en partie communs aux symptômes persistant après diverses infections virales (grippe ou virus d'Épstein-Barr, notamment), sont encore mal connus [1, 2].

Dans la plupart des études, le sexe féminin, l'âge, la sévérité de l'infection aiguë par SARS-CoV-2, et la présence de comorbidités physiques ou psychiques préexistantes sont associées à un risque accru de développer des symptômes post-COVID (*coronavirus disease*) [1, 3]. En revanche, des incertitudes demeurent concernant le rôle de facteurs contextuels (pauvreté, isolement, etc.) dans l'apparition de ces symptômes, avec des résultats contradictoires selon les études, ou non répliqués [1, 4].

Parmi ces facteurs contextuels, la période de l'infection par SARS-CoV-2 a été très peu étudiée. Les études sur le sujet se sont presque exclusivement intéressées aux évolutions après 2020. Elles ont mis en évidence une diminution du risque de symptômes post-COVID avec la diffusion de la vaccination dans la population générale, puis lorsque le variant Omicron est devenu dominant [1]. Néanmoins, la période du début de la pandémie, en 2020, était caractérisée par un contexte particulier. En effet, lors de la première vague épidémique, les connaissances sur les modalités de transmission du SARS-CoV-2 et sur l'évolution de la maladie étaient encore restreintes, ce qui a pu provoquer une forte inquiétude chez les personnes infectées, voire une anxiété, que l'on a trouvée associée à un risque accru de symptômes persistants [4]. Par ailleurs, la première vague épidémique a été marquée, en France comme dans de nombreux pays, par un confinement strict, avec des conséquences documentées sur l'état de santé et les conditions de vie [5]. En particulier, les personnes infectées par SARS-CoV-2 durant cette période ont pu rencontrer des difficultés

¹Université Paris-Saclay, université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Inserm U1018, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Le Kremlin-Bicêtre, France.

²Département d'épidémiologie et de santé publique, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Saclay, Paris, France.

*Contributions égales

anne.pastorello@inserm.fr

alexandra.rouquette@universite-paris-saclay.fr

josiane.warszawski@inserm.fr

d'accès aux soins, ou avoir des difficultés à adopter des comportements de santé favorisant la rémission. Enfin, le risque de séquelles psychiques ou physiques après une infection sévère a pu décliner après la première vague épidémique en raison de l'amélioration de la prise en charge des personnes hospitalisées en phase aiguë de leur infection [6].

Ainsi, l'étude de l'évolution du risque de symptômes post-COVID dès 2020, c'est-à-dire avant la diffusion de la vaccination contre SARS-CoV-2 et l'apparition de nouveaux variants du virus [7], pourrait contribuer à éclairer les mécanismes produisant ces symptômes en clarifiant le rôle du contexte social et sanitaire de l'infection aiguë. Une étude française menée sur un échantillon de convenance en août 2021 a ainsi montré que les personnes infectées lors de la première vague épidémique étaient surreprésentées parmi les cas de symptômes post-COVID à cette période [8]. Néanmoins, ce résultat pourrait s'expliquer par le manque de

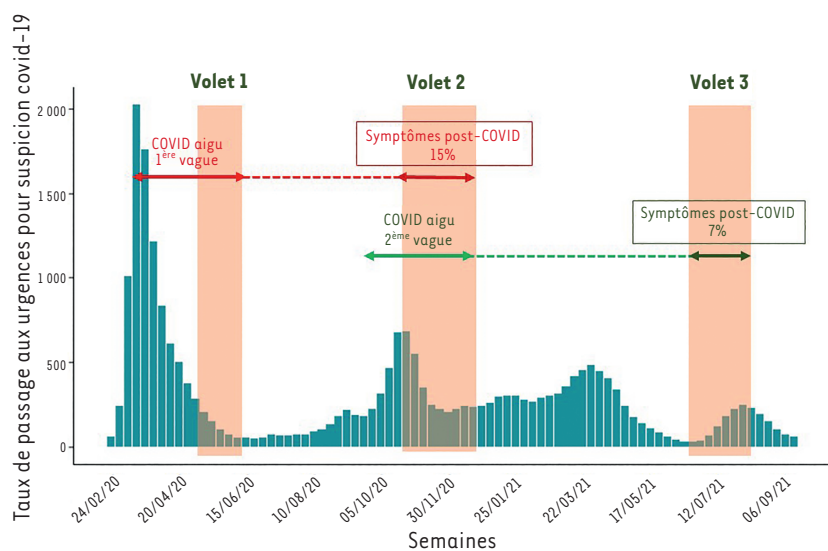


Figure 1. Risque de symptômes post-COVID à six mois ou plus après une première infection survenue durant la 1^{ère} ou 2^{ème} vague épidémique dans la population générale vivant en France. Données sur l'infection aiguë et les symptômes post-COVID collectées à partir des données de la cohorte nationale française, en relation avec l'évolution de la pandémie de COVID-19 en France (2020-2021). Le taux de passage dans un service médical d'accueil des urgences (axe des ordonnées) par semaine (axe des abscisses) pour suspicion de COVID-19 ont été obtenues à partir des données du site Géodes de Santé Publique France (<https://geodes.santepubliquefrance.fr>). Ces taux, calculés pour 10 000 visites, représentent la proportion hebdomadaire de passages dans un service d'accueil des urgences avec un diagnostic de COVID-19 suspecté (codes ICD-10 : U07.1, U07.10, U07.11, U07.12, U07.14, U07.15, U04.9, B34.2, B97.2), parmi toutes les visites avec un diagnostic connu (figure adaptée de [9]).

représentativité des sujets inclus dans l'étude, ou par des biais de confusion [11] (→), l'étude en ques- (→ Voir m/s n° 4, tion n'ayant pas tenu compte des caractéristiques sociales et de santé des personnes infectées.

À partir des données de l'enquête EpiCov (Épidémiologie et conditions de vie), menée sur un échantillon représentatif de la population générale et dont les participants, des personnes âgées de 15 ans ou plus vivant en France, ont été suivis entre le printemps 2020 et l'automne 2022, nous avons comparé le risque d'avoir des symptômes post-COVID six mois ou plus après le début de l'infection, selon la période de première infection aiguë en 2020 : première (mars-mai) ou deuxième (septembre-novembre) vague épidémique [9]. Pour repérer des infections probables par SARS-CoV-2 survenues dans la première

ou la deuxième vague épidémique, nous nous sommes appuyés sur les symptômes aigus rapportés par les participants lors du premier (printemps 2020) ou deuxième (automne 2020) volet de collecte d'EpiCov, respectivement. En accord avec les critères proposés par l'ECDC (*European center for disease prevention and control*) [10], un sujet était considéré comme probablement infecté s'il rapportait au moins l'un des symptômes aigus suivants : fièvre, toux, anosmie ou dysgueusie, dyspnée, douleurs thoraciques. Nous avons estimé, séparément chez les sujets probablement infectés pour la première fois dans la première ou la deuxième vague épidémique, la probabilité de rapporter des symptômes persistants à six mois ou plus, c'est-à-dire au deuxième ou au troisième volet d'EpiCov respectivement (Figure 1). Les symptômes persistants étudiés com-

prenaient la fatigue ou la dyspnée, qui comptent parmi les principaux symptômes post-COVID, ainsi que la fièvre, les maux de tête, les courbatures, la toux, l'anosmie, la dysgueusie, ou les douleurs thoraciques. Nous avons tenu compte, dans nos analyses, de plusieurs variables liées à l'appartenance sociale, à l'état de santé ou à la sévérité de l'infection aiguë, qui auraient pu expliquer les différences de risque de symptômes post-COVID chez les personnes exposées à SARS-CoV-2 dans la première vague épidémique *versus* la deuxième vague.

Le risque de symptômes post-COVID à six mois ou plus après une première infection survenue dans la première vague épidémique (14,6 % ; IC95%¹ : 13,9 - 15,3 %) était environ deux fois plus élevé que pour une première infection survenue dans la deuxième vague épidémique (7,0 % ; IC95% : 6,3 - 7,7 %) (Figure 1). Cet écart ne pouvait s'expliquer que partiellement par des différences de caractéristiques sociales, d'état de santé ou de formes d'infection aiguë chez les personnes comparées. En effet, après avoir tenu compte de ces caractéristiques, le risque de symptômes post-COVID demeurait plus élevé en première vague qu'en deuxième vague (rapport de risques ajusté sur ces caractéristiques = 1,36 ; IC95% : 1,20 - 1,55) [9].

Nous avons également cherché à identifier des caractéristiques sociales et de santé associées à un risque accru de symptômes post-COVID, séparément pour les deux périodes de primo-infection étudiées. Nous avons retrouvé des facteurs de risque connus de symptômes post-COVID [1, 3] : la présence d'au moins une comorbidité physique avant l'infection et le nombre de symptômes lors de l'infection aiguë chez les personnes infectées dans la première ou la deuxième vague épidémique ; le sexe féminin, un statut socio-économique classé vulnérable (d'après le niveau du dernier diplôme obtenu), et la présence d'au moins une comorbidité mentale

¹ Intervalle de confiance à 95 %.

avant la pandémie chez les personnes infectées dans la première vague épidémiologique uniquement [9].

Notre étude est la première à avoir identifié une évolution du risque de symptômes post-COVID dans la population générale avant l'arrivée de nouveaux variants de SARS-CoV-2 et la diffusion de la vaccination, indépendamment du profil social et médical des personnes concernées. Au vu des résultats, nous suggérons que le contexte de l'infection aiguë par SARS-CoV-2 a pu jouer un rôle dans la persistance de symptômes à long terme. En particulier, le manque de connaissances sur l'infection et sur son traitement ainsi que les conséquences sanitaires et sociales d'un confinement strict ont pu retarder la rémission chez certaines personnes infectées au début de la pandémie. D'autres études permettront de mieux cerner le rôle des

facteurs contextuels dans la persistance de symptômes après une infection par SARS-CoV-2 ou par d'autres virus (virus de la grippe ou virus d'Épstein-Barr, notamment). ♦

The risk of post-covid symptoms evolved from the very beginning of the pandemic in France

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023 ; 21 : 133-46.
2. Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev Med Virol* 2022 ; 32 : e2315.
3. Conti V, Corbi G, Sabbatino F, et al. Long COVID: Clinical framing, biomarkers, and therapeutic approaches. *J Pers Med* 2023 ; 13 : 334.
4. Wang S, Quan L, Chavarro JE, et al. Associations of depression, anxiety, worry, perceived stress, and loneliness prior to infection with risk of post-COVID-19 conditions. *JAMA Psychiatry* 2022 ; 79 : 1081-91.
5. Tourette-Turgis C, Chollier M. Modifications des modes de vie et impact psychosocial du confinement lié à la COVID-19. *Médecine des maladies métaboliques* 2021 ; 15 : 40-4.
6. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Covid-19 : prise en charge des patients en soins critiques au cours des trois premières vagues de l'épidémie. *Études et résultats* 2022 ; 1226.
7. Santé publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
8. Scherlinger M, Lemogne C, Felten R, et al. Excess of post-acute sequelae of COVID-19 after the first wave of the pandemic. *Infect Dis Ther* 2022 ; 11 : 2279-85.
9. Pastorello A, Meyer L, Coste J, et al. Temporal changes in the risk of six-month post-covid symptoms: a national population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2024 ; kwae174.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 3 December 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>
11. Hardelin JP. Facteur « confondant » ou de confusion. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 381.