

## Veille scientifique n°4 : on vous dit tout - ou presque - sur la Covid-19

Dr. Joséphine Bertin<sup>1</sup>, Dr. Philippe Marrimpoeay<sup>2</sup>

Pôle de Recherche Clinique et Programmes Thérapeutiques LNA Santé

<sup>1</sup> [josephine.bertin@lna-sante.com](mailto:josephine.bertin@lna-sante.com)

<sup>2</sup> [philippe.marrimpoeay@lna-sante.com](mailto:philippe.marrimpoeay@lna-sante.com)

### Edito

Depuis la découverte, fin 2019, du virus SARS-CoV-2, la communauté scientifique s'active pour augmenter la connaissance du virus et de la maladie Covid-19 afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints. Les recherches sont pour le moment principalement concentrées sur la phase aiguë de la maladie avec un nombre d'études très faible sur la rééducation post-covid-19. Malgré tout, nous pouvons lire de plus en plus de publications centrées sur la description des séquelles dues à la Covid-19 à court et moyen terme. Les études réalisées sont majoritairement descriptives. Nous pouvons lire très peu d'études analytiques et encore moins d'études randomisées contrôlées.

Nous pouvons, cependant, saluer le travail remarquable de « Cochrane Rehabilitation » qui réalise une revue bibliographique mensuelle sur le sujet<sup>1-7</sup>. Dans leur revue, 70 articles concernent le post-aigu dont seulement une étude randomisée contrôlée et 17 études analytiques (études de cohorte, études cas-témoin, analyses transversales). De plus à peine 8 études (aigües et subaigües) sont des études analysant les bénéfices/risques d'une prise en charge de rééducation/réadaptation.

### Les séquelles post-Covid-19

La Covid-19 selon les patients peut durer plus ou moins longtemps et il est donc difficile de différencier les séquelles de la maladie, des symptômes dus à une Covid-19 persistante. De même, il est important de faire la distinction entre les séquelles dues à l'infection au SARS-CoV-2 et celles dues aux différentes procédures et traitements requis pour prendre en charge les patients atteints de la forme grave de la maladie.

Plusieurs articles décrivent la persistance de séquelles chez des patients atteints de Covid-19 y compris chez des patients avec des formes moins graves ou des patients jeunes<sup>8-10</sup>. En Italie, 143 patients ont été évalués en moyenne 60 jours après l'apparition du premier symptôme<sup>8</sup>. Tous étaient des patients hospitalisés avec une durée moyenne de séjour de 13.5 jours. 21 patients ont eu une ventilation non-invasive (15%) et 7 patients, une ventilation invasive (5%). Dans cette étude 12.6% des patients n'ont plus aucun symptôme, 32% ont encore 1 à 2 symptômes et 55% ont 3 symptômes ou plus. Les symptômes les plus fréquemment observés sont : fatigue (53.1%), dyspnée (43.4%), arthralgie (27.3%) et douleurs thoraciques (21.7%) (Figure 1). Plusieurs études viennent confirmer ces symptômes dont l'enquête internationale de Davis *et al.* qui porte sur 3762 personnes avec une Covid-19 suspectée ou confirmée. Cette étude encore en préprint représente la plus large cohorte étudiée. Même si cette étude comporte de nombreuses limites, elle permet de mettre en évidence des séquelles nombreuses et très hétérogènes affectant souvent plusieurs organes avec un impact fonctionnel et sur la qualité de vie allant de léger à grave<sup>10</sup>.

Des complications plus graves ont été signalées mais celle-ci sont moins fréquentes. Ces complications sont notamment :

- Cardiovasculaires : inflammation du myocarde, dysfonctionnement ventriculaire<sup>11,12</sup>
- Respiratoires : anomalies de la fonction pulmonaire<sup>13,14</sup>
- Rénales : lésion rénale aiguë<sup>15</sup>
- Dermatologiques : éruptions cutanées, alopecie<sup>16</sup>
- Neurologiques : dysfonctionnements olfactif et gustatif, dysrégulation du sommeil, altération de la cognition, troubles de la mémoire<sup>10,16-20</sup>
- Psychiatries : dépression, anxiété, troubles de l'humeur<sup>16-18</sup>

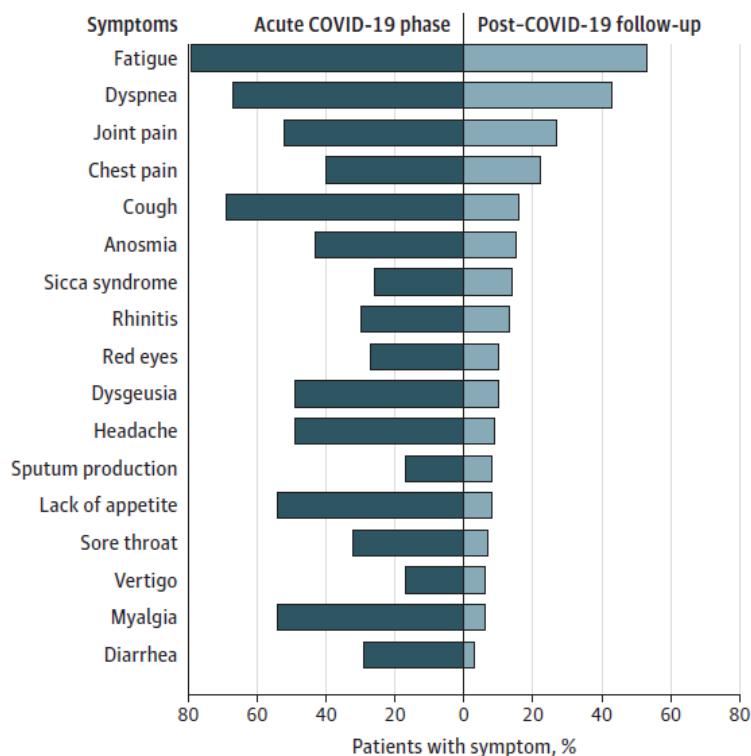


Figure 1 : La figure montre les patients présentant des symptômes liés à la COVID-19 pendant la phase aiguë de la maladie (à gauche) et au moment de la visite de suivi (à droite) en % d'après Carfi et al<sup>8</sup>.

L'ensemble des données portant sur les séquelles engendrées par la Covid-19 demande à être mieux étudié et ce sur plusieurs années afin d'avoir une bonne compréhension des conséquences fonctionnelles et psychiques et de pouvoir anticiper ces risques dans la prise en charge rééducative de ces patients. D'ailleurs, le CDC souligne deux études américaines actuellement en cours qui pourront répondre au moins en partie à ces interrogations. Le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) a démarré une étude sur 3 ans incluant 900 participants : « *A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity* »<sup>21</sup>. Cette étude réalisera un suivi tous les 6 mois des personnes ayant eu la Covid-19 et les cas-contact résidents dans le même lieu. La deuxième étude est réalisée par l'université de Californie et s'intitule « *Long-term Impact of Infection With Novel Coronavirus (COVID-19) (LIINC)* »<sup>22</sup>. Elle consiste en un suivi de 800 participants ayant eu un test positif à la Covid-19 tous les mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois pendant 2 ans. En France, ComPaRe, la communauté de patient pour la recherche a interrogé 600 patients souffrant d'un Covid-long sur les manifestations de leur maladie. De cette première phase, ils ont pu identifier 50 manifestations. Dans une seconde étape qui démarre, les chercheurs vont interroger un grand nombre de patient pour :

- Identifier précisément les différentes manifestations du "Covid long"

- Comprendre l'impact du "Covid long" sur la vie des patients (vie sociale, professionnelle, moral...)
- Utiliser ces informations pour développer et valider un outil utilisable à la fois en pratique clinique et en recherche<sup>23</sup>.

L'attente de ces résultats est forte mais ceux-ci mettront plusieurs années à être publiés. Face à cette carence de données, des parallèles sont réalisés avec les deux autres infections respiratoires à coronavirus, le SRAS et le MERS. Une récente méta-analyse permet d'avoir une vision globale de ce qui pourrait arriver avec la COVID-19 chez les patients ayant été hospitalisés en soins intensifs<sup>24</sup>.

## La prise en charge post-Covid-19

Les données traitant de la rééducation post-Covid-19 sont très faibles en raison du peu de recul que nous avons sur la pandémie. Néanmoins toutes les publications sont unanimes pour conclure qu'une prise en charge rééducative est nécessaire dès la phase aigüe<sup>25</sup>. Cette prise en charge implique une équipe interdisciplinaire et comporte une rééducation neuromusculaire, cardiaque, psychologique et de la déglutition. Cette rééducation doit être fortement surveillée et encadrée étant donné le peu de données que nous avons sur ce sujet afin de réagir rapidement en cas d'effets indésirables.

Lors de la phase aigüe, plusieurs études montrent l'intérêt d'une réadaptation neuromusculaire et respiratoire ainsi qu'un soutien psychologique chez les patients avec une Covid-19 modérée<sup>26-28</sup>. Chez les patients sévères mais stables, cette rééducation doit être adaptée et peut s'accompagner d'une rééducation de la déglutition<sup>29</sup>.

Lors de la phase subaigüe, chez les patients légers, des exercices en aérobic et un accompagnement psychologique sont recommandés pour progressivement restaurer les capacités motrices et favoriser le retour à une meilleure qualité de vie. Pour les patients atteints de forme grave cette prise en charge doit être adaptée selon les complications subies pendant la phase aigüe. Par ailleurs des exercices en aérobic, d'équilibre et de force ainsi que des exercices sur la respiration sont conseillés<sup>1,27,28,30-32</sup>.

Une étude rétrospective suisse parue en octobre a analysé l'effet d'une rééducation cardiopulmonaire chez 28 patients divisés en deux groupes : les patients ventilés mécaniquement (n=12) et les patients non ventilés (n=16)<sup>30</sup>. Le programme dure entre 2 à 4 semaines avec au total 25-30 séances de rééducation (5-6 jours par semaine). Celui-ci consiste à des exercices individuels de force et en aérobic. Par ailleurs deux fois par semaine (séance d'une heure), tous les patients participent à des séances d'éducation à la santé. Si le patient le souhaite, un soutien psychologique pouvait être proposé. Après avoir suivi ce programme de rééducation, une amélioration significative des fonctions motrices (+130m pour le TM6) et des émotions du patient (+40 points pour le thermomètre émotionnel) a été observée dans les deux groupes. Par ailleurs, l'équipe de Hermann n'observe pas de différence significative entre les deux groupes. Ces données restent cependant limitées du fait de la cohorte faible, de la période d'observation limitée, du manque d'un groupe contrôle et de la provenance des patients d'un unique centre.

Liu *et al.* ont publié la seule étude clinique randomisée contrôlée ouverte. 72 patients de 65 ans et plus ont été inclus soit dans le groupe contrôle soit dans le groupe interventionnel. Le programme de rééducation du groupe interventionnel correspond à 12 séances (2 par semaine pendant 6 semaines) de 10min. Ce programme comprend : des exercices pour les muscles respiratoires, des exercices d'expectoration et de respiration diaphragmatique, des exercices d'étirement et des exercices à domicile. Les résultats de cette étude sont détaillés dans le Tableau 1 et la Figure 2. En conclusion, cette étude démontre qu'une rééducation respiratoire de six semaines peut améliorer la fonction respiratoire, la qualité de vie et l'anxiété des patients âgés atteints de COVID-19, mais elle ne permet

pas d'améliorer de manière significative l'état dépressif et les activités de la vie quotidienne des personnes âgées. Malheureusement l'étude n'a pas permis de travailler sur une large population multicentrique. De plus l'étude est ouverte et il peut donc y avoir des biais dû à l'effet placebo, l'observateur ou l'expérimentateur.

Measures	Intervention group (n = 36)		Control group (n = 36)	
	Pre	Post	6 weeks ago	After 6 weeks
<b>Pulmonary Function Test</b>				
FEV1(L)	1.10 ± 0.08	1.44 ± 0.25*#	1.13 ± 0.14	1.26 ± 0.32
FVC(L)	1.79 ± 0.53	2.36 ± 0.49*#	1.77 ± 0.64	2.08 ± 0.37
FEV1/FVC%	60.48 ± 6.39	68.19 ± 6.05*#	60.44 ± 5.77	61.23 ± 6.43
TLCO %	60.3 ± 11.3	78.1 ± 12.3*#	60.7 ± 12.0	63.0 ± 13.4
<b>Exercise Capacity Test</b>				
6MWT, m	162.7 ± 72.0	212.3 ± 82.5*#	155.7 ± 82.1	157.2 ± 71.7
<b>ADL</b>				
FIM	109.2 ± 13	109.4 ± 11.1	109.3 ± 10.7	108.9 ± 10.1
<b>QoL (SF-36)</b>				
Physical health	52.4 ± 6.2	71.6 ± 7.6*#	53.2 ± 7.7	54.1 ± 7.5
Body role function	61.2 ± 6.6	75.9 ± 7.9*#	61.3 ± 7.2	62.0 ± 7.3
Physical pain	63.5 ± 7.4	78.3 ± 7.8*#	63.5 ± 8.1	62.9 ± 7.9
General health	61.8 ± 7.7	74.2 ± 7.9*#	61.8 ± 8.4	61.4 ± 6.9
Energy	60.6 ± 6.9	75.6 ± 7.1*#	60.5 ± 7.1	61.2 ± 6.3
Social function	59.4 ± 7.2	69.8 ± 6.4*#	59.5 ± 7.0	58.9 ± 6.6
Emotional role function	61.4 ± 6.9	75.7 ± 7.0*#	61.4 ± 7.3	60.8 ± 7.3
Mental health	61.5 ± 6.5	73.7 ± 7.6*#	61.6 ± 7.2	62.1 ± 7.6
<b>Anxiety and depression assessment</b>				
SAS score	56.3 ± 8.1	47.4 ± 6.3*#	55.8 ± 7.4	54.9 ± 7.3
SDS score	56.4 ± 7.9	54.5 ± 5.9	55.9 ± 7.3	55.8 ± 7.1

Tableau 1 : Comparaison des fonctions respiratoires, de la qualité de vie, de l'anxiété et de la dépression entre les deux groupes avant et après intervention d'après Liu et al<sup>31</sup>. \* compare le même groupe après intervention, p<0.05. # compare avec le groupe contrôle après intervention, p<0.05. FVC : capacité vitale obligatoire ; FEV1 : Volume expiratoire obligatoire dans 1 seconde ; DLCO : Capacité de diffusion au monoxyde de carbone ; 6MWT : Test de marche de 6min ; FIM : Mesure d'indépendance fonctionnelle.

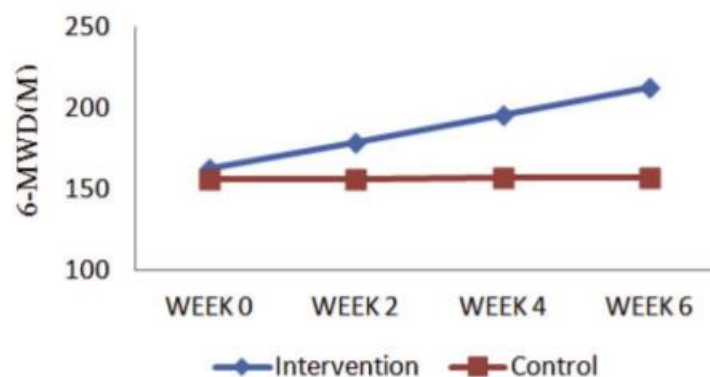


Figure 2 : Modification de la distance de marche de 6 minutes sur une période de 6 semaines pour l'ensemble de la cohorte de patients d'après Liu et al<sup>31</sup>.

Les résultats de Liu *et al.* semblent être partiellement confirmés par l'équipe de Zhao *et al.* dans leur article actuellement en préprint. Cette étude randomisée contrôlée prospective porte sur 60 patients (30 dans chaque groupe) entre 18 et 70 ans (moyenne d'âge 54 ans)<sup>32</sup>. Le groupe interventionnel suit un programme de rééducation pendant 14 jours réalisé par deux kinésithérapeutes spécialisés dans la rééducation respiratoire et supervisé par un médecin. Ce programme contient principalement des exercices musculaires du torse et des membres. Le programme a été bien supporté par les patients. Seulement quatre patients ont subi des effets indésirables modérés mais aucun n'a quitté l'étude. Dans les deux groupes nous avons une augmentation de l'autonomie des patients. Celle-ci est plus marquée dans le groupe interventionnel. En revanche nous n'avons pas de différence significative de la durée de séjour ou du MMT (Manual muscle testing).

Nous souhaitons aussi citer le travail de Haddad *et al.* soumis par l'équipe de l'Institut de Réadaptation de Romainville, étude rétrospective monocentrique portant sur 46 patients<sup>33</sup>. Leur travail n'est pas encore publié mais celui-ci permet de mettre en évidence qu'un premier traitement de renforcement musculaire adapté à la physiologie des personnes âgées semble nécessaire. En effet, Le test d'exercice physique sous-maximal est faisable et toléré chez les patients en phase subaigüe de la maladie. La plupart d'entre eux a présenté un déconditionnement global, associant principalement un déconditionnement périphérique mais aussi respiratoire et cardiovasculaire.

Enfin l'équipe de Brugliera *et al.* a travaillé sur la prise en charge nutritionnelle après avoir remarqué que plus de 90% des patients accueillis dans leur centre de rééducation à Milan présentaient différents degrés de dysphagie, avec la nécessité d'une modification de la consistance du régime alimentaire ou d'une alimentation nasogastrique<sup>34</sup>. Caccialanza et al. ont aussi observé que presque tous les patients présents au moment de l'hospitalisation présentaient un état inflammatoire grave et une anorexie, ce qui a entraîné une forte réduction de la consommation alimentaire<sup>35</sup>. Par ailleurs, il a déjà été démontré que la malnutrition retarde la guérison et augmente les temps d'hospitalisation. A partir de ces données, le service de rééducation de l'institut scientifique San Raffaele en collaboration avec le service diététique a créé un protocole de suivi nutritionnel interdisciplinaire qui se décline en trois étapes :

1. Evaluation nutritionnelle et dépistage de la malnutrition
2. Cadrer le traitement nutritionnel
3. Suivi continu

## Conclusion

Ce travail de bibliographie nous permet de conclure que, malheureusement pour les patients atteints de la Covid-19, l'évolution sans soins dans la période post aigue n'amène pas à une guérison automatique. Il existe un vrai besoin de réhabilitation, et ce, d'autant que la personne a présenté une forme ayant entraîné une hospitalisation. Nous venons d'aborder les différents objectifs de soins personnalisés que peut revêtir cette prise en charge ; ceci nous amène à réaffirmer que ce que nous appelons chez LNA Santé « Culture R » ne se limite pas aux actes de réadaptation isolés mais intègre une vision holistique de la personne dans sa dimension bio-socio-psycho-comportementale laissant la place à toutes les composantes du soin.

## Bibliographie

1. Ceravolo, M. G. *et al.* Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* **56**, 642–651 (2020).
2. Negrini, F. *et al.* Rehabilitation and COVID-19: a rapid living systematic review 2020 by Cochrane Rehabilitation Field. Update as of October 31st, 2020. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* (2020) doi:10.23736/S1973-9087.20.06723-4.

3. Negrini, F. *et al.* Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. Update as of July 31st, 2020. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* **56**, 652–657 (2020).
4. Andrenelli, E. *et al.* Rehabilitation and COVID-19: a rapid living systematic review 2020 by Cochrane Rehabilitation Field. Update as of September 30th, 2020. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* (2020) doi:10.23736/S1973-9087.20.06672-1.
5. Andrenelli, E. *et al.* Systematic rapid living review on rehabilitation needs due to COVID-19: update to May 31st, 2020. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* **56**, 508–514 (2020).
6. De Sire, A. *et al.* Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. Update as of August 31st, 2020. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* (2020) doi:10.23736/S1973-9087.20.06614-9.
7. REH-COVER - Interactive living evidence. *Cochrane Rehabilitation* <https://rehabilitation.cochrane.org/covid-19/reh-cover-interactive-living-evidence>.
8. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* **324**, 603–605 (2020).
9. Godlee, F. Living with covid-19. *BMJ* **370**, m3392 (2020).
10. Davis, H. E. *et al.* Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *medRxiv* 2020.12.24.20248802 (2020) doi:10.1101/2020.12.24.20248802.
11. Sardari, A., Tabarsi, P., Borhany, H., Mohiaddin, R. & Houshmand, G. Myocarditis detected after COVID-19 recovery. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **22**, 131–132 (2021).
12. Puntmann, V. O. *et al.* Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* **5**, 1265–1273 (2020).
13. Zhao, Y.-M. *et al.* Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* **25**, 100463 (2020).
14. Huang, Y. *et al.* Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* **21**, 163 (2020).
15. Peleg, Y. *et al.* Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int. Rep.* **5**, 940–945 (2020).
16. Lambert, N. & Survivor Corps. COVID-19 “Long Hauler” Symptoms Survey Report. <https://dig.abcclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptom-study-doc.pdf> (2020).
17. Banda, J. M., Singh, G. V., Alser, O. & Prieto-Alhambra, D. Long-term patient-reported symptoms of COVID-19: an analysis of social media data. *medRxiv* 2020.07.29.20164418 (2020) doi:10.1101/2020.07.29.20164418.
18. Halpin, S. J. *et al.* Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* **93**, 1013–1022 (2021).
19. Otte, M. S., Klussmann, J. P. & Luers, J. C. Persisting olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. *J. Infect.* **81**, e58 (2020).
20. Paderno, A. *et al.* Olfactory and Gustatory Outcomes in COVID-19: A Prospective Evaluation in Nonhospitalized Subjects. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **163**, 1144–1149 (2020).
21. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). *A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04411147> (2020).
22. University of California, San Francisco. *Long-term Impact of Infection With Novel Coronavirus (LIINC): An Observational Study*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04362150> (2020).
23. Etude sur les symptômes du Covid long. <https://compare.aphp.fr/actualites/181-etude-sur-les-symptomes-du-covid-long.html>.
24. Ahmed, H. *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.* **52**, jrm00063 (2020).

25. Agostini, F. *et al.* Rehabilitation setting during and after Covid-19: An overview on recommendations. *J. Rehabil. Med.* **53**, jrm00141 (2021).
26. Johnson Joshua K, Lapin Brittany, Green Karen, & Stilphen Mary. Frequency of Physical Therapist Intervention Is Associated With Mobility Status and Disposition at Hospital Discharge for Patients With COVID-19. *Phys. Ther.* (2020) doi:10.1093/ptj/pzaa181.
27. Zha, L. *et al.* Modified rehabilitation exercises for mild cases of COVID-19. *Ann. Palliat. Med.* **9**, 3100–3106 (2020).
28. Zhao, H.-M., Xie, Y.-X., Wang, C., & Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin. Med. J. (Engl.)* **133**, 1595–1602 (2020).
29. Lima Máira Santilli de, Sassi Fernanda Chiarion, Medeiros Gisele Chagas de, Ritto Ana Paula, & Andrade Claudia Regina Furquim de. Functional development of swallowing in ICU patients with COVID-19. *CoDAS* (2020) doi:10.1590/2317-1782/20192020222.
30. Hermann Matthias *et al.* Feasibility and Efficacy of Cardiopulmonary Rehabilitation After COVID-19. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* (2020) doi:10.1097/PHM.0000000000001549.
31. Liu Kai *et al.* Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement. Ther. Clin. Pract.* (2020) doi:10.1016/j.ctcp.2020.101166.
32. Zhao, Z. *et al.* A Randomized Controlled Study of Muscle Training Exercise Based Pulmonary Rehabilitation on Activity of Daily Living in Patients with Coronavirus Disease 2019. (2020) doi:10.21203/rs.3.rs-37925/v1.
33. Haddad, R. *et al.* Submaximal Exercise Testing In SARS-CoV-2 Survivors: Feasibility, Tolerance And Specificities Of Adaptation To Exercise. *Submiss.*
34. Brugliera Luigia *et al.* Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur. J. Clin. Nutr.* (2020) doi:10.1038/s41430-020-0664-x.
35. Caccialanza, R. *et al.* Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* **74**, 110835 (2020).