

**Avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires
(COVARIS)
du 7 novembre 2023
sur le SYNDROME POST-COVID,
ses ENJEUX MEDICAUX, SOCIAUX et ECONOMIQUES
et les PERSPECTIVES d'AMELIORATION de sa PRISE EN CHARGE**

Membres du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires associés à cet avis :

Brigitte AUTRAN, Présidente, Immunologiste
Fabrice CARRAT, Epidémiologiste
Yvanie CAILLE, Association de patients
Simon CAUCHEMEZ, Modélisateur
Julie CONTENTI, Urgentiste
Annabel DESGREES du LOU, Démographe
Didier FONTENILLE, Entomologiste
Patrick GIRAUDOUX, Eco-épidémiologiste,
Mélania HEARD, Politiste en santé
Xavier de LAMBALLERIE, Virologue
Thierry LEFRANCOIS, Vétérinaire,
Roger LE GRAND, Vaccins,
Xavier LESCURE, Infectiologue
Bruno LINA, Virologue
Véronique LOYER, Représentante des citoyens
Denis MALVY, Infectiologue
Céline OFFERLE, Association de patients
Olivier SAINT-LARY, Généraliste
Rémy SLAMA, Epidémiologiste

Cette note a été co-pilotée par Xavier LESCURE et Yvanie CAILLE, avec le soutien rédactionnel de Léa Druet-Faivre, et avec le groupe de travail composé de Fabrice Carat, Julie Contenti, Mélania Heard, Denis Malvy, Olivier Saint-Lary.

Cet avis a été transmis aux autorités nationales le 7 novembre 2023

Comme les autres avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires, cet avis a vocation à être rendu public.

Saisine

Cet avis entre dans le cadre des réponses différées du COVARS à sa saisine sur la Covid-19 adressée par M. F Braun, Ministre de la Santé et de la Prévention (de 2022 à 2023) et par Mme S. Retailleau, Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, ainsi qu'avec l'accord de M. A Rousseau, actuel Ministre de la Santé et de la Prévention. Il s'inscrit en effet dans le cadre de la gestion de « l'après Covid ».



Les Ministres

Paris, le 29 Septembre 22

Madame la Présidente,

Nous souhaitons saisir le COVARS sur les sujets suivants.

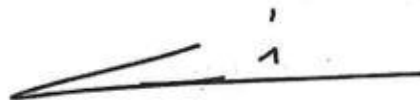
1. COVID

Depuis quelques semaines, l'incidence des infections augmente dans notre pays, surtout chez les enfants d'âge scolaire et pour le moment sans incidence notable sur les capacités hospitalières conventionnelles ou de réanimation. Nous souhaiterions avoir de votre part une appréciation de l'épidémiologie actuelle du virus en France et en Europe et les hypothèses concernant cette possible 8^{ème} vague de l'épidémie, et son évolution au cours des prochains mois. La question se pose d'une « normalisation » de la gestion de la maladie, comme ont commencé à le faire de nombreux pays voisins.

L'épidémie est actuellement caractérisée par une circulation quasi exclusive de BA.5 dans notre pays. Qu'en est-il de l'émergence de nouveaux variants, de leur virulence en termes de contagiosité, transmissibilité et gravité des symptômes, en France et dans le Monde ?



Francois BRAUN



Sylvie RETAILLEAU

Le présent Avis a été rédigé grâce à l'appui d'une série d'auditions des acteurs et professionnels suivants, que le COVARS remercie.

- **Santé Publique France (SPF)** : Dr Nathalie BELTZER, Responsable d'unité, et Pr Joël COSTE, Chargé de projet expertise
- **La Haute Autorité de Santé (HAS)** : Pr Lionel COLLET, Président, Dr Pierre GABACH, Chef du service des recommandations de bonnes pratiques et Pr Anne-Claude CREMIEUX, Présidente de la Commission technique des vaccinations (CTV)
- **L'ANRS|MIE, Action Coordonnée Post-COVID** avec ses co-pilotes: Dr Olivier Robineau, médecin infectiologue de l'Institut Pierre-Louis Epidémiologie et Santé Publique (IPLESP), et Pr Marc Bardou, Hépatologue et responsable du Centre d'Investigation Clinique au CHU de Dijon
- **La « Task Force COVID-long »** : Dr Dominique MARTIN, Médecin Conseil National à la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), Karine LECAMUS-ALLART, Directrice de mission à la CNAM, Mme Catherine GRENIER, Directrice des Assurés à la CNAM, Dr Julien CARRICABURU, DGOS/DIRECTION/DIR, Mme Laure POIRAT, DGOS/SOUS-DIR REGULATION OFFRE SOINS/R4, M. Pierre BUTTET, DGS/SP/SP5, Dr. Alain BRUNOT DGS/SP/SP5
- **Le Comité d'appui scientifique Post-COVID** : Dr Éric Drahi, Président
- **Le Dispositif d'Appui à la Coordination** de Lorraine (DAC 54): Dr Éliane ABRAHAM, Responsable de proximité antenne Métropole, Grand Nancy "DAC 54 – Antenne RGC"
- La cellule post-Covid de **l'ARS d'Occitanie** : Mme Claire BEUREC, Chargée de projets, Dr Jérôme LARCHÉ, Référent Post-COVID
- La **Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)** : Pr Claire ANDREJAK, Vice-Présidente et secrétaire Scientifique
- La **Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)** : Dr Bernard CASTAN, Président, Pr Michel CARLES, Infectiologue, Dr Olivier ROBINEAU, Infectiologue
- La **Société Nationale de Médecine Interne (SNFMI)** : Pr Brigitte RANQUE
- **Le Collège de la Médecine Générale (CMG)** : Pr Serge GILBERG, Professeur émérite, Département de Médecine Générale, Université Paris-Cité
- La **Société Française de Santé au Travail (SFST)** : Pr GEHANNO
- **Les associations de patients** : **AprèsJ20 Covid-Long** : Pauline OUSTRIC, Présidente et cofondatrice, Faustine HÉLIÉ, Cofondatrice; **Millions Missing France** : Chantal SOMM, **Covid long pédiatrique** : Andrea Christina MAS
- **Les médecins** :
 - **Médecine générale** : Dr Romain LUTAUD, Chef de clinique des universités en médecine générale & anthropologue de santé, Dr Xavier GOCKO, membre du bureau du Conseil National des Généralistes Enseignants (CNGE), Dr Pauline JEANMOUGIN, Médecin généraliste, Maître de conférences de médecine générale à la faculté de médecine de Nantes
 - **Pédiatrie**: Pr Pierre GRESENS, hôpital Robert Debré, APHP, et chercheur en **neurosciences**, Université Paris-Cité, Inserm, Dr Aurélie MORAND, Praticien Hospitalier, APHM
 - **Physiologie, explorations et rééducation fonctionnelles**: Dr David HUPIN, CHU Saint-Etienne
 - **Psychiatries** : Pr Cédric LEMOGNE, Hôtel-Dieu, APHP, Université Paris-Cité, Dr Françoise LINARD, hôpital Tenon, APHP, Dr Thierry JACQUEMIN, Paris
 - **Médecine Interne**: Pr Matthieu MAHEVAS, hôpital Henri Mondor, APHP, Université Paris-Est Créteil
 - **Biophysique et médecine nucléaire**: Pr Eric GUEDJ, APHM, Université Aix-Marseille, CNRS, Ecole Centrale Marseille

- Le **Directeur scientifique Covid long pour le Canada**: Pr Simon DECARY, médecine physique et réadaptation fonctionnelle, université de Sherbrooke, Canada
- **Immunologiste**: Alain TRAUTMANN, Directeur de Recherche émérite, Institut Cochin, Paris
- **Economiste**: Pr Florence JUSOT, Professeur en sciences économiques, Université Paris-Dauphine

AVANT-PROPOS

La pandémie de Covid-19 a eu des effets majeurs sur la santé humaine et des répercussions psycho-socio-économiques importantes. Si la phase d'urgence pandémique est officiellement terminée, ses effets continuent de se faire sentir sur la santé publique. L'excédent de mortalité globale n'a pas diminué depuis 2020 (+7,8% en 2020, +6,9% en 2021 et +8,7% en 2022)¹ et doit être analysé avec précaution en intégrant l'impact des reports de soins, la baisse des dépistages mais aussi potentiellement l'impact de l'infection aiguë de SARS-CoV-2 sur la genèse et l'aggravation des comorbidités classiques, métaboliques² et vasculaires³ notamment. Au sortir d'une épidémie, il faut aussi et encore s'intéresser à la question des séquelles chez les « survivants » à l'infection, à ces symptômes persistants, à ces formes chroniques de l'infection qu'on intègre classiquement dans les **syndromes post-infectieux appelés pour la Covid-19 le Covid-long ou le syndrome post-Covid (SPC)**.

Les Syndromes post-infectieux (SPI) sont une réalité organique, bien qu'imparfaitement comprise. Cette notion de *Post-Acute Infection Syndromes*⁴ est connue de longue date et observée plus fréquemment avec certains pathogènes spécifiques tels que les virus Ebola⁵, SARS-CoV-1⁶, EBV⁷, Chikungunya⁸ ou encore West-Nile⁹ et aussi, depuis plus de 3 ans, avec le SARS-CoV-2. Ce dernier pénètre dans les cellules humaines en interagissant avec son récepteur à la surface des cellules : l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2. La diversité des symptômes aigus de la Covid-19 illustre bien ce « tropisme multi-systémique » impliquant à la fois les cellules épithéliales de la cavité nasale, du poumon, du tractus gastro-intestinal et de l'œil, ainsi que les cellules tapissant les capillaires du système nerveux central, du cœur, du pancréas et des surrénales. Cette invasion diffuse en fait en théorie un candidat « idéal » pour déclencher des perturbations du système immunitaire et neuroendocrine et générer un syndrome post-infectieux.

Les SPI constituent une entité physique variée, déclenchée par un micro-organisme ayant une présentation chronique, souvent fluctuante au cours du temps, pouvant relever d'une dérégulation du système immunitaire et mettre plusieurs mois, voire années, à rentrer dans l'ordre. Certains patients gardent parfois des séquelles définitives. Même s'il reste une part d'incertitude et de doute sur les mécanismes précis du SPC, depuis presque 4 ans, s'est accumulée une masse de connaissances sur la possibilité pour SARS-CoV-2 d'induire des troubles persistants passant par plusieurs hypothèses dont les principales sont : la **persistance virale sanctuarisée, une inflammation chronique, une dérégulation immunitaire, une atteinte du système nerveux central, un déséquilibre de la flore intestinale, une atteinte micro vasculaire ou encore une modification du métabolisme énergétique**.

On peut rappeler que la pandémie « grippale russe » de 1890 fut en réalité la première pandémie à coronavirus documentée sur le plan virologique (impliquant, *a posteriori* bien sûr, le coronavirus OC-43 qui fait maintenant partie du cortège des agents d'infections virales banales hivernales). Elle avait montré dès le début des atypies par rapport à la grippe dans la présentation clinique initiale (peu d'enfants touchés, des formes digestives fréquentes, des pertes de goût et/ou de l'odorat, etc.) mais aussi une fréquence inhabituelle de formes prolongées (fatigabilité, épuisement, dépression, etc.)¹⁰. Au décours de cette pandémie, la presse outre-Manche parlait « d'une nation de convalescents incapables de retourner au travail ». Même en période d'après-guerre, la pandémie grippale espagnole (vraie grippe)

¹ Blanplain N. (2023) 53 800 décès de plus qu'attendus en 2022 : une surmortalité plus élevée qu'en 2020 et 2021.; <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7628176>

² Xie Y., Al-Aly, Z. (2022) Lancet Diabetes Endocrinol, 10(5):311-321

³ Knight et al (2022) Circulation, 146(12):892-906 ; Xie et al (2022), Nat Med 28 (3):583-590

⁴ J. Choutka et al (2022). Nat Med 28(5):911–923

⁵ Den Boon et al (2019) Emerg Infect Dis 25, 249–255

⁶ Lam et al (2009). Archives of Internal Medicine 169, 2142–2147

⁷ -Katz B.Z.et al (2009), Pediatrics 124(1):189-193

⁸ -Moss-Morris et al (2011), Psychol. Med, 41(5):1099-1107

⁹ Srivastava et al (2020) Front. Immunol, Vol 11

¹⁰ Murray et al (2014). PLoS One 9, e102953

¹⁰ Rozen, T. D. (2020). Cephalalgia, 40(13):1406–1409

n'avait pas généré de problèmes aussi fréquents de convalescence difficile et prolongée. Nous le savons maintenant, les coronavirus peuvent engendrer des SPI.

Le SPC a touché une proportion importante mais variable selon les études (environ 10%) des personnes infectées et semble encore impacter au quotidien plusieurs centaines de milliers de personnes en France¹¹. Cela a des **conséquences sur des trajectoires individuelles et familiales mais aussi des répercussions sociales et économiques**¹². Les conséquences en termes de **décrochage scolaire, perte de productivité, arrêt maladie prolongé, adaptation au travail, perte de travail, démission** sont réelles. A l'échelle internationale, une prise de conscience sur la gravité et les conséquences de la maladie a été amorcée deux ans après le début de la pandémie. En juin 2022, les ministres de la Santé du G7 se sont réunis pour aborder le sujet et améliorer la coordination de la recherche dans le domaine¹³. En octobre 2022, le Président de l'OMS a demandé une action immédiate pour prendre en charge ce problème qu'il a qualifié de « dévastateur »¹⁴. Le 9 mars 2023, un workshop a été organisé par le Parlement Européen pour insister sur l'importance de la prise en charge des personnes souffrant de troubles persistants du COVID¹⁵.

En pratique, en France, en 2023, malgré l'extraordinaire investissement des soignants pendant la crise aigue de Covid-19, mais aussi de l'Etat, la prise en charge des personnes souffrant de SPC reste à améliorer. Les diverses auditions menées par le COVARS ont montré que la prise en charge des patients est à ce jour insatisfaisante, avec un **parcours de soins chaotique** dont la **déclinaison territoriale est hétérogène**, une **formation/information des professionnels de santé incomplète sur le sujet** et enfin une **crise de confiance** de certains patients vis-à-vis des professionnels de santé. En effet, les patients ressentent souvent une **stigmatisation** de leurs symptômes qui leur semble délétère dans la prise en soins et le rétablissement de leurs troubles. Le SPC illustre la complexité voire la difficulté à s'emparer efficacement de la question des SPI qui représentent encore, en France, une entité relativement négligée.

Le SPC nécessite une **reconnaissance médicale et sociale**. Sa prise en charge doit être globale et devrait reposer sur un **triptyque** qu'il est essentiel de rendre fonctionnel de façon homogène sur tout le territoire. Ce triptyque doit être composé d'un **versant clinique** (généraliste, interniste, infectiologue etc.), d'un **versant physique** (explorateur / rééducateur fonctionnel / kinésithérapeute / ergothérapeute) et d'un **versant psychologique** (psychologue / neuropsychologue / psychiatre). Il est fondamental dans toutes les étapes de la prise en charge ; diagnostic, traitement, accompagnement et suivi. En fonction de la sévérité et du retentissement des symptômes au quotidien, il faut souvent y associer une **prise en charge sociale** intégrant le plus souvent la **médecine du travail** ou la **médecine scolaire** impliquant une **adaptation temporaire de l'environnement** et la possibilité d'un accès au titre de l'affection longue durée. Chez l'enfant, il est très important de **sensibiliser aussi le corps enseignant** pour améliorer la détection.

Dans le contexte actuel de pénurie de docteurs notamment de médecins généralistes dans certaines régions, il nous paraît essentiel d'aider ces professionnels placés au cœur de la prise en charge en maintenant et renforçant les structures permettant cette **approche globale et multidisciplinaire** qui pourra prendre en charge les patients souffrant de SPC mais aussi d'autres SPI. Ces centres doivent intégrer une filière pédiatrique. Ils représentent des avantages à plus d'un titre : (1) un gain de temps pour les médecins de premier recours, (2) un aiguillage approprié et précoce, (3) une prise en charge homogène et uniforme sur le territoire, (4) une démarche équitable car le soutien psychologique y est intégré et non à la charge des malades.

¹¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/l-affection-post-covid-19-appelée-aussi-covid-long-en-france.-point-au-21-juillet-2022> / ; Coste et al (2023), Infect Dis Now., 53(1):104631; <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.10.003>

¹² Ayoubkhani, D. (2021) United Kingdom Office for National Statistics (ONS)., accessible ici: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/4june2021>

¹³ Hudson R., (09/06/2022), accessible ici: <https://sciencebusiness.net/news/g7-science-ministers-agenda-long-covid-carbon-capture-and-research-values>

¹⁴ Gregory A (12/10/2022), accessible ici: <https://www.theguardian.com/society/2022/oct/12/long-covid-who-tedros-adhanom-ghebreyesus>

¹⁵ [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2023/740077/IPOL_STU\(2023\)740077_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2023/740077/IPOL_STU(2023)740077_EN.pdf)

Devant une nouvelle maladie, d'autant plus quand elle survient dans un contexte aussi brutal que celui d'une épidémie, les questions de l'élaboration du savoir et de la construction d'une relation patient-soignant sont des enjeux importants. Particulièrement dans une entité aussi complexe que le SPC, les notions de co-construction de la connaissance, de relation de confiance réciproque et équilibrée, de prise de décision partagée sont fondamentales pour la construction d'une **alliance thérapeutique** qui aura un impact bénéfique sur la trajectoire des patients permettant un espoir de rétablissement. La place des **patients experts** est centrale dans cette démarche.

Les SPI devront à l'avenir être intégrés dans la **prise de décision et la gestion de crise**, notamment pour leur prévention par la **vaccination** - représentant un argument supplémentaire des campagnes vaccinales - et par le **traitement précoce** de l'infection aiguë – dont la nécessité doit être renforcée pour les personnes à risque de formes graves , soulignant l'importance de protéger les plus fragiles en période de forte circulation virale.

RESUME EXECUTIF

Au terme d'auditions organisées avec des professionnels de santé, des associations de patients, des agences de santé publique et de recherche, et des autorités sanitaires, le COVARS rend cet avis avec la conviction que la question du syndrome post-Covid (SPC) doit être abordée sous l'angle plus général des syndromes post-infectieux (SPI), qui peuvent survenir à la suite d'une infection par divers micro-organismes, et sont plus fréquemment liés à des pathogènes spécifiques. Ce parallèle entre SPC et SPI a conduit le COVARS à émettre une série de recommandations, à l'attention des décideurs, des administrations centrales et de l'Assurance Maladie et à l'attention des chercheurs (*Partie 1*).

Bientôt quatre ans après le début de la pandémie et l'apparition des premiers cas de SPC, les connaissances scientifiques ont beaucoup progressé sur cette affection malgré des questions persistantes concernant la définition du SPC pour les experts internationaux, ses mécanismes, son diagnostic et son traitement (*Partie II.A*). La littérature est à lire avec précaution: il existe une hétérogénéité dans l'estimation de la prévalence, en plus des biais de sélection et de la subjectivité du diagnostic auxquels les études épidémiologiques se heurtent (*Partie II.B.1*). En France, sur la base des données de SPF corroborée par l'estimation de la HAS, la perception des médecins généralistes, et des médecins du travail, le COVARS estime que le nombre des patients encore aujourd'hui invalidés dans leur quotidien par un SPC se situerait autour de plusieurs centaines de milliers de personnes (*Partie II.B.2*), en prenant en compte la diminution du risque de SPC et de l'incidence du SPC avec les variants les plus récents et la progression de l'immunité populationnelle acquise après infections et vaccination (*Partie II.B.3*). Toutefois, au-delà des estimations globales, il convient d'être particulièrement attentif aux populations à risque de SPC ainsi qu'aux populations chez lesquelles cette affection est sous-détectée, à savoir les enfants et adolescents, les personnes âgées et les personnes atteintes de comorbidités (*Partie II.B.4*).

La littérature portant sur la présentation clinique du SPC fait état de plus de 200 symptômes généralement multi-systémiques, fluctuants au cours du temps et de sévérité variable, le caractère fluctuant au cours du temps étant assez caractéristique des SPI (*Partie II.C.1*). Ces symptômes ont généralement un impact sur le fonctionnement quotidien, et si la majorité des patients (91%) voient leur état de santé s'améliorer très lentement au fil des mois et années, ils ont toutefois des rechutes hebdomadaires fréquentes et invalidantes, même 18 mois après l'infection (*Partie II.C.2*). Il est apparu au COVARS qu'il existait un amalgame fréquent entre le SPC et les troubles somatoformes alors que les définitions et les présentations cliniques diffèrent sensiblement (*Partie II.C.3*). Cet amalgame conduit en pratique à une incompréhension de la part des patients et exacerbe souvent le retentissement psychologique lié à la difficulté de vivre avec une maladie persistante, fluctuante et peu reconnue (*Partie II.D*). Aujourd'hui encore, l'imputabilité des symptômes au SPC peut être rendue difficile par l'absence de critères établis (*Partie II.E*), ce qui, en retour, rend difficile la mise en place d'une alliance thérapeutique efficace (*Partie II.F*).

Dans une troisième partie, cet avis dresse un **état des lieux de l'offre de soins**, plus de 3 ans après l'apparition des premiers cas de SPC, en confrontant la réponse institutionnelle de la France, structurée en trois niveaux (*Partie III.A*) avec la réalité du terrain, qui se caractérise par un manque de lisibilité de l'offre, une grande hétérogénéité géographique, un niveau de connaissances des professionnels de santé souvent insuffisant, et une tendance à la psychiatrisation des symptômes, dans un contexte général de pénurie médicale (*Partie III.B*). Ces difficultés de prise en charge doivent amener l'Etat français à entamer une réflexion sur l'offre de soins optimale qu'il conviendrait d'implémenter : une prise en charge holistique mettant le médecin généraliste au centre du dispositif et intégrant les structurations existantes qui apportent les compétences de cliniciens, d'explorateurs et rééducateurs fonctionnels ou kinésithérapeutes et de psychologues ou psychiatres (*Partie III.C*). Après une analyse des prises en charge du SPC plus satisfaisantes développées dans les pays voisins et anglo-saxons, un renforcement et une restructuration de l'offre de

soin est, pour le COVARS, d'autant plus essentielle que l'analyse de l'impact du SPC sur la vie des patients montre clairement ses retentissements multiformes sur la vie quotidienne : difficultés financières, familiales, professionnelles, et difficultés d'accès à une protection sociale efficace (**Partie IV.A**). Au-delà de ces impacts d'ordre individuel, c'est toute la société qui doit supporter le fardeau du SPC à travers son impact notable - bien que malheureusement peu documenté en France - sur l'économie (**Partie IV.B**).

Table des matières

I. Les recommandations du Covars	11
II. Le syndrome post-Covid, une entité protéiforme à la définition évolutive et non-encore consensuelle : état des connaissances scientifiques	16
A. Diverses notions co-existantes et évolutives et absence de définition consensuelle internationale	16
B. Une estimation de la prévalence complexe.....	17
1) Données internationales.....	17
2) Données françaises	18
3) Un « effet période » lié au variant circulant et à l'évolution de l'immunité populationnelle	19
4) Les Facteurs de risque du SPC.....	20
C. Présentation clinique : Symptomatologie, signes cliniques et paracliniques	21
1) Symptomatologie : une entité protéiforme, polymorphe et poly-symptomatique fluctuante.....	21
2) Evolution des symptômes au cours du temps	24
3) Impact Psychologique du SPC : distinguer le syndrome post-infectieux des troubles somatoformes	24
D. Etat des lieux des connaissances à date sur les mécanismes physiopathologiques.....	25
E. Difficultés diagnostiques : l'absence de critères établis	28
F. Pistes thérapeutiques préventives et curatives.....	29
G- Travaux de recherche en cours	31
III. Etat des lieux opérationnel de l'offre de soins du SPC	32
A. En France, une réponse institutionnelle multi-échelle à trois niveaux	32
B. La réalité du terrain	33
1) Une offre de soin trop peu organisée et encore trop hétérogène sur le territoire national	33
2) Une information non optimale des professionnels de santé sur les structures de prise en charge et sur la pathologie, et une absence de mise en réseau	33
3) Conséquences pratiques d'une offre de soins non optimale et d'une tendance à la « stigmatisation ».....	34
C. Décalage entre l'efficacité du système français et celle d'autres pays Européens : « Benchmarking » international : exemples de pratiques à l'étranger	35
D. L'importance d'une prise en charge holistique et coordonnée i	38
IV. Impact social et fardeau économique du SPC	41
A. Impact social du SPC : retentissement sur la vie quotidienne et professionnelle des patients	41
1) Retentissement sur la vie quotidienne et professionnelle des patients	41
2) Reconnaissance et protection sociales du SPC	43
B. Impact économique du SPC : le SPC, un enjeu majeur pour les économies fondées sur la division du travail .	45
ANNEXES – LIENS UTILES	47

I. Les recommandations du Covars

Si, sur des critères sanitaires globaux, la France est un des pays qui a le mieux résisté lors des premières années de la pandémie de Covid-19¹⁶ grâce à l'extraordinaire investissement des soignants, de l'Etat, et à l'intelligence collective des Français, elle n'a pas suffisamment pris la mesure de la réalité du syndrome post-Covid (SPC). Même plus de 3 ans après le début de l'épidémie, il est indispensable que les décideurs politiques, les autorités sanitaires et les soignants prennent conscience de ce problème car plusieurs centaines de milliers de personnes souffrent encore de SPC dans leur quotidien en France. De plus les risques d'émergences épidémiques et pandémiques augmentant sous l'impact des bouleversements climatiques, démographiques et technologiques¹⁷, il est important de tirer les leçons de la pandémie et de reconsidérer par le biais du SPC la question plus générale des SPI, quel qu'en soit l'agent microbien déclenchant, de prendre conscience de l'impact des SPI sur le plan sanitaire, social et économique et d'investir la question à l'échelle individuelle et collective.

Le COVARs émet des recommandations générales avec leurs déclinaisons opérationnelles :

1. Fournir un cadre de vigilance et de reconnaissance à l'égard du syndrome post-Covid et plus globalement des syndromes post-infectieux : « Intégrer, Protéger, Financer, Inclure les enfants »

- Intégrer les séquelles post-infectieuses dans la gestion des épidémies en général, et du Covid-19 en particulier

Les leçons de la pandémie de Covid-19 doivent être intégrées dans les plans de prévention et de préparation aux futures pandémies. Les leçons du SPC doivent faire partie de ce bilan. Alors que le risque d'émergences épidémiques futures s'accroît, il est crucial que le paradigme de décision politique face aux épidémies intègre, dès la gestion de la phase aiguë, le risque à moyen et long terme des SPI et des séquelles chroniques. Cela passe par l'intégration du principe de précaution dans l'élaboration du plan interministériel de préparation aux pandémies, et par un plaidoyer français au niveau européen pour une meilleure intégration du SPC dans le cadre du fardeau de la pandémie.

- Mieux protéger les patients qui souffrent de SPC

Les patients atteints de SPC, comme souvent les patients souffrant de SPI, font face à des parcours de soins trop complexes et trop souvent erratiques. Pour mieux les prendre en charge dès demain, il est nécessaire de mettre en place rapidement:

- Un plan de communication clair, rassurant, rationnel et fondé sur la science, amenant les soignants, les patients et le grand public à prendre conscience du SPC en tant que menace post-infectieuse réelle, qui peut être prévenue en évitant les infections et qui doit rencontrer une prise en charge adaptée
- Un pilotage coordonné incluant la CNAM, la DGOS & les ARS chargées de l'instruction du dossier et veiller à la bonne administration de la question et de la mise en œuvre effective des actions prioritaires
- Un suivi opérationnel confié à une structure tierce et transparente.

- Mettre en place un plan financé pluriannuel dédié aux syndromes post-infectieux

Ce plan, adossé à un financement propre et pérenne, devra comporter notamment **les capacités de détection et de diagnostic fin, la prise en charge holistique, la protection sociale, la formation et la recherche**. En effet, quel que

¹⁶ Bollyky, T. J. et al (2022). The Lancet 399(10334):1489–1512

¹⁷ Carlson, C.J. et al (2022) Nature, 607(7919) : 555–562

soit l'agent pathogène déclencheur et le contexte, les SPI sont encore mal reconnus et mal pris en charge dans notre pays. Tirer les leçons politiques de la Covid-19, c'est aussi s'appuyer sur ce que nous apprend le SPC et mettre en place un plan ambitieux concernant les syndromes post-infectieux.

- **Mettre un coup de projecteur sur le fardeau du SPC et des SPI chez les enfants et adolescents**

Les enfants sont, au même titre que les adultes, et bien qu'ils soient plus souvent a- ou pauci-symptomatiques en phase aiguë, exposés à un risque de SPC : les données de prévalence ne sont pas très différentes de celles des adultes mais les risques à moyen et long termes sont potentiellement encore plus impactants. La reconnaissance de cette menace est urgente et passe par une volonté politique forte pour :

- Sensibiliser les pédiatres et médecins généralistes au SPC et aux SPI et apparentés chez les enfants et adolescents
- Mettre en place une concertation avec l'Education Nationale pour mieux prévenir les infections chez les enfants (qualité de l'air) en routine, particulièrement en vue d'une prochaine pandémie, et améliorer la détection des enfants atteints
- Structurer, comme pour les adultes, une filière de soins adaptée
- Faire progresser les connaissances sur les réalités du SPI chez les enfants, tant sur l'étiologie que sur la prise en charge des aspects médicaux, psychologiques, sociaux et scolaires.

2. Sensibiliser, informer et soutenir les soignants pour une prise en charge holistique des patients

- **Construire une offre de soins cohérente et homogène sur le territoire**

Pour garantir aux patients la prise en charge globale dont ils ont besoin, il convient de structurer davantage sur tout le territoire des filières adaptées, financées et pérennes :

- Garantir la présence, dans chaque département, de structures de prise en charge de proximité, dont la mise en place doit être facilitée et coordonnée par les Dispositifs d'Appui à la Coordination (DAC) et pilotée par les ARS (soins pluridisciplinaires cliniques, physiques, psychologiques et sociaux) pour le diagnostic et le suivi
- Etablir un cahier des charges opposable pour les DAC, cohérent avec les référentiels HAS et comportant des rubriques concernant la sensibilisation des médecins, la création d'une filière identifiée, la structuration des centres de référence, les informations pratiques du parcours patient, l'engagement des ARS, les moyens financiers, les associations des usagers/patients experts.

- **Mettre en place une plateforme digitale à l'usage des professionnels et des patients**

L'une des difficultés que révèle le SPC concerne la faiblesse de l'information : faible information des patients, mais aussi faible sensibilisation des soignants ; et enfin insuffisance de l'information scientifique permettant le progrès des connaissances. Il convient donc de mettre en place :

- Une plateforme sur le SPC pour notamment dispenser des supports de formation et être en charge de la communication auprès des patients et des médecins
- Un observatoire pour développer les capacités de surveillance du SPC via une collaboration étroite entre épidémiologistes, fournisseurs de soins de santé, générateurs de données et chercheurs.

- **Garantir une prise en charge plus holistique**

Le SPC, de même que les autres SPI, met à mal le quotidien des patients dans tous ses aspects : il fragilise l'alliance thérapeutique, et a un impact sur la vie sociale, le travail, et parfois les revenus. Le caractère global ou holistique de la prise en charge est clé ; il nécessite de :

- Faciliter la mise en réseau des intervenants afin de mettre en place une véritable alliance thérapeutique dans la prise en charge des personnes souffrant de SPC
- Diffuser des ressources et outils, élaborés avec les patients, dédiés aux besoins des personnes atteintes du SPC, de leurs proches aidants et de leurs personnes à charge
- Soutenir la filière de la prise en charge psychologique et sociale
- Renforcer les moyens en réadaptation fonctionnelle
- Améliorer le dialogue et l'éthique de la relation médecin/patient via la mise en place d'ateliers médecins-patients sur le partage de savoir expérientiels, et via la pratique des groupes de parole.

- **Intégrer les patients et leurs représentants dans la réponse au SPC**

Face à une pathologie complexe aux symptômes multiples, intégrer l'expertise des patients à tous les niveaux de l'action publique est un levier essentiel de la pertinence de la réponse. Il convient donc de :

- Développer l'éducation thérapeutique du patient : autosoin, ajustement du patient à son quotidien, autogestion des symptômes, compétences de sécurité, adaptation de l'environnement à l'état de santé du patient
- Mettre en place des indicateurs PROMs « Patient-Reported Outcome Measures » (résultats des soins) et PREMs « Patient-Reported Experience Measures » (expérience des soins perçus par les patients)
- Mettre en avant la notion de « patient expert » et l'intégrer dans le réseau ; renforcer l'implication des patients et leur rôle dans le développement des connaissances sur les symptômes
- Généraliser l'implication des patients à toutes les échelles décisionnelles, à la fois dans les processus de prise de décision et de suivi des opérations, et inclure davantage de patients partenaires au sein des ARS et DAC sur la thématique du SPC.

- **Reconnaitre la maladie et assurer une protection sociale adaptée pour les patients les plus touchés, afin de prévenir la désinsertion professionnelle et sociale des malades du SPC**

Les conséquences économiques du SPC sont mal chiffrées, mais probablement conséquentes à l'échelle collective. Au niveau individuel, la maladie a des répercussions profondes sur la vie sociale, le travail et parfois les revenus. Il convient donc de :

- Engager une réflexion (HAS) sur la reconnaissance des formes de SPC les plus sévères via l'homogénéisation des critères permettant l'obtention d'une ALD 30 hors liste¹⁸
- Réaliser une enquête afin de tenter un chiffrage des ALD 31 liées à des SPC
- Engager une réflexion (HAS) sur la reconnaissance des formes de SPC les plus sévères via l'homogénéisation des critères permettant l'obtention d'une ALD 30¹⁹

¹⁸ On distingue trois types d'affections longue durée (ALD) exonérantes : Les ALD inscrites sur une liste établie par le ministère de la Santé par décret dites 'ALD 30', qui sont les affections comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse; les affections dites 'hors liste' ou 'ALD 31', qui sont les formes évolutives ou invalidantes de maladies graves et nécessitant un traitement d'une durée supérieure à 6 mois ; et enfin, les polypathologies.

- Sensibiliser et former sur le SPC les médecins généralistes et les médecins conseils de l'Assurance Maladie, afin notamment de permettre l'attribution d'une pension d'invalidité aux patients justifiant des critères correspondants
- Mettre en place, en lien avec la DREETS (Direction Régionale de l'Economie, du Travail et des Solidarités) et l'AGEFIPH (Association Nationale de Gestion pour l'Insertion Professionnelle des Personnes Handicapées), des pistes autour du maintien dans l'emploi des personnes atteintes de SPC
- Inclure le médecin du travail dans le parcours de soin des patients.

- **Améliorer l'information et développer la formation médicale initiale et continue sur les SPI**

Les médecins de toutes spécialités concernées par le suivi des patients atteints de SPC ou d'autres SPI doivent être mieux sensibilisés pour repérer et accompagner les patients. Pour cela, il convient de :

- Mettre en place une campagne de sensibilisation concernant l'existence des SPC et des SPI, de la structuration du réseau de prise en charge (via une cartographie) et inciter les soignants à l'usage des fiches HAS
- Clarifier les critères précis permettant une détection des troubles en soins de premier recours ainsi que les modalités de prise en charge
- Créer une feuille de route de la « consultation type » valorisée financièrement concernant l'initiation optimale d'une consultation adaptée aux SPI intégrant attitude empathique, reconnaissance des troubles somatiques, élimination mesurée d'un diagnostic différentiel, permettant l'initiation d'un processus holistique
- Mettre en place une campagne de sensibilisation des médecins du travail et des médecins scolaires et universitaires
- Traiter la question des SPI dans :
 - Le deuxième cycle des études médicales
 - Le troisième cycle des médecins généralistes, infectiologues, internistes, neurologues, pneumologues, gastro-entérologues, pédiatres, psychiatres, rééducateurs, médecins du travail, etc.
 - Les développements professionnels continus chez les soignants.

3. Faire progresser les connaissances sur tous les aspects du SPC et des SPI

- **Amplifier et élargir l'effort de recherche français sur le SPC et les SPI**

Si un effort important de recherche a déjà été effectué en France, la recherche sur les SPI, et notamment, le SPC, doit être mieux soutenue, et de façon durable dans notre pays, qu'il s'agisse de recherches fondamentales ou cliniques, de recherches en sciences humaines et sociales, de recherches épidémiologiques, de recherches sur les enfants ou les adultes, ou encore d'évaluation des mesures de prévention et de qualité des prises en charge en ville et à l'hôpital. Il convient notamment de :

- Poursuivre le programme de recherche sur le SPC en particulier dans les domaines suivants : poursuite des études épidémiologiques, meilleure compréhension physiopathologique, définition plus fine des cadres syndromiques, identification de biomarqueurs, suivi évolutif longitudinal, recherche en ville, développement de traitements, antiviral ou immunomodulateur, recherche sur des interventions non pharmaceutiques, effet potentiel des réinfections sur le risque d'aggravation, recherche d'implémentation des parcours de soins, évaluation du coût économique du SPC, notamment.

- Elaborer une stratégie nationale de recherche intégrée à long terme pour les SPI incluant les enfants, les adolescents et autres populations difficiles à atteindre
- Chiffrer les conséquences socio-économiques du SPC et des SPI en France
- Evaluer les mises en œuvre des parcours de soins et développer les connaissances sur les problématiques de management liés au SPC /SPI au sein des entreprises
- Renforcer l'implication de la France à l'international et mettre en place une synergie effective avec les chercheurs internationaux et notamment européens comme cela a été préconisé par le parlement européen.

II. Le syndrome post-Covid, une entité protéiforme à la définition évolutive et non-encore consensuelle : état des connaissances scientifiques

A. Diverses notions co-existantes et évolutives et absence de définition consensuelle internationale

La définition clinique du Syndrome Post-Covid (SPC) ou « Post-Covid Condition » ou « état/affection post-Covid » utilisée par les professionnels de santé est celle de l'OMS²⁰. En octobre 2021, l'OMS, à l'issue d'une approche Delphi avec des experts internationaux, a proposé ce terme évolutif qui s'applique aux **personnes présentant des antécédents d'infection probable ou confirmée par le SARS-CoV-2, généralement 3 mois après l'apparition de la COVID-19 avec des symptômes qui persistent au moins 2 mois et qui ne peuvent pas être expliqués par un autre diagnostic. Ces symptômes peuvent fluctuer ou récidiver au fil du temps et ont généralement un impact sur le fonctionnement quotidien.**

En France, de façon pragmatique et pour optimiser la précocité de la détection en lien avec le délai de prise en charge et l'amélioration du pronostic, la HAS a voulu s'affranchir de toute interprétation physiopathologique et a complété la définition de l'OMS par la proposition suivante²¹ : **au-delà de 4 semaines après l'épisode aigu, la persistance de symptômes fait entrer les patients dans le SPC.** Le seuil des 4 semaines en lieu et place des 2 mois de la définition de l'OMS permet d'y inclure les symptômes les plus faciles à traiter, et de prendre en charge les patients précocement afin d'éviter une dégradation de leur état. C'est cette définition qui est utilisée dans les DGS-urgent²² quand les autorités sanitaires interagissent avec les soignants. En tout état de cause, il faut distinguer le SPC (symptômes persistants quelle que soit la gravité de la forme initiale) de la phase de récupération parfois lente (mais globalement favorable et linéaire) d'une forme de Covid-19 sévère hospitalisée en réanimation.

Au Royaume-Uni aussi, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), et le Royal College of General Practitioners (RCGP) définissent le SPC par des symptômes persistants plus de 4 semaines après un Covid-19 et sans diagnostic étiologique alternatif²³.

Aux Etats-Unis, le CDC a également retenu la période de plus de 4 semaines et précise bien que « les signes, symptômes et affections peuvent être multi-systémiques et peuvent présenter un schéma cyclique et une progression ou une aggravation avec le temps, avec la possibilité d'événements graves et potentiellement mortels même des mois ou des années après l'infection. »

Les associations de patients, devenues expertes, insistent bien sur le caractère fluctuant et multi-systémique de la présentation clinique ainsi que sur le caractère parfois invalidant de la maladie²⁴. Enfin, d'autres termes sont fréquemment utilisés : Covid-long, séquelles tardives de la Covid-19²⁵, Covid-19 à long terme, symptômes prolongés de la Covid-19²⁶.

²⁰ World Health Organization. (2021), A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Accessible ici : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf>

²¹ HAS (2021), réponses rapides dans le cadre de la COVID-19: Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge

²² Ministère des solidarités et de la santé. DGS-URGENT 2021-37; accessible ici : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_37_suivi_post_covid.pdf

²³ Shah W et al (2021), BMJ (p. N136), <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>

²⁴ Salmon Céron D et al (2022) In Médecine et Maladies Infectieuses Formation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8815008/>

²⁵ Selon le HCSP, « toute séquelle d'ordre fonctionnel ou esthétique est considérée comme permanente lorsque les examens réalisés et les connaissances reconnues ne permettent pas de prévoir, à court ou moyen terme, une amélioration ou détérioration notable de l'état de la personne. Les lésions sont fixées et revêtent un caractère permanent » (Avis du 16 mai 2021 relatif aux symptômes cliniques persistants au décours d'un Covid-19)

²⁶ OMS, (2021) Info Coronavirus 54, Dernières informations sur les effets cliniques à long-terme de la Covid-19, accessible [ici](#)

Le SPC, peu spécifique sur le plan clinique, doit être mis en perspective avec les SPI ou *Post-Acute Infection Syndromes*²⁷, connus de longue date et observés dans la littérature notamment avec les virus Ebola²⁸, SARS-CoV-1²⁹, EBV³⁰, Chikungunya³¹ ou encore West-Nile³². Il s'agit d'une entité physique variée déclenchée par un micro-organisme ayant une **présentation chronique, souvent fluctuante au cours du temps, et mettre plusieurs mois, voire années, pour rentrer dans l'ordre. Certains patients gardent parfois des séquelles définitives.** L'agent infectieux déclencheur n'est pas systématiquement retrouvé mais cela ne doit pas empêcher d'établir formellement un diagnostic et de mettre en place une prise en charge optimale.

B. Une estimation complexe de la prévalence du SPC

1) Données internationales

A l'échelle mondiale, il est estimé que 65 millions d'individus souffrent ou ont souffert de SPC, en prenant en compte l'hypothèse conservatrice qu'environ 10% des personnes ayant été infectées sont touchées sur la base des plus de 651 millions d'infections au SARS-CoV-2 documentées³³. A l'échelle européenne, l'OMS a estimé à plus de 17 millions le nombre de personnes qui ont souffert d'un SPC en Europe entre 2020 et 2021³⁴.

Si les personnes ayant eu une forme asymptomatique³⁵ ou symptomatique légère du Covid-19 peuvent contracter un SPC³⁶, les patients ayant eu un épisode initial aigu sévère sont davantage sujets au SPC. Ainsi au décours :

- **d'un épisode aigu de Covid symptomatique**, plus de 30% des patients adultes ont encore des symptômes à 1-2 mois et de 10 à 15% à 6-8 mois³⁷.
- **d'une hospitalisation lors de l'infection initiale**, la prévalence semble supérieure à 30% voire à 50% : 76% des patients à 6 mois en Chine³⁸, 51% à 4 mois en France³⁹, 47% en Afrique après 6 mois⁴⁰, 31% aux Etats-Unis⁴¹. Au Royaume-Uni seulement 29% des patients ayant été hospitalisés en raison du Covid-19 ont entièrement récupéré⁴².
- **d'une infection Covid n'ayant pas nécessité d'hospitalisation**, la prévalence est variable : 10% à 38% à 3 mois en Grande-Bretagne (enquêtes en ligne)⁴³, 32% à 1 mois 1/2 en Suisse⁴⁴, 33% aux Etats-Unis⁴⁵.

²⁷ J. Choutka et al (2022). Nat Med 28, 911–923

²⁸ Den Boon et al (2019) Emerg Infect Dis 25, 249–255

²⁹ Lam et al (2009). Archives of Internal Medicine 169, 2142–2147

³⁰ Katz B.Z. et al (2009), Pediatrics 124(1):189-193 ; Moss-Morris et al (2011), Psychol. Med, 41(5):1099-1107

³¹ Srivastava et al (2020) Front. Immunol, Vol 11

³² Murray et al (2014). PLoS One 9, e102953

³³ Davis, H. E. et al (2023). Nature Reviews Microbiology, 21(3): 133–146 Ballering, A. V. (2022) Lancet 400: 452–461

³⁴ OMS, Communiqué de presse du 13 septembre 2022: *Au moins 17 millions d'habitants de la Région européenne de l'OMS ont souffert d'une COVID longue lors des deux premières années de la pandémie, et des millions d'entre eux devront sans doute subir cette maladie pendant des années* ; accessible ici : <https://www.who.int/europe/fr/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic--millions-may-have-to-live-with-it-for-years-to-come>

³⁵ Un tiers des patients souffrant encore d'essoufflement, de douleurs thoraciques, toux ou douleurs abdominales après 2 mois n'avait pas de symptômes lors de l'infection initiale, selon Huang, Y. et al (2021). COVID Symptoms, Symptom Clusters, and Predictors for Becoming a Long-Hauler: Looking for Clarity in the Haze of the Pandemic. Cold Spring Harbor Laboratory. Pre-print

³⁶ Logue J.K. (2021) JAMA Netw Open. 4(2):e210830.

³⁷ Salmon Céron D et al (2022). Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long : formes cliniques et prise en charge. Médecine et Maladies Infectieuses Formation. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2021.12.001>

³⁸ Etude COMEBACK. Morin, L. et al (2021). JAMA 325(15):1525

³⁹ Ghosn J et al (2021). Clin Microbiol Infect. 27(7):1041.e1-1041.e4. ; Taquet, M et al (2021). In M. E. E. Kretzschmar (Ed.), PLOS Medicine 18(9),e1003773

⁴⁰ Jassat, W. et al (2023). International Journal of Infectious Diseases 128: 102–111. Elsevier BV.

⁴¹ Logue, J. K. et al (2021). JAMA Network Open, 4(2), p. e210830

⁴² Evans, R. A. et al (2022). The Lancet Respiratory Medicine 10(8):761–775

⁴³ Whitaker, M. et al (2022). Nat Commun 13, 1957

⁴⁴ Nehme, M. et al. (2021) Ann. Intern. Med. 174, 1252–1260

⁴⁵ Logue, J. K. et al (2021). JAMA Network Open 4(2), p. e210830

Chez l'enfant et l'adolescent, les données semblent concordantes avec un taux de prévalence entre 10 à 25% en fonction des études et des populations testées⁴⁶. Les groupes d'âge les plus touchés étant les 0-3 ans et les adolescents⁴⁷.

Toutefois, ces études ont des limites :

- **Ces chiffres doivent être pris avec recul, dans la mesure où la prévalence de la maladie varie grandement en fonction des critères et de la définition utilisés.** Au total, au moins 7 100 études relatives au SPC ont été identifiées dans la littérature jusqu'à février 2022, dont 61 études de cohortes (51% en communauté, 67% dans le milieu hospitalier, 74% dans les unités de soins intensifs), avec des définitions et méthodes variables d'une étude à l'autre, ce qui explique l'amplitude de la différence de prévalence rapportée⁴⁸.
- **La plupart de ces études n'inclut aucun groupe de comparaison de personnes non-infectées au SARS-CoV-2, ce qui peut conduire à une surestimation des symptômes attribuables à une infection antérieure par le SARS-CoV-2⁴⁹.**
- **Des biais de sélection** existent (la majorité des études se font sur des patients ayant eu une forme grave) ainsi qu'un biais de mesure (les études se basent principalement sur des auto-questionnaires et non sur des diagnostics confirmés médicalement).

2) Données françaises

En France en 2021, soit un an après le début de l'épidémie de Covid-19, la HAS avait estimé qu'entre 250 000 et 300 000 personnes souffraient encore de symptômes persistants et invalidants 6 mois après leur contamination⁵⁰. Cette estimation apparaît conservatrice en raison du caractère restrictif du critère d'invalidité. Ces chiffres corroborent bien la perception des médecins généralistes⁵¹ qui observent que le nombre de patients identifiés avec un SPC se situerait dans une fourchette de 1 à 4 par médecin (60 000 médecins généralistes en exercice en France en 2022).

Par la suite, deux études coordonnées par SPF sur la prévalence du SPC ont donné lieu à des estimations différentes en raison des définitions utilisées, à savoir celle de l'OMS ainsi que celle du SPC perçu⁵² (auto-déclaratif) :

- **La première enquête, menée en population générale (quota panel/web) entre mars et avril 2022⁵³** sur 27 537 personnes (dont 9 336 ont eu un antécédent Covid-19) a montré que 30% des répondants qui avaient été infectés par le SARS-CoV-2 depuis au moins trois mois ont déclaré avoir des symptômes prolongés. Cela correspond à 4% [3.7 – 4.2] de la population adulte, **soit environ 2 millions de personnes** qui auraient souffert de symptômes persistants dont les plus fréquents sont l'épuisement, le malaise post-effort, des troubles cognitifs et dans certains cas des séquelles, notamment neurologiques.
- **Une deuxième étude plus poussée, réalisée de septembre à novembre 2022 sur 10 615 répondants de plus de 18 ans** (échantillon aléatoire, questionnaire détaillé, téléphonique et web) incluant un des groupes « contrôles » (Covid-19 non "long" et personnes non infectées) **démontre que la prévalence dépend des**

⁴⁶ Roessler et al (2022), PLOS Medicine 19(11), p. e1004122)

⁴⁷ Lopez-Leon S. et al (2022) Scientific reports 12(1) ; Osmanov I.M. et al (2021) Eur Respir J, 59(2), p.2101341 ; Roessler M et al. (2022). Plos Med, 19(11), p.e1004122

⁴⁸ European Centre for Disease Prevention and Control (2022) ECDC: Stockholm. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Prevalence-post-COVID-19-condition-symptoms.pdf>

⁴⁹ Information transmise par SPF lors de l'audition du 15 juin 2023

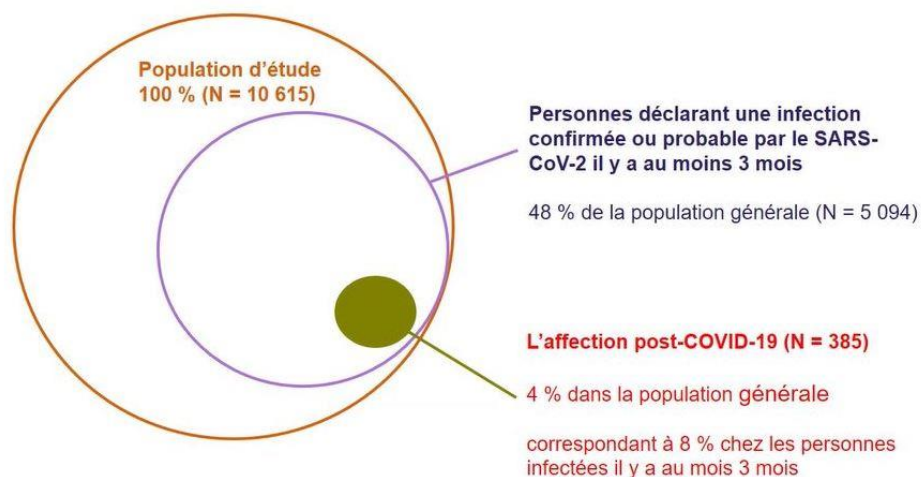
⁵⁰ HAS (2021), Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19, Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte – Diagnostic et prise en charge Accessible ici : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge

⁵¹ Audition du Collège de la Médecine générale

⁵² Informations transmises par SPF lors de son audition par le COVARIS

⁵³ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/l-affection-post-covid-19-appelée-aussi-covid-long-en-france.-point-au-21-juillet-2022> / Coste et al (2023), Infect Dis Now., 53(1):104631; <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.10.003>

définitions. La définition standard de l'OMS confirme la part de 4% de la population générale, correspondant à 8% des personnes ayant eu une infection SARS-CoV-2 probable ou confirmée il y a au moins 3 mois⁵⁴. Parmi ces personnes estimant souffrir de SPC, 31% des personnes en souffraient depuis plus de 12 mois et 22% depuis plus de 18 mois. **SPF a conduit une analyse de sensibilité en prenant en compte le critère de l'impact sur le fonctionnement quotidien.** Au total, 2,4% des personnes déclaraient subir un impact sur les activités quotidiennes au moins modéré et **1,2% un « impact fort ou très fort »** (soit 30% des personnes répondant à la définition de l'affection SPC-19 selon la définition standard de l'OMS).



Ainsi, dans les deux études de SPF, la prévalence dans la population générale était de 4%. Cependant, la prévalence chez les personnes ayant été infectées depuis au moins trois mois passe de 30% à 8% entre la première et la deuxième étude. Selon SPF, cela s'explique par deux effets conjugués : 1) l'augmentation du nombre de personnes infectées lors des grandes vagues Omicron séparant la première étude de la deuxième (48% des personnes infectées depuis plus de 3 mois contre 13% début 2022) et 2) la diminution du risque de SPC au cours des vagues Omicron. Par ailleurs, ces deux études souffrent, comme de nombreuses autres, d'un critère recueilli par auto-questionnaire sans validation médicale.

Le COVARS estime que plusieurs centaines de milliers de personnes souffrent actuellement de SPC avec un retentissement au quotidien nécessitant une prise en charge spécifique.

3) Un « effet période » lié au variant circulant et à l'évolution de l'immunité populationnelle

Un « effet période » est caractérisé par une forte évolution de l'incidence au cours de l'épidémie en fonction tant des variants circulants, que de l'immunité populationnelle post-vaccinale et post-infection.

L'effet « variant » sur la prévalence du SPC

Les divers variants du SARS-CoV-2 semblent présenter des capacités différentes à déclencher des manifestations post-infectieuses. Le variant Omicron a été associé à une diminution du risque de l'affection SPC⁵⁵. Ainsi, au Royaume-Uni, parmi les patients ayant rapporté des symptômes prolongés, 47% ont eu une infection initiale lors des premières

⁵⁴ 55,4% des répondants ont déclaré avoir été infectés, 48,3% ont déclaré avoir été infectés au moins trois mois avant l'enquête ; c'est cette seconde population qui a été considérée pour les estimations de fréquence de l'affection post-Covid-19, conformément à la définition de l'OMS

⁵⁵ Morioka S. et al (2022) J Infect. Chemother 28(11): 1546-51 ; Antonelli M et al (2022) Lancet 399(10343):2263-4.

vagues (souche Wuhan et Alpha), 27% pendant la circulation du virus Delta, et 19% pendant la vague Omicron⁵⁶. Au-delà de l'effet variant *stricto sensu*, chaque nouveau variant a le potentiel, vague après vague, de réinfecter une grande partie de la population.

Une question en suspens demeure de savoir si la répétition des infections au cours du temps a le potentiel de déclencher des symptômes prolongés sur un nombre croissant d'individus donc de savoir si le nombre de réinfections chez un même individu augmente le risque de SPC ou si les personnes souffrant de SPC peuvent s'aggraver lors de nouvelles infections à SARS-CoV-2. La question n'est pas tranchée, mais la littérature scientifique semble suggérer que le SPC est davantage répandu chez les personnes ayant contracté plusieurs infections que chez celles n'ayant été malades qu'une seule fois⁵⁷.

Le double effet positif de la vaccination sur la prévalence du SPC : une diminution de l'incidence du SPC et une atténuation du nombre et de la gravité des symptômes

Il n'existe **pas de contre-indication à la vaccination pour les patients souffrant de symptômes prolongés** de la Covid-19⁵⁸. Au contraire, au niveau collectif, la vaccination a même été associée à une diminution du risque de présenter des symptômes prolongés⁵⁹. De même, une cohorte constate que les individus infectés après une vaccination ont un risque moindre de séquelles en comparaison aux individus infectés non-vaccinés⁶⁰.

Par ailleurs, **la vaccination contre le SARS-CoV-2 des personnes ayant déjà un SPC pourrait réduire la sévérité de leurs symptômes**⁶¹ : la cohorte ComPaRe⁶² a montré que la vaccination était associée à une réduction du nombre moyen de symptômes. De plus, deux fois plus de patients vaccinés ont signalé la rémission de tous leurs symptômes de SPC (17%) par rapport aux personnes non vaccinées (7,5%). Ces résultats ont été confirmés par une revue systématique de 16 études observationnelles provenant de 5 pays⁶³.

4) Les Facteurs de risque du SPC

Les personnes les plus à risque de développer des troubles persistants de la Covid-19 sont les **femmes actives sans comorbidités dont la médiane d'âge est de 45 ans**⁶⁴. Ce profil est retrouvé de façon constante dans plusieurs pays dont la France, les Etats-Unis et la Grande-Bretagne⁶⁵. Le profil des personnes atteintes de SPC diffère ainsi radicalement de celui de la Covid-19 grave, qui a touché principalement au cours de la première vague des hommes

⁵⁶ Office for National Statistics (2022), Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus infection in the UK; <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronavirusinfectionintheuk/6may2022>

⁵⁷ Bowe, B., et al. (2022). Nature Medicine, 28(11), 2398-2405

⁵⁸ DGS-Urgent 2021-88, accès à la vaccination dans le cas de symptômes prolongés de la Covid-19 https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_88_vaccinaion_et_covid_long.pdf

⁵⁹ Sauerwein K. (2022), Press release in Washington University School of Medicine in St.Louis, <https://medicine.wustl.edu/news/long-covid-19-poses-risks-to-vaccinated-people-too/>; Antonelli M. et al (2022) Lancet Infect Dis. 22(1):43-55 ; Strain WD. Et al (2022) Vaccines (Basel) 10(5):652 ; Kuodi, P. et al (2022) npj Vaccines 7, 101 ; Arnold, D. et al (2021).. Cold Spring Harbor Laboratory. Pre-print. ; Kuodi, P. et al (2022). Cold Spring Harbor Laboratory. Pre-print; Ayoubkhani, D. et al (2022). BMJ (p. e069676).

⁶⁰ Al-Aly, Z. et al (2022). Nature Medicine, 28(7), 1461–1467

⁶¹ Strain WD. Et al (2022). Vaccines (Basel) 10(5):652.

⁶² Tran, VT et al (2023), BJM medicine ; 2(1), p.e000229

⁶³ Byambasuren, O. et al (2023). BMJ Medicine 2(1), p. e000385

⁶⁴ Santé publique France. Enquête « COVID long – Affection post-COVID-19, France métropolitaine », septembre - novembre 2022. Premiers résultats. Le point sur 21 juin 2023 : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/enquete-covid-long-affection-post-covid-19-france-metropolitaine-septembre-novembre-2022-premiers-resultats-> ; Salmon-Ceron D. (2021). J Infect 82(2):e1-4

⁶⁵ Callan C. et al (2022) BMJ Open 12:e056366; Abyoubkhani, D. (2021). Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021. ONS, p. 9. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronavirusinfectionintheuk/1april2021> (accessed 19/02/22).

de plus de 70 ans en surpoids, avec des comorbidités⁶⁶. Cependant certains autres facteurs de risques du SPC ont été identifiés : le **tabagisme**, **l'anxiété**, la **dépression**, **l'asthme**, la **broncho-pneumopathie chronique obstructive**, les **maladies rénales chroniques**, **l'obésité**, le **diabète**, **l'immunodépression** ou encore le fait d'avoir été hospitalisé ou réanimé lors de **l'infection initiale Covid-19 grave**⁶⁷. Le fait d'avoir eu un **nombre élevé de symptômes lors de l'épisode initial** pourrait augmenter le risque d'avoir des symptômes prolongés⁶⁸.

Par ailleurs, **certaines populations sont à risque de sous-détection, en particulier les enfants et adolescents ainsi que les personnes âgées et des personnes atteintes de certaines comorbidités et maladies chroniques**. La prévalence du SPC chez les personnes de plus de 65 ans ayant contracté le Covid-19 est supérieure à celle des autres classes d'âge selon certaines études⁶⁹. De plus, il existe un risque de sous-diagnostic dans cette population déjà poly-pathologique, considérant les symptômes comme liés à leur âge ou état de santé.

C. Présentation clinique : Symptomatologie, signes cliniques et paracliniques

1) Symptomatologie : une entité protéiforme, polymorphe et poly-symptomatique fluctuante⁷⁰

Plus de 200 symptômes ont été décrits dans la littérature⁷¹ et observés dans les études comparatives⁷² ; ils sont généralement **multi-systémiques, fluctuants et de sévérité variable**.

- Une **fatigabilité** anormale est très souvent au premier plan : fatigue persistant au décours de l'épisode initial ou réapparaissant par vagues après une phase d'amélioration. Cette fatigabilité, pouvant conduire à **l'épuisement** et entraîner une **réduction substantielle des activités de la vie courante, professionnelle, sociale et personnelle**, est déclenchée ou aggravée par des efforts physiques ou intellectuels parfois anodins.
- Les **symptômes neurologiques** sont fréquents⁷³ et variés : maux de tête, troubles cognitifs, sensoriels, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, etc. Les troubles cognitifs d'intensité variable sont souvent très handicapants (« **brouillard cérébral** », ralentissement psychique, difficultés de concentration et d'attention, troubles de la mémoire immédiate, voire troubles de syntaxe, difficultés à lire et écrire dans les cas les plus sévères)⁷⁴. Les **troubles sensitifs** se caractérisent le plus souvent par des fourmillements, sensations de brûlures, tremblements, dysesthésies. Les **manifestations neurovégétatives ou dysautonomiques** (tachycardie, ou moins fréquemment bradycardie, troubles vasomoteurs, sensation d'hyper- ou d'hypothermie, sensations de satiété rapide, difficultés respiratoires liées à des difficultés de synchronisation du muscle diaphragmatique, troubles sphinctériens urinaires ou anaux, malaises lipothymiques avec hypotension et/ou sensation d'instabilité) peuvent parfois accompagner les émotions fortes ou survenir de façon brutale y compris la nuit, réveillant le patient. Ces symptômes sont très difficiles à décrire par les patients car sans logique d'organe apparente. Il s'y ajoute fréquemment des **troubles du sommeil** et de **l'humeur**.
- Les **symptômes cardiaques et thoraciques** incluent des difficultés respiratoires (dyspnée au moindre effort provoquée dans la majorité des cas par une hyperventilation inefficace liée à une désynchronisation du

⁶⁶ La prévalence plus élevée chez les femmes s'explique en partie par le fait qu'elles sont proportionnellement plus nombreuses à avoir contracté le Covid-19, en raison notamment de la transmission par les enfants

⁶⁷ Tsampasian, V. et al (2023). JAMA Internal Medicine 183(6):566 ; Robineau et al. JAMA Netw Open. 2022

⁶⁸ Augustin M et al (2021) The Lancet Regional Health - Europe Vol. 6, p. 100122

⁶⁹ Taquet, M. et al (2021). In M. E. E. Kretzschmar (Ed.), PLOS Medicine 18(9), p. e1003773

⁷⁰ Résumé à partir de l'article de Salmon Céron et al (2022). Dans Médecine et Maladies Infectieuses Formation.

⁷¹ Lopez-Leon, S. (2021). Scientific Reports 11(1) ; Nehme, M. et al (2021). Annals of Internal Medicine, 174(5):723–725

⁷² Wanga et col, MMWR, 2021, 70(36);1235–1241, accessible ici: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7036a1.htm>

⁷³ Yong E. (2022), *One of Long COVID's Worst Symptoms Is Also Its Most Misunderstood*, The Atlantic: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2022/09/long-covid-brain-fog-symptom-executive-function/671393/>

⁷⁴ Callan C. et al (2022) BMJ Open 12:e056366.

fonctionnement des muscles respiratoires), une tachycardie, des douleurs thoraciques, musculaires ou articulaires fréquentes et une toux⁷⁵. Il importe de distinguer le syndrome **d'hyperventilation** (anomalie au niveau du contrôle central de la ventilation) du syndrome de **déconditionnement** (pérennisation voire « automatisation » des symptômes du fait d'un conditionnement cérébral focalisé sur certaines parties du corps).

- Les **troubles digestifs** sont variés : douleurs abdominales, diarrhées, nausées etc. mais aussi sensations de satiété rapide, difficultés à digérer, difficultés transitoires de la déglutition, troubles du transit, débâcle impérieuse, etc.
- **L'anosmie** ou perte de l'odorat du stade initial peut persister dans 10 % des cas environ au-delà d'un mois, ou s'atténuer en laissant persister une hyposmie, des parosmies (distorsion de la perception), des fluctuations de l'odorat, ou parfois des hyperosmies désagréables. La **perte du goût** disparaît en général après la phase aiguë mais peut laisser place à un goût métallique. D'autres signes ORL sont rapportés tels que des acouphènes.
- Des **symptômes oculaires** peuvent exister à type de vision trouble, de difficultés d'accommodation, de douleurs à la mobilisation des globes oculaires, ou parfois de distorsion de la reconstitution d'images.
- De nombreux **symptômes cutanés** ont été décrits. Les plus fréquents sont des pseudo-engelures comme décrites à la phase aiguë, des démangeaisons mimant des réactions allergiques. Des alopecies ou des pelades sont fréquentes, de même que des desquamations des paumes des mains ou des plantes des pieds.
- Des **troubles anxieux et dépressifs réactionnels** peuvent être générés par l'imprévisibilité de la survenue des symptômes, la gêne provoquée par ces troubles et l'absence de réponses diagnostiques satisfaisantes quant à leur étiologie. Une irritabilité inhabituelle est souvent rapportée, un sentiment de désespoir quant aux chances de récupération à long terme peut s'installer chez certaines personnes avec un risque de comportements suicidaires. L'attitude parfois stigmatisante ou le manque d'empathie de certains médecins peut aggraver ces difficultés et augmenter le risque d'états de stress post-traumatique.

Chez les enfants, les symptômes diffèrent peu de ceux des adultes. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les **troubles de l'humeur, la fatigabilité, les troubles du sommeil, les maux de tête, les symptômes respiratoires et les douleurs abdominales**⁷⁶. Il existe souvent des **troubles de la concentration, de l'attention, de l'humeur** pouvant générer **émoussement émotionnel, dépression** et **baisse du « rendement scolaire »**⁷⁷. Les douleurs sont liées à des troubles neuro-sensoriels pouvant aussi entraîner des paresthésies. Divers facteurs de risque de développer un SPC pédiatrique ont été identifiés : le fait d'avoir une pathologie chronique sous-jacente, une situation financière difficile, ou encore l'âge, les adolescents étant plus sujets au SPC que les enfants⁷⁸.

Cette présentation très polymorphe peut s'intégrer souvent dans un **syndrome de dysautonomie** par atteinte du système nerveux autonome (SNA). Les troubles peuvent se manifester de différentes manières : sensation de vertiges, lipothymie, voire syncope, système sudoral inadapté (sueurs profuses ou absence de sueurs), épisodes de tachycardie et/ou de bradycardie avec possible incapacité à effectuer un exercice habituel, nausées, vomissements, sensation satiété rapide, trouble de la vidange gastrique, diarrhée ou constipation, troubles de la régulation thermique (hypothermie ou frissons), modification de la chaleur et de la coloration cutanée, etc. Ces troubles, en lien avec le SNA, peuvent être extrêmement fluctuants au cours du temps et des différents changements environnementaux auxquels il réagit. Cette **labilité des symptômes** est assez caractéristique d'une atteinte du SNA.

⁷⁵ Davis, H. E. et al (2021). EClinicalMedicine, 38, Article 101019

⁷⁶ Filippatos (2022), Exp and Therap Med, 24(4) ; Lopez-Leon S. et al (2022) Scientific reports 12(1) ; Thallapureddy K. (2022) Curr Pediatr Rep. 10(1):11-17

⁷⁷ Brackel CLH (2021) Pediatr Pulmonol 56(8):2495–2502.

⁷⁸ Miller, F. et al (2022). Pediatric Infectious Disease Journal 41(12): 979–984; Dumont, R. et al (2022). Nature Communications 13(1)

Les syndromes post-infectieux ne sont pas des troubles somatoformes.

La confusion fréquente entre SPI/SPC et troubles somatoformes (TS) a amené le COVARIS à faire un rappel sur ces TS qui, selon la définition de la HAS, renvoient à la présence de symptômes somatiques sans explication organique, sans lésion objectivable de l'organe désigné par les symptômes. Il s'agit de symptômes répétés, durables ou invalidants, entraînant une demande de soins dont le retentissement majeur contraste avec l'absence d'anomalie clinique ou paraclinique pouvant les expliquer entièrement. Selon la définition de l'OMS, la caractéristique essentielle des troubles somatoformes est l'apparition de symptômes physiques associés à une quête médicale insistante, persistant en dépit de bilans négatifs répétés et de déclarations faites par les médecins selon lesquelles les symptômes n'ont aucune base organique. S'il existe un trouble physique authentique, ce dernier ne permet de rendre compte ni de la nature ou de la gravité des symptômes, ni de la détresse ou des préoccupations du sujet. On distingue :

- *Les troubles somatoformes neurovégétatifs.* Le patient attribue ses symptômes au trouble somatique d'un système ou d'un organe innervé et contrôlé, en grande partie ou entièrement, par le système neurovégétatif: système cardio-vasculaire, gastro-intestinal, respiratoire, et urogénital. Les symptômes sont habituellement de deux types, aucun n'évoquant un trouble somatique de l'organe ou du système concerné : soit 1) des plaintes en rapport avec des signes objectifs d'un hyperfonctionnement neurovégétatif, par exemple des palpitations, transpiration, bouffées de chaleur ou de froid, tremblements, ou manifestations traduisant une crainte et un sentiment de détresse quant à la présence possible d'un trouble somatique ; soit 2) des plaintes subjectives non spécifiques et variables, par exemple des douleurs vagues, sensations de brûlure, de lourdeur, d'oppression, de gonflement ou d'étirement, attribuées par le patient à un organe ou à un système spécifique.
- *Un syndrome douloureux somatoforme persistant.* La plainte essentielle concerne une douleur persistante, intense, s'accompagnant d'un sentiment de détresse, non expliquée entièrement par un processus physiologique ou un trouble physique et survenant dans un contexte de conflits émotionnels et de problèmes psycho-sociaux suffisamment importants pour constituer la cause essentielle du trouble selon le clinicien. Le trouble assure habituellement au patient une aide et une sollicitude accrues de la part de son entourage et des médecins.
- Tous les autres troubles des sensations, des fonctions et du comportement, non dus à un trouble physique, qui ne sont pas sous l'influence du système neurovégétatif, qui se rapportent à des systèmes ou à des parties spécifiques du corps, et qui sont étroitement liés d'un point de vue chronologique à des événements ou des problèmes stressants (par exemple : troubles des menstruations psychogène, dysphagie psychogène, prurit psychogène, torticolis psychogène).
- *Somatisation et hypochondrie* sont classés dans le même chapitre des troubles somatoformes. Les principales caractéristiques de la somatisation sont des symptômes physiques multiples, récurrents et variables dans le temps, persistant au moins deux ans. Dans la plupart des cas, les sujets entretiennent, depuis longtemps, des relations complexes avec les services médicaux, spécialisés et non spécialisés, et ont subi de nombreuses investigations ou interventions exploratrices négatives. Les symptômes peuvent renvoyer à n'importe quel système ou partie du corps. Le trouble a une évolution chronique et fluctuante, et s'accompagne souvent d'une altération du comportement social, interpersonnel et familial.

La caractéristique essentielle de l'hypochondrie est une préoccupation persistante concernant la présence éventuelle d'un ou de plusieurs troubles somatiques graves et évolutifs, se traduisant par des plaintes somatiques persistantes ou par une préoccupation durable concernant l'apparence physique. Des sensations et des signes physiques normaux ou anodins sont souvent interprétés par le sujet comme étant anormaux ou pénibles. L'attention du sujet se concentre habituellement sur un ou deux organes ou systèmes. Il existe souvent une dépression et une anxiété importantes, pouvant justifier un diagnostic supplémentaire.

Ces troubles, abordés dans le chapitre « troubles mentaux et du comportement » de la Classification Internationale des Maladies de l'OMS (CIM 10) peuvent être aussi appelés « troubles somatiques fonctionnels », « troubles somatomorphes », « troubles à symptomatologie somatique », « syndrome de détresse corporelle », « symptômes médicalement inexpliqués ».

2) Evolution des symptômes au cours du temps

L'évaluation de l'évolution des symptômes au cours du temps souffre des mêmes problèmes méthodologiques que ceux qui existent dans l'estimation de la prévalence.

Une méta-régression bayésienne regroupant 54 études internationales cumulant 1,2 million d'individus (22 pays différents) ayant présenté une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 entre mars 2020 et janvier 2022 a montré que la durée moyenne de la persistance des troubles était de 9 mois (de 7 à 12 mois pour 95% des patients) chez les personnes hospitalisées et de 4 mois (de 3,6 à 4,6 mois pour 95% des patients) chez les personnes non hospitalisées. Parmi les personnes présentant un SPC 3 mois après une infection symptomatique par le SRAS-CoV-2, 15% ont continué à présenter des symptômes à 12 mois⁷⁹.

La cohorte française ComPaRe long-Covid a analysé la trajectoire des patients ayant des symptômes persistant plus de 2 mois après la survenue de l'infection SARS-CoV-2⁸⁰. Trois types de trajectoires semblent se dégager :

- L'immense majorité (91%) voyaient leur état de santé s'améliorer lentement au cours du temps même si la plupart d'entre eux subissaient des « rechutes » hebdomadaires.
- 5% des patients voyaient une diminution « rapide » des symptômes, cependant, 25% d'entre eux, même s'ils s'améliorent significativement ont des « rechutes » hebdomadaires.
- 4% des patients ne voyaient pas d'amélioration des symptômes et de leur fréquence au cours du suivi. La persistance prolongée des symptômes semblait être associée au nombre de symptômes cumulés initialement, avec des antécédents de maladie « organique » mais sans aucun lien avec une histoire de troubles fonctionnels somatiques. De plus la persistance des troubles compliquait les relations avec les soignants (20% de difficultés relationnelles au début versus 40% à 2 ans de suivi).

Certains symptômes (fièvre, toux, douleurs digestives) disparaissent plus rapidement que d'autres (troubles neuro-cognitifs)⁸¹. D'après une étude française⁸², 27 sur 53 des symptômes, comme la toux, les troubles de l'odorat et les troubles de goût diminuent progressivement au cours du temps.

3) Impact Psychologique du SPC : distinguer le syndrome post-infectieux des troubles somatoformes

Toute pathologie organique engendre potentiellement un retentissement psychologique, d'autant plus que la maladie survient chez une personne ayant déjà des difficultés psychologiques⁸³, que la maladie survient dans un contexte général anxigène, que la maladie persiste au cours du temps, que les symptômes sont fluctuants et imprévisibles au cours du temps, que la maladie est nouvelle ou peu connue, qu'il n'y a pas de traitement spécifique, qu'il existe un déficit de reconnaissance (par l'entourage, le personnel soignant et les institutions) et que la maladie touche toutes les dimensions du quotidien⁸⁴.

Selon une revue de 57 études portant sur 250.000 patients ayant eu un Covid-19, les symptômes résiduels à plus de 6 mois comprennent des troubles psychiatriques, avec un patient sur 3 souffrant d'anxiété généralisée, 1 sur 4 de troubles du sommeil, 1 sur 5 de dépression et 1 sur 8 de stress post-traumatique⁸⁵. Chez certaines personnes, le risque de suicide serait accru en raison de ces symptômes⁸⁶. Une enquête sur l'impact social du SPC conduite d'avril à juin

⁷⁹ Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. JAMA 2022

⁸⁰ Tran, VT. Et al (2022) Nat Commun 13, 1812.

⁸¹ Salmon Céron D et al (2022). Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long : formes cliniques et prise en charge. Médecine et Maladies Infectieuses Formation. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2021.12.001>

⁸² Tran, VT. Et al (2022) Nat Commun 13, 1812.

⁸³ Bottemanne et al (2021), Frontiers in Psychiatry, Vol 12

⁸⁴ Peo et al (2023), medRxiv, Pre-print, <https://doi.org/10.1101/2023.08.23.23293081>

⁸⁵ Groff D, et al (2021) JAMA Netw Open. 4(10):e2128568.

⁸⁶ Sher L (2021) QJM 114(2):95-98.

2021 indique également que 30 % des personnes qui pourraient avoir souffert de SPC ont déclaré avoir ressenti des symptômes dépressifs modérés à sévères au cours des 2 dernières semaines, contre 16 % de ceux qui n'avaient pas eu de COVID, 25 % étaient susceptibles d'avoir une certaine forme d'anxiété contre 15 % de ceux qui n'avaient pas eu de COVID⁸⁷.

La qualité de la prise en charge de la maladie organique et la prise en compte de son retentissement psychologique associé a, la plupart du temps, un impact significatif sur le poids de la composante psychologique (effet *placebo* ou *nocebo* en fonction du niveau d'empathie et d'alliance thérapeutique). Une simple inquiétude légitime peut s'amender avec une prise en charge structurée et un discours rassurant ou au contraire s'aggraver vers une anxiété, des angoisses voire une composante dépressive réactionnelle pouvant parfois s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de stress post-traumatique.

D. Etat des lieux des connaissances à date sur les mécanismes physiopathologiques

Le SPC, comme les autres SPI, présente une physiopathologie complexe, multiple et encore incomplètement comprise. Cependant, on peut considérer plusieurs hypothèses mécanistiques qui ne s'excluent pas les unes des autres. Nous présentons ces différentes hypothèses par ordre de niveau de force.

- La **persistance d'une infection virale** à bas bruit, sanctuarisée dans certains « réservoirs » de l'organisme comporte un potentiel de réplication active fluctuant lors d'épisode de réactivation de virus latent⁸⁸. De l'ARN viral a été retrouvé dans le sang⁸⁹, les selles⁹⁰ ou au niveau du bulbe olfactif 7 mois après l'infection initiale⁹¹ et dans les tissus digestifs⁹² ou encore dans les tissus nerveux et la plupart des organes biopsiés chez les patients décédés⁹³ bien qu'il soit difficile de montrer que le virus soit répliatif. Une persistance de l'antigène dans la muqueuse intestinale a été observée chez la plupart des patients présentant de longs symptômes de Covid et une maladie inflammatoire de l'intestin 7 mois après l'infection⁹⁴. Les chiens détecteurs se sont montrés capables d'identifier dans la sueur des personnes souffrant de SPC des composés volatils organiques du virus⁹⁵. Cette persistance virale, quelle qu'en soit sa forme, pourrait être à l'origine, à des degrés divers d'une toxicité cellulaire au long cours (bulbe olfactif, etc.) et/ou d'une inflammation chronique à bas bruit entraînant des dégâts tissulaires à long terme. Une hypothèse est celle de la persistance de particules virales sous forme de déterminants antigéniques sans capacité de réplication active mais pouvant stimuler le système immunitaire.
- **De nombreuses anomalies immuno-inflammatoires** sont rapportées au cours des SPC, caractérisées par un état d'activation chronique des cellules immunes et des taux anormalement élevés de diverses cytokines inflammatoires, peu spécifiques⁹⁶ mais classiquement observées dans les SPI⁹⁷. Ces anomalies pourraient découler d'une dérégulation de certaines cellules immunitaires en relation avec la stimulation virale initiale

⁸⁷<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronavirusandthesocialimpactsoflongcovidonpeopleslivinggreatbritain/7aprilto13june2021>

⁸⁸ Kang, H. et al (2020). Journal of Medical Virology, 92(11):2263–2265; Goussef M. et al (2020) J Infect. ; (S0163-4453(20)30454-0); Hamming I. et al (2004) J Pathol. ; 203: 631-637; Chertow, D. et al (2021). Research Square Platform LLC. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1139035/v1>; Proal AD et al (2023) Nature Immunol 24:1616-27

⁸⁹ Tejerina, F. et al (2022). BMC Infect Dis 22, 211

⁹⁰ Natarajan, A. et al (2022). Med 3(6):371-387.e9

⁹¹ De Melo GD. et al (2021). Sci Transl Med. 13(596):8396

⁹² Cheung CCL. Et al (2022). Gut. 71(1):226-229. Erratum in: Gut. 2022 Aug;71(8):e9.; Zollner, A. et al (2022). Gastroenterology 163(2):495-506.e8

⁹³ Stein, S.R. et al (2022) Nature 612:758–763

⁹⁴ Zollner et al. (2022), Gastroenterology, 163(2):495-506.e8

⁹⁵ Grandjean, D et al (2020) In N. Ravel (Ed.), PLOS ONE 15(12), p. e0243122

⁹⁶ Phetsouphanh, C. et al (2022), Nat Immunol, 23, 210-216 ; Talla, A. et al (2023), Nat Com. 14, 3417 ; Santa Cruz, A. et al (2023), Nat Com 14(1):1772

⁹⁷ Choutkal et al (2022). Nat Med 28(5):911–923

puissante ou répétée induisant une « sur réaction » engendrant ou participant à la cascade de symptômes des SPC. De plus certains auteurs ont rapporté la présence d'auto-anticorps dirigés contre des constituants membranaires potentiellement source d'anomalies cardiovasculaires selon un mécanisme de mimétisme moléculaire⁹⁸, mais cette hypothèse est encore peu étayée.

- **Une atteinte inflammatoire du système nerveux central.** Différents processus neuro-inflammatoires ont été retrouvés par le biais d'une neurotoxicité virale directe, d'une activation astrocytaire, de processus dysimmunitaires cérébraux, d'une atteinte de la paroi des petits vaisseaux du cerveau ou de phénomènes thrombotiques⁹⁹. Cette piste a été récemment renforcée par une étude réalisée sur modèle animal évoquant des lésions de la barrière hémato-encéphalique ressemblant à une maladie des petits vaisseaux et observant la présence de protéine tau phosphorylé, un marqueur de maladie neurodégénérative¹⁰⁰. Chez l'humain, des études morphologiques ont mis en évidence un hypométabolisme cérébral pathologique chez les personnes souffrant de SPC¹⁰¹.
- **Une dysbiose du microbiote intestinal.** La composition du microbiote intestinal est significativement altérée chez les patients atteints de Covid-19 avec un déséquilibre de la flore intestinale durant au moins 14 mois¹⁰², certaines bactéries au niveau intestinal semblant associées à la persistance des symptômes respiratoires et neurologiques.
- **Une inflammation vasculaire** due au tropisme de SARS-CoV-2 pour la paroi des vaisseaux (l'endothélium) avec une traduction clinique dans les manifestations aiguës avec des risques de thromboses et embolies comme l'embolie pulmonaire. Ceci pourrait induire des manifestations persistantes en lien avec une inflammation de la paroi des vaisseaux générant une vascularite et un état pro-coagulant générant une diffusion multi-systémique « généralisée » des troubles¹⁰³, des micro-caillots ou microhémorragies induisant une mauvaise oxygénation tissulaire¹⁰⁴.
- **D'autres hypothèses ont été évoquées sans qu'elles aient été, à ce jour, aussi scientifiquement documentées que celles présentées ci-dessus ;**
 - **Des hypothèses de dérégulation au niveau du système nerveux central.**
 - **Une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien (HHS).** Certaines études évoquent dans certains SPI, comme le syndrome de fatigue chronique, l'existence d'une hypoactivité de l'axe HHS comme l'indique la baisse des taux de base de glucocorticoïdes (dont le cortisol). Un hypocortisolisme avait été mis en évidence chez des survivants du SARS un an après leur infection¹⁰⁵. Ce virus, par certains de ses acides aminés très proches de l'ACTH (médiateur de cet axe HHS) pourrait entraîner, par mimétisme antigénique, la sécrétion d'anticorps anti-ACTH^{106,107}. Cet axe est central pour la sécrétion du cortisol, vital au quotidien, pour réguler l'état de veille ou d'hyper-vigilance en cas de stress, et sécrété à visée anti-inflammatoire en cas d'inflammation ou d'infection. De plus le passage d'une inflammation et d'une fatigue aiguës utiles vers une

⁹⁸ Wallukat et al. (2021), Jour of Trans Autoimmunity 4, p.100100 ; J. Choutka et al (2022). Nat Med 28(5):911–923

⁹⁹ Monje, M., & Iwasaki, A. (2022). Neuron 110 (21):3484–3496 ; Verger, A. et al (2022), Eur J Nucl Med Mol Imaging. 49(9):3197-3202

¹⁰⁰ Kim D. et al (2023) Emerg Infect Dis. 29(11):2275-2284.

¹⁰¹ Horowitz, R.I. et al. (2023), Medical hypotheses, 143, p.109851

¹⁰² Yeah et al. (2021) Gut. ; Liu Q. et al. (2022) Gut. 71:544–552

¹⁰³ Varga, Z. et al (2020). Lancet, 395(10234), 1417-1418

¹⁰⁴ Davis, H.E. et al (2023) Nat Rev Microbiol 21, 133–146 ; Knight R. et al (2022) Circulation. 146(12):892-906 ; Kruger, A. et al (2022). Cardiovasc Diabetol 21, 190 ; Wang et al (2023) Semin Thromb Hemost ; 49(5): 561-564 ; Von Meijenfeldt, F. A. et al (2021). Blood Advances Vol. 5, Issue 3, pp. 756–759; Von Meijenfeldt FA et al (2022). J Thromb Haemost. 20(1):267-269.

¹⁰⁵ Leow et al. (2005) Clin Endocrinol, 63(2):197-202

¹⁰⁶ Wheatland R. (2004) Med Hypotheses, 63(5):855-62

¹⁰⁷ Pal R. et al (2020) Endocrine 68, 251-252

inflammation et une fatigue chroniques alors délétères pourrait à son tour jouer un rôle causal dans l'hypoactivité de l'axe HHS^{108 109}.

- Une **diminution de la sécrétion de sérotonine**. L'internalisation du récepteur ACE2 induite par le virus pourrait augmenter l'effet des interférons de type I sur la régulation négative de l'ACE2 et ainsi réduire la production de la sérotonine¹¹⁰.
- Une **perturbation du traitement du signal par le SNC**. Cette hypothèse tient compte d'altérations du système nerveux central au niveau pré-frontal, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral observés lors de l'infection par SARS-CoV-2¹¹¹, ainsi que du système nerveux autonome (SNA) utilisant certains neurotransmetteurs B-adrénériques¹¹² ou sérotoninergiques¹¹³. Face au stress, ces réseaux cérébraux génèrent des alarmes sous forme de symptômes, tels que fatigue et douleur, pour nous avertir et nous arrêter. La réponse au stress - ensemble de mécanismes de défense corporelle automatisés consistant en des ajustements immunologiques, hormonaux, cognitifs et comportementaux interdépendants - est initialement temporaire et adaptative, mais peut devenir persistante et inadaptée, affectant chroniquement le sommeil et le fonctionnement cognitif¹¹⁴.
- **La piste de l'atteinte mitochondriale** est possible. Certains travaux évoquent dans le cadre du SPC la possibilité d'une atteinte de la mitochondrie¹¹⁵, organe vital et véritable usine énergétique de la cellule, qui a un rôle essentiel dans la respiration cellulaire, la mise en réserve de l'énergie par la cellule, dans la signalisation, la différenciation et la mort des cellules.
- **L'hypothèse épigénétique**. Plusieurs études suggèrent une mémoire épigénétique de l'infection par le coronavirus dans les cellules immunitaires innées et leurs progéniteurs hématopoïétiques de la moelle osseuse dont la reprogrammation épigénétique pourrait être à l'origine d'altérations immunes à la suite d'une infection à SARS-CoV-2. Ces modifications épigénétiques sont liées à la sévérité de l'infection initiale notamment par des forts taux d'Interleukine-6¹¹⁶.

Certains facteurs prédisposant à ces mécanismes réactionnels de l'organisme ont été identifiés : génétiques, hormonaux ou immuns, comme l'atteste par exemple la fréquence élevée de patients présentant des symptômes SPC parmi les sujets ayant un terrain atopique, allergique ou auto-immun¹¹⁷. Un terrain anxieux ou dépressif a également été retrouvé comme un facteur prédisposant à la survenue de troubles persistants¹¹⁸.

Le fondement biologique des manifestations persistantes associées au SPC demeure complexe et constitue un frein majeur au diagnostic et au traitement des personnes qui en sont atteintes. Aucune de ces hypothèses sus-citées n'est exclusive mais aucune n'a fait la preuve probante de sa causalité dans la persistance des troubles. A titre d'exemple, la présence d'une inflammation persistante chez les patients présentant un SPC ne signe pas un lien de causalité¹¹⁹ même si l'intensité de cette inflammation semble associée au SPC¹²⁰. Cependant, **il existe suffisamment d'arguments inflammatoires, immunologiques, neurologiques ou endocrines pour considérer que l'origine du SPC repose sur des anomalies organiques, la composante psychologique, celle liée à une perturbation du traitement du signal par le conditionnement cérébral étant un élément aggravant mais non suffisant et originel des troubles. Bien sûr, certains**

¹⁰⁸ Morris et al. (2017) Mol Neurobiol, 54(6):4432-4451

¹⁰⁹ Trautmann, A (2021), Médecine /sciences, 37 (10), pp.910-919

¹¹⁰ Wong et al (2023), Cell, 186, 4851-4867

¹¹¹ Stein, S.R. et al (2022) Nature 612:758-763 ; Swank et al. CID 2022, ;Heine J. et al (2023) EClinicalMedicine, 58, 101874

¹¹² Tolle et al (2020), J Clin Med, 9(8):2443

¹¹³ Wong et al (2023), Cell, 186, 4851-4867

¹¹⁴ McEwen et al. (2020) J Neurosci. 40(1):12-21

¹¹⁵ Chen, T.-H. et al. (2023) Int. J. Mol. Sci 24(9), 8034 ; Medini, H. et al (2022) iScience 24(12):103471 ; Nikesjö et al (2022), Clin Epigenet 14, 172

¹¹⁶ Sawitzki B. Cell 2023 ; Cheong et al. Cell 2023

¹¹⁷ Salmon Ceron D et al (2021). J Infect. 82(2):e1-e4.

¹¹⁸ Matta et al (2023) Molecular Psychiatry, pre-print. doi: 10.1038/s41380-023-02179-9

¹¹⁹ -Robineau et al. (2022) The Lancet Regional Health – Europe, 17, p.100363 ; Lund Berven L et al (2022). Front. Immunol 13:837288 ; Selvakumaret al (2023) JAMA Network Open 6(3):e235763 ; Altmann et al. Nat Rev Immunol 23, 618-634

¹²⁰ Schultheiß et al (2022) J Med Virol. 95(1):e28364

patients pourront « s’auto déclarer » souffrir de SPC alors qu’il s’agit d’authentiques troubles somatoformes et qu’à l’inverse, en fonction du terrain psychologique des patients et de la qualité de la prise charge initiale, certains SPC authentiques pourront prendre une forme « somatoforme like ».

E. Difficultés diagnostiques : l’absence de critères établis

La question de la reconnaissance du diagnostic est primordiale pour construire une alliance thérapeutique efficace. Il est important de distinguer le diagnostic positif – la reconnaissance des symptômes liés à l’entité de troubles persistants – du diagnostic étiologique qui concerne le rattachement du SPI au SARS-CoV-2 (ou à un autre agent infectieux).

Diagnostic positif

Actuellement, il n’existe pas de signe pathognomonique de SPC – même si les troubles respiratoires, de l’odorat et du goût sont associés au SARS-CoV-2 - ni de marqueur biologique ou radiologique spécifiques. Cela aggrave les difficultés d’imputabilité des symptômes au SARS-CoV-2. C’est ainsi sur la base de la définition clinique de l’affection SPC établie par le consensus Delphi de l’OMS que le diagnostic est posé. Des échelles peuvent être utilisées permettant de structurer un recueil d’informations, de standardiser leur analyse et d’évaluer plusieurs dimensions, telles que l’échelle de Pichot pour la fatigue¹²¹, l’échelle de Ricci et Gagnon pour l’activité physique¹²² ou le test de marche de 6 minutes¹²³, la SF36 pour la qualité de vie liée à la santé¹²⁴ (questionnaire 36-Item Short-Form Health survey), l’échelle MoCA (Montreal Cognitive Assessment) pour la cognition¹²⁵, l’échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression) pour les symptômes dépressifs et anxieux¹²⁶, etc.

Aucun marqueur biologique n’a été validé à ce jour, bien que des pistes soient explorées. Les principaux candidats biologiques sont des marqueurs inflammatoires non spécifiques (interleukine-6, CRP (protéine C-réactive) et TNF α (facteur de nécrose tumorale alpha)). Les NFL (chaîne légère du neurofilament) et gFAP (protéine acide fibrillaire gliale) pourraient être discutés également pour les SPC avec symptômes neurologiques ainsi que le TGF β (facteur de croissance transformant bêta) pour les symptômes pulmonaires¹²⁷. La TEP au FDG cérébral pourrait aussi être une approche prometteuse pour objectiver l’atteinte cérébrale chez les personnes atteintes de SPC en tant que marqueur diagnostic de sévérité¹²⁸. A ce jour, aucun marqueur n’est utilisable ni recommandé dans la pratique clinique usuelle.

Dans la démarche diagnostique, il est fondamental de s’attacher à éliminer les diagnostics différentiels pour lesquels les explorations varient en fonction des symptômes et tournent la plupart du temps autour de maladies endocrines (dysthyroïdies), auto-immunes, inflammatoires, neurodégénératives, hématologiques ou cancéreuses. Les fiches de la HAS sont un bon support pour guider cette démarche initiale indispensable¹²⁹.

La présentation « multi-systémique » et les fluctuations au cours du temps avec des facteurs déclenchant les poussées comme l’effort physique et intellectuel, le stress, les changements de températures extérieures, etc. sont des éléments d’orientation importants. Il existe pour les soignants une difficulté à détecter les patients dans une consultation surchargée avec un entretien qui nécessite du temps, de l’expérience, une certaine disponibilité psychique, une bonne

¹²¹ Pichot et al (1984). Ann. Med. Psychol. 142(6):862-5

¹²² Tami et al (2021) Int. J. Environ. Res. Public Health, 18(11), 6004

¹²³ Kersten et al. (2022) Scientific Reports, 12:8801

¹²⁴ Ware et al. Med. Care 1999

¹²⁵ Nasreddine ZS et al (2005). J. Am. Geriatr. Soc 53(4):695-9

¹²⁶ Roberts SB et al (2001) Br. J. Health Psychol. 6(part 4):373-383

¹²⁷ Lai Y-J. et al (2023) Front Med Vol 10

¹²⁸ Verger, A. et al (2022), Eur J Nucl Med Mol Imaging. 49(9):3197-3202

¹²⁹https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/202301/synthese_symptomes_prolonges_a_la_suite_d_une_covid_19_de_l_adulte_diagnostic_et_pe_c.pdf

acuité diagnostique et une bonne dose d'empathie. Cette difficulté est renforcée par le contexte de pénurie actuelle de médecins. De plus, le récit de la maladie de la part des patients est difficile à lire puisqu'eux-mêmes ont du mal à relier leurs symptômes.

L'amélioration de la qualité du diagnostic positif est un véritable enjeu puisqu'en dépend la qualité de la prise en charge. Il est important de prescrire la bonne quantité d'examen complémentaires (imagerie, explorations fonctionnelles, biologie) : ni trop, car cela peut être anxiogène, ni trop peu car il est important d'éliminer les diagnostics différentiels avant de poser le diagnostic de SPC.

Diagnostic étiologique

En raison du large éventail de symptômes et de l'absence de critères biologiques établis, le diagnostic étiologique du SPC représente ainsi un véritable défi¹³⁰. A l'absence de critères biologiques établis s'ajoute la difficulté d'identifier une infection passée au SARS-CoV-2, qui constitue un critère essentiel. En effet, les tests sérologiques ne sont plus fiables après 3 mois dans la mesure où les anticorps sanguins témoignant de l'infection peuvent disparaître¹³¹. Toutefois, les difficultés de rattachement au SARS-CoV-2 sont *in fine* secondaires dans la prise en charge et ne doivent en aucun cas avoir un impact sur la qualité des soins prodigués, tous les symptômes devant être traités quelle que soit leur origine ; et le suivi devant être réalisé quelle que soit la précision diagnostique étiologique.

F. Pistes thérapeutiques préventives et curatives

Il n'existe à ce jour aucun traitement étiologique des formes prolongées de la Covid-19.

La quasi-totalité des personnes souffrant de SPC relève à ce jour d'une prise en charge ambulatoire où le médecin généraliste a une place essentielle dans le premier recours et la coordination des soins. Le principe de la médecine générale et des soins primaires étant « la décision en situation de doute », il n'est pas nécessaire d'avoir une certitude diagnostique sur le diagnostic de SPC pour mettre en place une stratégie adaptée aux symptômes. La prise en charge individuelle repose sur une analyse rigoureuse des symptômes basée sur une écoute attentive du patient avec empathie et sans jugement. L'interrogatoire, l'analyse du parcours médical (prescriptions antérieures, résultats des examens complémentaires, etc.) et l'examen physique permettent d'orienter le diagnostic et la prise en charge, avant tout multidisciplinaire et reposant sur quatre piliers repris par les recommandations de la HAS en février 2021¹³² :

- **Les traitements symptomatiques**, qu'il s'agisse d'anti-inflammatoires, d'antihistaminiques, de bêtabloquants
- **La rééducation adaptée à chaque patient** et dans différents domaines fonctionnels : rééducation respiratoire en cas de syndrome d'hyperventilation, olfactive en cas de troubles de l'odorat, neuropsychologique ou orthophonique en cas de troubles cognitifs ou du langage, ou encore d'une réadaptation globale par la reprise d'une activité physique adaptée quand le patient s'en sent capable. Des programmes d'activité physique adaptée (entraînement progressif à l'effort sur plusieurs semaines) ont fait preuve de leur efficacité et peuvent être organisés dans des structures déjà existantes de réhabilitation respiratoire ou cardiaque. Plus de 60 essais sont ou ont été conduits sur la réadaptation ou les parcours de soins comprenant la réadaptation. Une revue systématique incluant une méta-analyse des données suggère que les interventions de réadaptation sont associées à des améliorations de la capacité d'exercice fonctionnel, de la dyspnée et de la

¹³⁰ O'Hare, A. et al (2022). JAMA Network Open 5(11): p. e2240332

¹³¹ Sneller et al (2022) Annals Intern Med 175(7), pp.969-979

¹³² Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19, 12 février 2021 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge

qualité de vie par rapport aux soins standard actuels¹³³. Cette efficacité de la prise en charge holistique basée sur la réadaptation a été également suggérée chez l'enfant¹³⁴. Par ailleurs, sont maintenant reconnus les bienfaits de l'exercice physique sur l'apparition mais aussi l'évolution des maladies chroniques notamment par la réduction des marqueurs de l'inflammation¹³⁵.

La rééducation doit être extrêmement progressive et parfaitement appropriée à la nature des troubles. Un programme de rééducation insuffisamment personnalisé peut être stigmatisant et aggraver les troubles. Sur le plan neurologique, des programmes de remédiation neurocognitive conduits par des neuropsychologues et/ou des orthophonistes permettent d'orienter le potentiel de plasticité cérébrale dans la bonne direction.

- **L'éducation** du patient, qui doit apprendre à analyser et gérer ses symptômes de façon à éviter au maximum de les intensifier. Au terme d'« éducation » du patient utilisé par la HAS, nous préférons parler d'« ajustement » du patient à son environnement et d'adaptation de l'environnement à l'état du patient. Le patient doit ajuster au mieux son quotidien. Mais son environnement doit aussi s'adapter à son "handicap" transitoire pour que celui-ci ne devienne pas définitif et que le patient puisse se projeter concrètement vers un rétablissement. Cette démarche d'ajustement du patient et d'adaptation de l'environnement doit accompagner positivement ce « coping » et « empowerment » dans le cadre d'une **société inclusive** que ce soit sur le plan social, professionnel ou scolaire. Un exemple très concret est la question des pauses sur le lieu de travail ou à l'école, là où une récréation de 15 minutes ou une pause-café de 10 minutes suffisaient, le SPC peut nécessiter des pauses plus longues sans que cela ne soit stigmatisant. Ces pauses adaptées à la maison, au travail, à l'école permettront de prévenir les arrêts maladie prolongés et/ou répétés.
- **La prise en charge psychologique**, voire les anxiolytiques et antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la sérotonine, sont souvent efficaces et pourraient avoir un effet bénéfique sur certains troubles neurologiques. La thérapie cognitive et comportementale aide à améliorer les patients atteints de fatigue extrême. Plus de 20 essais sont ou ont été conduits sur la prise en charge comportementale du SPC, soit axés sur les troubles cognitifs, la fatigue et l'exacerbation des symptômes à l'effort, soit de type thérapies cognitivo-comportementales et thérapies / reconditionnement cognitifs. Récemment, un essai randomisé réalisé aux Pays Bas a apporté des résultats positifs concernant l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale apportée pendant 4 mois avec un bénéfice persistant au-delà de 6 mois en fin de traitement¹³⁶. Les interventions basées sur la pleine conscience ont également été associées de manière significative à une augmentation des cytokines anti-inflammatoires après le traitement¹³⁷.

Cependant, même si ces études soulignent l'importance d'un soutien psychologique et l'existence d'un possible lien neuro-psycho-immuno-inflammatoire, les bénéfices, certes significatifs sur le plan statistique restent relativement faibles d'un point de vue clinique et ne permettent pas de considérer qu'il s'agit là du pilier du traitement. Par ailleurs, la thérapie cognitivo-comportementale est une approche rigoureuse qui ne doit pas s'apparenter à des solutions alternatives d'accompagnement plus ou moins standardisé de type « coaching » ou autre très en vogue actuellement.

Actuellement, il n'existe pas de médicament efficace pour les altérations cognitives, bien que plusieurs pistes soient étudiées, dont celle des neurostimulants, ou celle de médicaments modulant l'inflammation. Par ailleurs, certains résultats suggèrent un effet bénéfique de la metformine¹³⁸ à la phase aiguë de la maladie du fait de son effet immunomodulateur.

¹³³ Poulipoulou et al (2023) JAMA Network Open. 6(9):e2333838.

¹³⁴ Frisk et al. (2023), Sci REp 13, 9423

¹³⁵ -Gleeson et a (2011). Nature reviews immunol, 11(9):607-15 ; Khosravi et al. Brain, Behavior, and Immunity 81 (2019), Wang et al. Front. Psychol. 2023

¹³⁶ Kuut et al (2023), CID. 77(5):687-695

¹³⁷ Ballesio et al (2023) Brain Behavior and Immunity, 31, p.100647

¹³⁸ Bramante, C. T. et al (2023). The Lancet Infectious Diseases. Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00299-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00299-2)

Il faut surtout souligner le bénéfice du traitement anti-viral de la phase aigüe de la Covid-19, notamment avec le nirmatrelvir¹³⁹ ou plus récemment avec l'ensitrelvir¹⁴⁰, qui ont montré un effet protecteur sur l'occurrence d'une forme prolongée.

Enfin, il est important d'avoir une démarche de prévention du SPC qui passe essentiellement par la **vaccination** à jour, et l'accès au **traitement anti-viral** précoce pour les personnes à risque de formes graves et à la protection effective et non stigmatisante des plus fragiles en période de forte circulation virale.

G- Travaux de recherche en cours

Une action coordonnée (AC) sur le SPC mise en place dès 2021 par l'ANRS-MIE a pour objectif de favoriser la recherche sur les conséquences de l'infection à SARS-COV-2 dans les dimensions épidémiologiques, physiopathologiques, thérapeutiques et sociales. Elle regroupe chercheurs, épidémiologistes, sociologues, médecins, associations de patients et historiens et élabore des axes de recherche prioritaires, des journées scientifiques et une veille scientifique. Cette AC a donné lieu à 2 appels à projets spécifiques et plus de 30 projets auditionnés et/ou développés et/ou mis en relation. A ce jour, les axes prioritaires restent très larges (définition, évolution de l'épidémiologie, impact social et économique, physiopathologie...), avec un objectif à plus long terme d'aborder le sujet en lien avec les autres SPI.

Un point crucial sera la mise à disposition de traitements efficaces. Des essais thérapeutiques sont en cours dans certains pays évaluant les anticoagulants, les antihistaminiques, des antiviraux, et, de façon moins conventionnelle, le recours à l'oxygénothérapie hyperbare ou à l'aphérèse¹⁴¹. Entre 2020 et 2022, 43 projets de recherche ont été suivis à l'échelle nationale sur le SPC, pour un total de 17,1 millions d'euros dont 15,5 millions de financement de l'état (MESR 8,1 millions / MSP 7,4 millions)¹⁴². A ce jour, 17 études sont en cours de réalisation. La majorité de ces études prévoit l'analyse finale dans le second semestre 2024. Les projets financés par l'ANRS|MIE ont généré à ce jour 8 publications. Trois d'entre elles décrivent des résultats préliminaires dans le domaine des comportements et représentations du SPC, notamment en association avec des symptômes dépressifs¹⁴³, trois autres articles reportent sur l'association entre SPC et fonctionnement cognitif, particulièrement senescence¹⁴⁴, un article suggère que des réponses immunitaires adaptatives divergentes définissent deux types de SPC¹⁴⁵, un article dans Nature Communications suggère que neuroinvasion et anosmie sont des phénomènes indépendants lors de l'infection par le SARS-CoV-2 et ses variants¹⁴⁶.

A l'échelle internationale, une initiative de grande ampleur a été lancée le 8 septembre 2022. Nommée « The Long Covid Research Initiative »¹⁴⁷, une dotation de 15 millions de dollars émanant de fonds privés a d'ores et déjà été octroyée afin notamment d'éclaircir le rôle de la persistance virale, en identifiant les réservoirs du virus, en décryptant les mécanismes du SPC et en menant des essais thérapeutiques.

¹³⁹ Xie, Y. et al (2023). BMJ (p. e073312). DOI : 10.1136/bmj-2022-073312

¹⁴⁰ Antar et Peluso (2023) Top Antiviral Med. 31(3):493-509

¹⁴¹ Yong, S. J. et al (2023). Expert Opinion on Investigational Drugs, 32(7):655–667

¹⁴² Copil Covid-long du 25 mai 2023

¹⁴³ -Lemogne C et al (2023) J Psychosom Res.

-Matta J et al (2023) J Psychosom Res.

- Matta et al (2023) Molecular Psychiatry, pre-print. doi: 10.1038/s41380-023-02179-9

¹⁴⁴ Dewisme J et al. (2023) J Neuropathol Exp Neurol. 82(9):814-817

-Delval L et al (2023). Nat Aging. 3,839-845

-Cecon E et al (2022) Cell Mol Life Sci. 79(7):361

¹⁴⁵ Kervevan J et al (2023) Front Immunol. Vol 14

¹⁴⁶ de Melo GD et al (2023) Nat Commun. 14: 4485

¹⁴⁷ « The Long Covid Research Initiative »

III. Etat des lieux opérationnel de l'offre de soins du SPC

A. En France, une réponse institutionnelle multi-échelle à trois niveaux

Face à l'ampleur de la pandémie, les pouvoirs publics français ont déployé task-forces et comités pour permettre une offre de soins satisfaisante sur tout le territoire. Une **task-force spécifique sur les formes persistantes de COVID** a été mise en place dès 2020, portée par le MSP, dont la DGS, la DGOS, la DSS et la CNAM.

Les autorités françaises ont considéré que la complexité intrinsèque du SPC rendait nécessaire une prise en charge personnalisée multi-échelle, basée essentiellement sur une modalité de prise en charge par le soin de premier recours coordonnée par les médecins référents des personnes concernées¹⁴⁸. La HAS préconise une prise en charge **pluridisciplinaire** afin d'être en mesure de traiter toute la diversité des symptômes des COVID persistants.

La DGOS structure l'offre de soins en trois niveaux de recours avec :

- Une prise en charge prioritairement vers le premier recours : les médecins généralistes au centre du dispositif,
- Un niveau intermédiaire comportant les explorations fonctionnelles (respiratoires, cardiologiques, neurologiques, ORL) et la prise en charge du retentissement psychologique si besoin.
- Les services de soins de suite et de réadaptation/ les centres spécialisés en dernier niveau pour la prise en charge des patients complexes.

130 **cellules d'appui et de coordination** pour le SPC¹⁴⁹ ont été mises en place sur l'ensemble du territoire. Portées par les acteurs locaux de la coordination déjà existants (Dispositif d'Appui à la Coordination (DAC), Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS)), elles ont pour mission l'accompagnement, l'information et l'orientation des professionnels et des patients et l'organisation du parcours des patients.

Les médecins traitants orientent les patients souffrant de SPC selon la structuration territoriale via les cellules de coordination départementales en fonction des préconisations de la HAS¹⁵⁰. Chaque cellule de coordination devrait être en mesure de proposer un parcours cohérent au sein d'un dispositif sanitaire bien cartographié.

Depuis 2022, la structuration de l'offre de soin SPC a été renforcée avec :

- La loi du 24 janvier 2022¹⁵¹, prévoyant la création d'une **plateforme de référencement, de prise en charge et d'orientation des patients souffrant de SPC** (création par la CNAM en partenariat avec l'association TousPartenairesCovid), ainsi que le renforcement du rôle des ARS dans la mise en œuvre rapide d'unité de soins SPC. Le patient remplit sur la plateforme digitale un questionnaire d'informations systématisé partagé avec le médecin traitant afin de préparer et d'optimiser la première consultation.
- Une **dotations de 20 millions d'euros** au titre des mesures nouvelles pour le Fonds d'intervention régional (FIR) 2022-2025, pour la mise en place par les ARS des dispositifs d'accompagnement des patients via une aide aux cellules de coordination et aux structures identifiées pour la prise en charge des patients et la fourniture d'éléments d'information et d'orientation des cellules de coordination. A ce jour, 5 millions d'euros ont été utilisés¹⁵² de façon inégale sur le territoire ; mais il est impossible de déterminer si les crédits utilisés par les DACs l'ont été pour le SPC ou d'autres domaines. L'enveloppe FIR est fongible et les crédits ne sont pas fléchés en vertu du principe de territorialisation ; cette fongibilité, à la main des ARS définissant leur propre politique

¹⁴⁸ HAS, réponses rapides relatives aux critères diagnostics, aux modalités de dépistage et de prises en charge des adultes avec symptômes prolongés, 12 février 2021

¹⁴⁹ Voir MINSANTE 45 et DGS Ur du 23 mars 2021

¹⁵⁰ Dont 2023-2025 « Prise en charge des patients présentant des symptômes prolongés suite à une COVID 19 »

¹⁵¹ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045067964>

Décret d'application de l'article 1 de la LOI n° 2022-53 du 24 janvier 2022 visant à la création d'une plateforme de référencement et de prise en charge des malades

¹⁵² Audition du CMG du 22 juin 2023

régionale d'intervention en matière d'allocation des fonds, suggère que l'investissement annuel dans le SPC ne peut être contraint a priori ni tracé a posteriori.

- En parallèle, des **initiatives locales** ont vu le jour dans certains hôpitaux mais ne sont pas toujours soutenues sur le plan RH, logistique et financier.

B. La réalité du terrain : une offre de soins encore trop peu lisible pour les patients et dont la déclinaison territoriale demeure très hétérogène

Malgré cette réponse institutionnelle et malgré les mises en garde régulières dès les premiers mois de la crise sanitaire par diverses institutions internationales (dont l'OMS), les stratégies de lutte contre la pandémie en France n'ont pas intégré cette dimension, contrairement à d'autres pays comme l'Allemagne ou les Etats-Unis. **Il semble y avoir eu, depuis l'élaboration de cette structuration de l'offre de soins à trois niveaux, une absence de réelle volonté politique nationale et/ou une mise en œuvre très variable en fonction des territoires.**

1) Une offre de soin trop peu organisée et encore trop hétérogène sur le territoire national

Une enquête déclarative des cellules de coordination conduite auprès des ARS¹⁵³ a montré une très forte hétérogénéité de maillage territorial entre les régions (quelques régions couvertes en totalité, comme l'IDF ou l'Occitanie), de financement (moins de la moitié sont financées), de personnel dédié et formé en DAC, de visites à domicile et d'outils d'évaluation dédiés. De plus, l'évaluation du nombre de personnes souffrant de SPC prises en charge n'est à ce jour pas envisageable dans de nombreuses régions. Des tendances générales ont toutefois été soulignées lors de cette enquête : un portage des cellules majoritairement par les DAC, des investissements en priorité vers l'orientation des patients dans le système de soins, et des actions de sensibilisation des professionnels de santé.

Certaines régions ont été dynamiques et novatrices. La Région Occitanie a mis en place un parcours de soins coordonnés SPC holistique, gradué, pluridisciplinaire et territorialisé, incluant des patients partenaires/représentants de patients au niveau des DAC et SSR SPC. La Lorraine a tissé à l'échelle départementale un réseau pluri professionnel ville-hôpital-tutelles particulièrement inclusif avec une DAC pro-active, créative et bien identifiée. La région Auvergne Rhône-Alpes a une bonne filière Sport- Santé permettant de prendre en charge et réadapter les patients souffrant de SPC. Mais la majorité des territoires souffre d'un réseau sous-doté et peu identifié par les patients et les médecins de premiers recours.

2) Une information non optimale des professionnels de santé sur les structures de prise en charge et sur la pathologie, et une absence de mise en réseau

Les difficultés de prise en charge peuvent résulter en partie des barrières d'accès à une information adaptée et actualisée face auxquelles les professionnels de santé peuvent se trouver, ainsi qu'à une difficulté à évaluer les symptômes de manière objective (notamment l'intensité de la fatigue).

Si les informations essentielles existent sur les sites officiels, elles semblent insuffisamment connues des professionnels de santé. Ainsi, une étude (CNAM - BVA¹⁵⁴) a montré que seuls 30% des médecins généralistes connaissent les fiches de réponse rapide de la HAS, mais le plus souvent partiellement. De même, seul un médecin

¹⁵³ Abraham E., Enquête FACS (Fédération Nationale des Dispositifs de ressources et d'appui à la coordination des parcours de santé) nationale, Cellules de coordination Covid-long et DACS, 2023

¹⁵⁴ Enquête FTCLIM 2022

généraliste sur quatre connaît l'existence des cellules de coordination SPC, et 95% des médecins généralistes souhaitent avoir un accès rapide à l'information utile à la prise en charge du SPC. Ces informations existent sur certains sites ARS mais les liens ne sont pas toujours connus des utilisateurs.

Par ailleurs, le niveau de connaissance des soignants de premier recours concernant le SPC et les SPI est hétérogène, créant une iniquité de prise en charge dépendant du soignant de premier recours. Cela peut induire des difficultés d'alliance thérapeutique ou parfois des prises en charge délétères quand le diagnostic n'est pas assez précis. L'exemple de prescription de kinésithérapie respiratoire un peu trop générique de type « rééducation à l'effort » peut être contre-productive en présence de syndrome de dysautonomie, d'hyperventilation ou de déconditionnement. Ce constat a d'ailleurs conduit la HAS à mettre à jour sa fiche kinésithérapie sur le réentraînement progressif à l'effort en avril 2023¹⁵⁵, ou encore la SPLF à organiser des séances plus fréquentes de formation des kinésithérapeutes à ce syndrome.

Chez les enfants, il existe probablement un problème de détection avec des symptômes peu spécifiques, un corps enseignant peu sensibilisé et des professionnels soignants avec un niveau de connaissance hétérogène sur la question des SPI, particulièrement dans les tranches d'âge les plus à risque qui sont les 0-3 ans et les adolescents¹⁵⁶.

3) Conséquences pratiques d'une offre de soins non optimale et d'une tendance à la « stigmatisation »

En début d'année 2023, un article américain paru dans le Lancet – d'un immunologiste et d'un rééducateur fonctionnel – ¹⁵⁷ précise que le Covid-long s'intègre dans le cadre bien connu des SPI avec une physiopathologie organique classique et qu'il est contre-productif pour les personnes souffrant de SPC et non justifié aux plans clinique et scientifique de classer le SPC dans la catégorie des affections psychosomatiques.

En France, les associations de patients rapportent que certains patients peuvent avoir une difficulté à accéder à des soins adaptés en raison d'une « psychiatisation » de leurs symptômes, avec une tendance chez certains professionnels de santé à catégoriser très rapidement les symptômes de SPC comme somatoformes. Ceci est lié à l'amalgame fréquemment fait, parfois même par les spécialistes de la question, entre SPI et troubles somatoformes. Le flou existant dans le monde médical induit souvent une mise en échec, avec déni et réaction défensive de certains soignants aggravant les troubles des patients et induisant des mécanismes qui s'apparentent à ceux décrits au cours des troubles somatoformes : crispation et errance médicale. Ainsi, des difficultés de prise en charge des SPC peuvent pour certaines être inhérentes à l'organisation et à la qualité de l'offre de soins dans un contexte global de pénurie médicale :

- Un manque de connaissance concernant l'existence même et la physiopathologie des SPI au sein du corps médical rendant souvent difficile une alliance thérapeutique efficace
- Une forte variabilité dans la qualité et l'accessibilité des soins prodigués au sein des différents centres dédiés au SPC
- Une méconnaissance de certains professionnels de santé de l'existence des DAC et de la structuration de l'offre de soins incluant les centres de prise en charge spécialisés, contraignant les patients à les fréquenter en accès direct¹⁵⁸ et renforçant les inégalités d'accès.
- Un trop faible niveau de coordination entre professionnels de santé, notamment entre professionnels de premier recours, médecins spécialistes et structures secondaires et tertiaires avec la sensation chez certains patients de devoir « partir à la recherche » de médecins spécialistes, sentiment accru par la compartimentalisation du système de santé.

¹⁵⁵https://www.has-sante.fr/jcms/p_3429665/en/symptomes-prolonges-de-la-covid-19-dit-covid-long-la-has-actualise-ses-travaux

¹⁵⁶ Roesler et al. (2022) Plos Medicine 19(11), p. e1004122 ; Lopez-Leon S. et al (2022) Scientific reports 12(1) ; Osmanov I.M. et al (2021) Eur Respir J, 59(2), p.2101341

¹⁵⁷ Iwasaki et Putrin (2023). The Lancet Infectious Diseases, 23(4):393-395

¹⁵⁸ Élément transmis par la CMG lors de son audition du 22 juin 2023

- Une trop faible prise en compte de l'expérience des patients atteints de SPC, en raison notamment d'une absence de représentants de personnes souffrant de SPC au sein de la plupart des structures institutionnelles, et notamment des ARS (aucune association de personnes souffrant de SPC n'étant agréée, condition de la représentation des usagers).
- Un risque d'essoufflement du suivi sur le long-terme et une sensation d'abandon territorial pour les patients diagnostiqués au début de la pandémie. Certains patients estiment être « abandonnés » par le système, constatent la fermeture croissante d'unités et ont la sensation que l'on ne leur propose pas de suivi satisfaisant.
- Un sous-recours et un sous-diagnostic de certaines populations déjà fragiles en raison de l'attribution des symptômes de SPC à d'autres causes telles que l'âge, la préexistence d'une maladie chronique ou encore la précarité sociale.
- Un faible niveau de connaissances globales sur le SPC pédiatriques, et une difficulté d'avoir des parcours spécialisés pour les enfants

Ces éléments peuvent freiner la prise en charge du patient et être à l'origine de :

- Un sous-diagnostic ou une prise en charge thérapeutique inadaptée et une absence de suivi rassurant pour les patients
- Une mise en échec d'une proportion importante de soignants
- Une crise de confiance patient/soignant : le patient qui arrive avec ses symptômes n'est pas entendu ; la primo-consultation peut se révéler anxiogène pour les deux parties et induire un biais de « cadrage » qui rendra la trajectoire de la maladie et de sa prise en charge encore plus compliquée
- Une invisibilisation du patient, dont l'expérience est minimisée, ce qui peut mener à son exclusion sociale, à un sentiment d'abandon ou d'isolement
- Une hyper-responsabilisation et une culpabilisation du malade : la responsabilité est reportée sur le patient, ce qui provoque un manque de prise en charge et de soutien collectif
- Une augmentation des difficultés psychologiques à vivre avec les symptômes post-infectieux
- Une frustration, crispation et un épuisement des associations
- Le recours accru à des médecines alternatives : les patients ont tendance à chercher eux même des solutions, en recourant à des thérapies complémentaires et non conventionnelles (ostéopathie, acupuncture), ou encore à des compléments alimentaires, avec un impact financier parfois non négligeable.

A l'échelle des politiques publiques, la task-force sur le sujet s'est essoufflée au fur et à mesure que la France sortait de sa situation pandémique.

C. Décalage entre l'efficacité du système français et celle d'autres pays Européens : « Benchmarking » international : exemples de pratiques à l'étranger

Le COVARIS a effectué une analyse comparative de la prise en charge du SPC dans divers pays européens et nord-américains, résumée dans le tableau ci-dessous :

<u>Domaine</u>	<u>Pays</u>	<u>Exemple de pratiques à l'étranger</u>
Aides digitales aux patients	Royaume-Uni	Le plan Covid-long porté par le NHS et mis en place en 2021-2022 a notamment fait émerger Your Covid Recovery , un site offrant une aide digitale et interactive aux patients pour faire face aux symptômes du Covid-long, développé conjointement par des experts et des patients . Le site propose 4 onglets destinés: aux personnes ayant eu le Covid-19 depuis moins de 4 semaines, aux patients qui ont été hospitalisés pour Covid-19, aux patients qui ont ou pensent avoir le Covid-long, et aux enfants et adolescents. De plus, un programme de réhabilitation complet a été développé. Il offre des conseils complets et personnalisés sur la gestion des symptômes et la possibilité aux patients de se fixer des objectifs et de suivre leur évolution.
	Suisse	En 2021 a été créée RAFAEL ¹⁵⁹ , une plateforme numérique interactive d'informations et d'échanges sur les séquelles à long terme du Covid-19, destinée au grand public et aux professionnels de santé. Le site informe sur les complications, les symptômes persistants connus et leur prise en charge (investigations, traitements, réhabilitation), ainsi que l'impact social qui peut en découler. Les questions posées de manière récurrente et les études scientifiques alimentent les informations disponibles sur la plateforme. Le site inclut un agent conversationnel (chatbot) qui répond aux questions et fournit des informations sur les symptômes post-covid. Si une réponse ne peut être trouvée, la question est envoyée à l'équipe concernée qui prend ensuite contact avec le demandeur dans les 24-48h.
Développement de lignes directrices et bonnes pratiques à l'attention du personnel soignant / Formation du personnel soignant	Royaume-Uni	- Dès l'apparition des premiers cas de SPC, des lignes directrices ont été élaborées en collaboration entre le NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>), le <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (SIGN) et le Royal College ¹⁶⁰ . Les lignes directrices concernent notamment la détection des cas, mais également la prise en charge, la réhabilitation et le suivi des patients ; elles prennent notamment en compte la nécessité d'assurer l'égalité des patients dans l'identification de la maladie, en mettant l'accent sur les patients pouvant avoir des difficultés à exprimer leurs symptômes. - Des matériels de formation à destination des professionnels de santé ont également été créés ¹⁶¹ .
Mise en place de services de prise en charge spécifiques du SPC	Royaume-Uni	Depuis 2020, le NHS a mis en place des services post-COVID dans toute l'Angleterre pour les adultes, les enfants et les jeunes. Ces services multidisciplinaires comprennent des évaluations physiques, cognitives et psychologiques, des tests de diagnostic et une prise en charge ou une orientation ultérieure appropriée vers la réadaptation d'autres formes de soutien post-COVID.
	Suisse	Le premier interlocuteur est le médecin généraliste , qui redirige si besoin le patient vers un service spécialisé pour des examens plus poussés, où vers une offre de réadaptation. Il existe 47 offres de réadaptation et 49 consultations spécialisées à destination des personnes souffrant de post-COVID ¹⁶² . Certaines consultations sont également ouvertes directement aux personnes concernées.
Recherche	Suisse	La « loi Covid » permet entre autres le soutien à des projets de recherche et de développement de traitement contre le Covid-long par le gouvernement

		fédéral (en sus de l'accès aux antiviraux et de la mise en place des mesures exceptionnelles). La prolongation a été approuvée le 18 juin 2023 par référendum ; la loi est ainsi effective jusqu'à la mi-2024.
	Canada	Le budget de 2022 prévoit 20 millions de dollars sur 5 ans à l'intention des Instituts de recherche en santé du Canada, afin de soutenir la recherche sur les effets à long terme des infections par la COVID-19 sur les personnes vivant au Canada. Un réseau pancanadien de chercheurs et chercheuses nommé CanCovid a également été créé par la conseillère scientifique en chef du Canada. Il vise à faciliter les collaborations de recherche sur la Covid-19, dont le Covid-long ¹⁶³ .
Portage politique	Canada	- En août 2022, le groupe de travail multidisciplinaire sur la condition post-Covid-19 a été créé pour élaborer une feuille de route scientifique destinée à gérer le syndrome post-COVID-19, et notamment faire des recommandations sur la manière d'aborder les répercussions sanitaires et socio-économiques du syndrome. Le rapport complet est paru en mars 2023 ¹⁶⁴ . - Un Secrétariat sur le SPC a été créé au sein de l'Agence de la santé publique du Canada, pour mieux coordonner et orienter stratégiquement les travaux en cours sur la maladie. Il s'agit notamment de coordonner une approche pangouvernementale en prenant des mesures pour combler les lacunes en matière de données et de preuves concernant ce syndrome, ainsi que d'aider les Canadiens à le gérer et à s'en remettre.
	Royaume-Uni	Un fond de 90 millions d'euros pour l'année financière 2022-2023 a été mis en place dans le cadre du plan Covid-long porté par le NHS ¹⁶⁵ .
Financements dédiés	Canada	- Le budget de 2022 a alloué 9 millions de dollars sur 3 ans à l'Agence de la santé publique du Canada. Cette somme a été consacrée à la création et à l'évaluation de lignes directrices et d'outils fondés sur des données probantes afin de soutenir patients, soignants et professionnels de santé. - Le ministère de la Santé et des services sociaux du Québec a investi 20M\$ jusqu'en 2027 pour supporter un réseau intégré de 15 cliniques post-COVID, dont 5 sont des centres spécialisés, et les 10 autres des satellites dans le modèle de soins déployé au Québec. Des investissements semblables sont en cours dans d'autres provinces.
Remboursements des soins, Allocations et indemnités pour	Suisse	Une allocation pour perte de gain peut être versée en fonction du contrat de travail et de l'assurance. En cas d'incapacité à travailler pour une longue durée, il est possible de s'inscrire à l'assurance invalidité (AI), qui déterminera les mesures nécessaires et qui évaluera le droit à une rente

¹⁵⁹ <https://www.rafael-postcovid.ch/>

¹⁶⁰ COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline

<https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>

¹⁶¹ <https://www.england.nhs.uk/publication/long-covid-a-framework-for-nursing-midwifery-and-care-staff/>; <https://www.england.nhs.uk/publication/long-covid-advice-and-resources-for-healthcare-professionals-in-primary-care/>; <https://elearning.rcgp.org.uk/course/view.php?id=492>

¹⁶² <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/post-covid-19-erkrankung/sprechstunden-rehaangebote.html#-486956294>

¹⁶³ <https://science.gc.ca/site/science/fr/bureau-conseillere-scientifique-chef/initiatives-reponse-covid-19/reseau-cancovid>

<https://science.gc.ca/site/science/fr/bureau-conseillere-scientifique-chef/initiatives-reponse-covid-19/reseau-cancovid>

¹⁶⁴ <https://science.gc.ca/site/science/fr/bureau-conseillere-scientifique-chef/initiatives-reponse-covid-19/syndrome-post-covid-19-canada-etat-connaissances-cadre-daction>

¹⁶⁵ The NHS plan for improving long COVID services, 28 July 2022,

<https://www.england.nhs.uk/publication/the-nhs-plan-for-improving-long-covid-services/>

les personnes souffrant de post-COVID		<p>dans le cas où les efforts de réadaptation n'ont pas eu le succès escompté. Les indemnités versées varient en fonction du statut :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les employés, l'employeur est tenu de maintenir le salaire ; la durée du maintien dépend de l'affiliation ou non de l'employeur à une assurance d'indemnités journalières, qui couvrent 80% du salaire pendant 720 jours. - Pour les indépendants, les indemnités dépendent de la souscription ou non à une assurance indemnité journalière ou une assurance incapacité de gain.
	Belgique	<p>Depuis le 1^{er} juillet 2022, les soins de première ligne sont remboursés via un « trajet de soins COVID long » personnalisé. Pour cela, une convention d'un an a été conclue par l'institut national d'assurance maladie-invalidité avec les dispensateurs de soins de première ligne et les mutualités. Ainsi, les patients reconnus comme souffrant de SPC ne payent ni ticket modérateur ni supplément. Les soins de kinésithérapie, logopédie, psychologiques, diététiques, ergo thérapeutiques et neuropsychologiques sont remboursés.</p>
Structuration du tissu associatif	Suisse	<ul style="list-style-type: none"> - Altea¹⁶⁶ : Réseau dédié au Covid long qui s'adresse aux personnes touchées, à leurs proches aux professionnels de la santé et aux chercheurs. Il comprend un annuaire des cliniques, médecins et thérapeutes spécialisés dans le Covid-long. - Long Covid Suisse¹⁶⁷, association de patients qui propose des liens vers des consultations et qui propose un site dédié au Covid-long chez les enfants¹⁶⁸ - Covid Langzeitfolgen¹⁶⁹, qui traite des questions juridiques en lien avec le Covid-long
	Canada	<p>Divers groupes de soutien ont également émergé : Covid Longue Québec, Survivor Corps, Long Covid SOS, Long Covid Kids, C19 Recovery Awareness, Covid long-haulers Canada, Long Covid Resources Canada.</p>

D. Importance d'une prise en charge holistique et coordonnée intégrant les dispositifs de prise en charge d'autres pathologies post-infectieuses :

Le SPC requiert une approche globale multidisciplinaire et une prise en charge multi-approches afin de donner l'espoir d'un rétablissement.

Le COVARS considère que la prise en charge thérapeutique du SPC doit viser à traiter les symptômes, quels qu'ils soient, de manière conjointe et ce sans recherche obstinée de la cause de ces troubles : l'approche doit être holistique, médico-psycho-sociale et non dualiste (physique vs mental)¹⁷⁰. La prise en charge spécifique des personnes souffrant de SPC « semble constituer en elle-même un facteur de protection de la dépression et de l'anxiété, suggérant que tout patient présentant un SPC puisse bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire

¹⁶⁶ <https://www.altea-network.com/fr/>

¹⁶⁷ <https://www.long-covid-info.ch/fr/>

¹⁶⁸ <https://longcovidkids.ch/>

¹⁶⁹ <https://www.covid-langzeitfolgen.ch/index.php>

¹⁷⁰ -Saunders C et al (2023) Lancet Respir Med 11 (2): e12–13. ; Cornish F, Stelson E.A (2023), Correspondence, the Lancet Resp Vol 11

spécifique à cette pathologie »¹⁷¹. Il est essentiel, quelle que soit la précision du diagnostic, que les symptômes soient reconnus par les soignants, traités et suivis de manière régulière et systématique.

La place du médecin généraliste est centrale dans la détection précoce, la reconnaissance du problème, l'orientation et la coordination de la prise en charge multidisciplinaire. Il doit être en lien avec des structures de confirmation « diagnostic fin » si nécessaire intégrant la capacité d'objectiver les symptômes par des explorations fonctionnelles et des centres de prise en charge globale ayant une approche multidisciplinaire intégrant la dimension psychologique, sociale et les enjeux de réadaptations respiratoire, cardiologique, neurologique, ORL, cognitive et comportementale en fonction du type d'atteinte. C'est le médecin généraliste, qui le plus souvent, connaît la personne avant l'occurrence des troubles qui sera le plus à même d'orienter le patient.

Le triptyque (1) médecin clinicien (généraliste, interniste, infectiologue etc.) – (2) physiologiste explorateur/réadaptateur fonctionnel /kinésithérapeute/ergothérapeute et (3) psychologue/neuro psychologue/psychiatre est fondamental dans le diagnostic et dans la prise en charge.

Il faut souvent y associer une prise en charge sociale intégrant le plus souvent la médecine du travail ou la médecine scolaire. Chez l'enfant, il est très important de sensibiliser aussi le corps enseignant pour améliorer la détection car les conséquences scolaires sont fréquentes. Dans le contexte actuel de pénurie de docteurs, notamment de médecins généralistes dans certaines régions, il paraît essentiel de **maintenir et de renforcer les structures permettant cette approche multidisciplinaire pour prendre en charge ces patients souffrant de SPC**, et de SPI plus largement. Ces centres doivent intégrer une filière pédiatrique et présentent plusieurs avantages :

- Un gain de temps pour les médecins de premier recours,
- Un aiguillage approprié et précoce,
- Une prise en charge homogène et uniforme sur le territoire,
- Une démarche équitable car le soutien psychologique y est intégré et non à la charge des malades.

Dans certaines régions où l'offre de ce type de soins, notamment de réadaptation physique et de soutien psychologique, est sous dotée, il paraît intéressant de réfléchir à **mutualiser** les offres permises par les centres « Covid-long / SPC », les maisons Sport. Santé et les centres de références des maladies vectorielles à tiques (CRMVT) pour densifier et homogénéiser l'offre de prise en charge sur le territoire, ces 3 entités bénéficiant le plus souvent de compétences cliniques, ré adaptatives, neuropsychologiques et sociales nécessaires. En effet , comme l'ont montré plusieurs études prise en charge holistique basée sur la réadaptation est associée à des améliorations de la capacité d'exercice fonctionnel, de la dyspnée et de la qualité de vie par rapport aux soins standard actuels¹⁷², aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant¹⁷³ et est objectivée par la réduction de marqueurs de l'inflammation¹⁷⁴.

C'est probablement aux DAC de monter en charge pour renforcer les structures déjà créées, les référencer en fonction de critères établis dans un cahier des charges précis et de faire le lien entre les médecins cliniciens et ces centres de prise en charge spécifiques, qui pourraient, dans un deuxième temps, être mutualisés avec d'autres structures permettant une prise en charge globale regroupant les mêmes compétences.

Devant une nouvelle maladie, d'autant plus quand elle survient dans un contexte aussi brutal que celui d'une épidémie, les questions de l'élaboration du savoir et de la construction d'une relation patient-soignant sont primordiales. Particulièrement dans une entité aussi complexe que le SPC, les notions de co-construction de la connaissance, de relation de confiance réciproque et équilibrée, de prise de décision partagée sont fondamentales pour la mise en place d'une alliance thérapeutique qui aura un impact majeur sur la trajectoire des patients et

¹⁷¹ Levent-Krauskopff, S. (2023). *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2023.05.001>

¹⁷² Pouliopoulou et al (2023) *JAMA Network Open*. 6(9):e2333838.

¹⁷³ Frisk et al. (2023), *Sci REp* 13, 9423

¹⁷⁴ -Gleeson et a (2011). *Nature reviews immunol*, 11(9):607-15 ; Khosravi et al. *Brain, Behavior, and Immunity* 81 (2019), Wang et al. *Front. Psychol.* 2023

permettra un espoir de rétablissement. La place des patients experts est centrale et doit être généralisée et plus clairement encadrée.

Le SPC devrait être vu comme une opportunité pour aborder la complexité des SPI et l'ensemble des mécanismes qui les sous-tendent. Il est nécessaire de s'interroger sur les avantages d'un rapprochement des dispositifs de prise en charge SPC et d'autres pathologies post-infectieuses ; centres spécialisés des maladies vectorielles à tiques, maison de sport santé, etc.

IV. Impact social et fardeau économique du SPC

A. Impact social du SPC : retentissement sur la vie quotidienne et professionnelle des patients

Les travaux en sciences humaines et sociales permettent aujourd'hui de comprendre l'impact du SPC, non limité au domaine sanitaire et ayant des conséquences économiques et sociales bien documentées¹⁷⁵.

1) Retentissement sur la vie quotidienne et professionnelle des patients

Stratégies d'adaptation et impact sur les activités quotidiennes

L'impact social du SPC chez des soignants a été objectivé comme ayant un **retentissement significatif sur la vie sociale, familiale et professionnelle**¹⁷⁶, l'impact étant proportionnel à la fréquence des symptômes. En l'absence de traitement efficace, les patients souffrant de troubles cognitifs liés au SPC développent des stratégies d'adaptation dites de « coping »¹⁷⁷ afin de limiter leurs symptômes dépressifs, d'anxiété ou d'épuisement, stratégies qui engendrent diminution du rythme des activités sociales, résultant chez certains un isolement social. La sphère familiale peut également être touchée, avec des incompréhensions familiales en l'absence de conscience collective du SPC.

En France, une étude sur 1000 patients souffrant de symptômes prolongés a montré que 77% d'entre eux considéraient l'impact desdits symptômes sur leur vie quotidienne et professionnelle comme 'insoutenable', et 48% estiment ne plus être en mesure de réaliser certaines activités comme la conduite automobile ou les tâches ménagères¹⁷⁸.

Au Royaume-Uni, une enquête portant sur 370 000 personnes en février-mars 2022 par l'*Office for National Statistics* a montré que le SPC affectait négativement les activités de la vie quotidienne de 1.1 millions de personnes dans le pays ; et pour 300 000 d'entre elles, leurs activités sont « fortement limitées » (soit 19% des patients souffrant d'un SPC perçu)¹⁷⁹. D'avril à juin 2021, 57 % des personnes souffrant de SPC estimaient ressentir un impact négatif sur leur bien-être général, 39 % sur leur capacité à faire de l'exercice physique et 30 % sur leur travail, avec des niveaux de quatre indicateurs de bien-être personnel inférieurs à ceux des personnes indemnes de Covid : anxiété (4,6 contre 3,8), satisfaction de vivre (6,4 contre 7,1), et bonheur (6,5 contre 7,1)¹⁸⁰.

Difficultés financières / Précarisation

Le SPC peut induire des difficultés financières pour les patients atteints des formes les plus invalidantes : perte de salaire liée à des arrêts maladies, une réduction du temps de travail, un licenciement, des frais de santé des soins spécialisés, des frais de déplacement, etc. Certaines difficultés sont inhérentes au système de protection sociale français : prise en charge en ALD, fin des droits aux indemnités journalières après trois ans, mise en invalidité, délais des démarches MDPH, etc.

¹⁷⁵ - Slama D et al. One-year follow-up of Covid Long-haulers: A Longitudinal Study Among Non hospitalized Patients. *ECCMID*. 2021; Davis HE et al (2021). *EClinicalMedicine*. 38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019; Tran VT et al (2022). *Clin Infect Dis*. 74(2):278-287. doi: 10.1093/cid/ciab352.

¹⁷⁶ Haverall S et al (2021). *JAMA*. 18;325(19):2015–2016. DOI : 10.1001/jama.2021.5612

¹⁷⁷ <https://www.em-consulte.com/article/1589320/les-consequences-psychologiques-du-covid-long-effe>

¹⁷⁸ Tran VT et al (2022). *Clin Infect Dis*. 74(2):278-287. doi: 10.1093/cid/ciab352.

¹⁷⁹ Ayoubkhani D et al. 7April 2022. ONS, p 3.

<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7april2022#measuring-the-data>

¹⁸⁰ <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronavirusandthesocialimpactsoflongcovidonpeopleslivesingreatbritain/7aprilto13june2021>

Au Royaume-Uni, une enquête a montré que 22% des personnes ayant souffert du SPC ont indiqué une atteinte des finances de leur ménage par la pandémie de Covid-19, contre 13% des personnes n'ayant pas été infectées¹⁸¹. Une autre enquête conduite auprès des patients atteints de SPC a indiqué que 50% d'entre eux devaient utiliser leur épargne pour subvenir à leurs besoins¹⁸².

Des témoignages d'associations de soutien aux patients relatent des situations de précarisation en lien avec des difficultés de protection sociale et de reconnaissance des symptômes SPC¹⁸³.

Impact sur le travail et l'insertion professionnelle

En France parmi une cohorte de patients souffrant des symptômes SPC, seuls 50% avaient repris leur travail à plein temps un an après, 30% à mi-temps et 20% n'avaient pu reprendre le travail¹⁸⁴. A l'international, les chiffres sont tout aussi alarmants : en Espagne, une enquête a montré que 10% des patients atteints de SPC ont perdu leur emploi¹⁸⁵ ; en Belgique, ce chiffre a été estimé à 20%¹⁸⁶. Au Royaume-Uni, l'organisation fédératrice des syndicats britanniques TUC a réactualisé un rapport en mars 2023, selon lequel 14% d'entre eux ont perdu leur emploi en raison de leur pathologie¹⁸⁷ (enquête réalisée auprès de 3000 personnes). De même, une enquête britannique a montré que les personnes signalant un SPC entre 7 et 12 mois après l'infection étaient 40% plus susceptibles d'être sans emploi¹⁸⁸. Les professionnels de santé sont aussi touchés ; une enquête conduite par la British Medical Association (BMA) en 2023 a estimé qu'un médecin sur cinq atteint de SPC ne travaille plus¹⁸⁹. D'autres estimations internationales estiment que **20 à 25% des personnes souffrant de SPC auraient diminué leur activité ou seraient sans emploi**¹⁹⁰.

En France, un sondage réalisé par la Société Française de Santé au travail en 2023 auprès de 145 médecins du travail indique que pour près de la moitié d'entre eux, le SPC représente un réel problème de santé au travail. En moyenne, un médecin du travail estime suivre 2,4 patients atteints de SPC. Soixante-cinq pourcents des médecins répondants disent avoir déjà dû adapter le poste pour leurs patients atteints de SPC.¹⁹¹ Toutefois, l'identification des travailleurs souffrant du SPC n'est pas une tâche aisée, en raison d'une part d'une trop faible sollicitation des patients atteints de SPC, et d'autre part, de faibles capacités de détection (le suivi se faisant en fonction de l'exposition au risque du salarié, et le médecin du travail suivant de 5000 à 10 000 personnes). La granularité des informations est telle qu'en l'absence de sollicitation directe du patient, la capacité d'identification de pathologies telles que le SPC sur le milieu du travail est très difficile.

Toutefois, il existe de réelles possibilités d'intervention pour le médecin du travail lorsqu'un salarié atteint de SPC est identifié. Les professionnels de santé au travail, organisés en cellule de prévention de la désinsertion professionnelle depuis la loi du 2 août 2021 relative à la santé au travail, préconisent diverses mesures de réinsertion telles que l'aménagement des horaires, du matériel, une réduction de la charge cognitive, le télétravail ou encore un changement de poste.

¹⁸¹<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronavirusandthesocialimpactsoflongcovidonpeopleslivesingreatbritain/7aprilto13june2021>

¹⁸² <https://www.tuc.org.uk/research-analysis/reports/workers-experience-long-covid>

¹⁸³ <https://www.rollingstone.com/culture/culture-features/long-covid-homeless-chronic-illness-gig-economy-1312460/>

¹⁸⁴ Slama D, et al.. ECCMID. 2021

¹⁸⁵ <https://www.infobae.com/espana/2023/06/16/impacto-brutal-de-la-covid-persistente-el-10-de-afectados-ha-perdido-el-empleo/>

¹⁸⁶ <https://www.humanite.fr/vie-quotidienne/coronavirus-covid-19/covid-long-le-casse-tete-de-la-reprise-du-travail>

¹⁸⁷ <https://www.tuc.org.uk/research-analysis/reports/workers-experience-long-covid>

¹⁸⁸<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronavirusandthesocialimpactsoflongcovidonpeopleslivesingreatbritain/7aprilto13june2021>

<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidandlabourmarketoutcomesuk2022/selfreportedlongcovidandlabourmarketoutcomesuk2022>

¹⁸⁹ <https://francais.medscape.com/voirarticle/3610491?form=fpf>

¹⁹⁰ <https://www.minneapolisfed.org/article/2022/the-long-shadow-of-long-covid>

- Davis HE et al (2021) . EclinicalMedicine. 38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.

¹⁹¹ Information transmise par le Pr Gehanno de la SFST

La Société française de médecine du travail (SFMT) a publié des recommandations des 2021 à la demande de la Direction Générale du Travail (DGT) et de la Direction Générale de la Santé (DGS) afin de sensibiliser les médecins du travail et les Services de Santé au Travail (SST) et de les inciter à mettre en place des plans de retour au travail adaptés¹⁹². Les principaux points de vigilance étaient les suivants : évaluer l'existence d'une demande vis-à-vis des symptômes et du travail, faire le point de la situation socioprofessionnelle et des particularités liées au statut (salarié, fonctionnaire), possibilités d'aménagements horaires ou organisationnels, de la charge psychique ou mentale. Ces recommandations ne concernent toutefois que les salariés et agents suivis par les services de santé au travail.

De son côté, l'Agence Européenne pour la sécurité et la santé au travail, dans sa note de 2022 sur le SPC¹⁹³, estime que les patients atteints de SPC devraient avoir un retour progressif au travail. Ceci permet de réduire les risques de rechutes (et de nouvelle absence) comme l'a souligné la Society of Occupational Medicine (SOM) britannique¹⁹⁴. Selon l'agence européenne, **les patients ne devraient pas effectuer plus de 70% de ce qu'ils se sentent capables de faire afin d'éviter la fatigue, facteur de retard dans leur rétablissement.** Ce niveau de fatigue est le mieux évalué par le patient lui-même, et des entretiens réguliers avec les gestionnaires doivent permettre une réhabilitation réussie. L'Agence Européenne pour la sécurité et la santé au travail a détaillé les modalités idéales de la réhabilitation des patients dans deux guides pratiques ; l'un pour les travailleurs et l'autre pour les managers¹⁹⁵.

Les employeurs d'une personne souffrant de SPC ou les médecins du travail font ainsi face à une multitude de questions concernant en premier lieu les limitations fonctionnelles vis-à-vis des tâches à réaliser, la trajectoire probable de leur rétablissement, les ajustements à apporter au poste ou aux horaires de travail, l'organisation du travail donnant accès à des services de santé et de réadaptation au travail (physiothérapie ou soutien en santé mentale). En France, la SFST estime que le retour au travail est impacté par le scepticisme des employeurs et des collègues et par **l'absence de politique de management du SPC dans la majorité des entreprises.** Enfin, des conséquences peuvent également se faire ressentir chez les proches de patients atteints de SPC grave, dans la mesure où ils peuvent être amenés à ajuster leurs horaires de travail afin de leur prodiguer des soins.

2) Reconnaissance et protection sociales du SPC

SPC, arrêts maladie, Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) et Affection Longue Durée (ALD)

Les personnes atteintes de SPC peuvent se trouver contraintes à réduire leur vie professionnelle, sous la forme de réduction du temps de travail ou d'arrêts maladie. En 2020, **30 à 50% des malades consultant en centre de prise en charge dédié SPC se trouvaient au moins transitoirement en arrêt de travail ou en temps partiel thérapeutique¹⁹⁶.** A ce jour, il n'existe pas en France d'affection longue durée (ALD) spécifique pour les symptômes persistants du Covid-19. Les modalités de prise en charge par l'assurance maladie des soins liés aux symptômes « SPC » sont à ce jour celles du droit commun. **Une prise en charge en ALD30 est toutefois possible dans 2 situations¹⁹⁷ :**

- L'ALD 30 si les symptômes s'intègrent dans une des affections reconnues comme ALD (ex : insuffisance respiratoire chronique).
- L'ALD 31 si existent une ou des pathologies caractérisées sévères et ou de forme évolutive ou invalidante comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à 6 mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse

¹⁹² <https://www.presanse.fr/ressources-sant%C3%A9-travail/covid-long-recommandations-de-la-societe-francaise-de-medecine-du-travail/>

¹⁹³ <https://osha.europa.eu/fr/publications/impact-long-covid-workers-and-workplaces-and-role-osh>

¹⁹⁴ Dans une tribune parue en août 2022, accessible ici : https://www.som.org.uk/sites/som.org.uk/files/Long_COVID_and_Return_to_Work_What_Works_0.pdf

¹⁹⁵ <https://osha.europa.eu/en/publications/covid-19-infection-and-long-covid-guide-managers> and <https://osha.europa.eu/en/publications/covid-19-infection-and-long-covid-guide-workers>

¹⁹⁶ [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30762-3/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30762-3/fulltext)

¹⁹⁷ Site Ameli

De mars 2020 à août 2022, près de 5000 personnes ont été admises en **ALD hors liste**¹⁹⁸, en cas de forme sévère et lorsque la pathologie suppose un traitement prolongé et coûteux ou que plusieurs affections entraînent un état pathologique invalidant. Cependant la CNAM reconnaît l'hétérogénéité des décisions. Ainsi de mars 2020 à février 2022, 3909 personnes avaient été admises en ALD 31 ou hors liste, avec 217 refus (soit 5%).

En l'absence d'ALD pour SPC, les patients peuvent obtenir un maximum de 360 jours d'indemnités journalières maladie par période de 3 ans. En cas d'obtention de l'ALD, la durée maximale des indemnités, fixée à trois ans, peut également créer des difficultés financières ; à l'issue des 3 ans, l'indemnité cesse, sauf si le dossier passe en invalidité ; les indemnités journalières sont remplacées par une rente d'invalidité. Les délais et la variabilité selon les départements des démarches auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), notamment l'attribution d'un taux d'invalidité, l'obtention de la RQTH ou de l'AAH (Allocation Adulte Handicapé), peuvent créer des difficultés financières (en particulier aux autoentrepreneurs).

Enfin, un décret du 14 septembre 2020 a créé le tableau de maladie professionnelle n°100 dédié aux « affections respiratoires aiguës liées à une infection au SARS-CoV2 ». Celles-ci peuvent être reconnues d'origine professionnelle pour les soignants libéraux et des établissements sanitaires et médico-sociaux, les personnels non-soignants travaillant dans ces structures ainsi que les personnes assurant le transport et l'accompagnement des malades selon certaines modalités. En mai 2022, 236 maladies professionnelles ont été reconnues pour des « manifestations persistantes à la suite d'un épisode aigu bénin », selon le Ministère de la Santé et de la Prévention¹⁹⁹.

En France, il n'existe pas de chiffrage précis du nombre d'arrêts maladies (notamment longue-durée) en lien avec le SPC, en raison de l'absence d'une ALD spécifique. Dans les pays anglo-saxons, le suivi est plus aisé en raison notamment de la création d'un code diagnostique pour identifier les personnes souffrant de SPC aux Etats-Unis²⁰⁰. Les enquêtes des pays anglo-saxons confirment que **le SPC représente une épidémie d'incapacité de grande échelle**. Aux Etats-Unis, 27 000 demandes d'incapacité ont été réalisées et 78 000 patients assurés dans le privé ont été traités pour le SPC entre octobre 2021 et janvier 2022²⁰¹. Une enquête britannique de février 2022²⁰² auprès de 804 organisations représentant plus de 4,3 millions de salariés indique que 26% des employeurs considèrent désormais le SPC comme une cause principale d'absence pour maladie longue durée²⁰³.

Par ailleurs, il existe en France un défaut plus global de protection sociale pour certains profils - étudiants, autoentrepreneurs, travailleurs indépendants, etc. - quels que soient la maladie invalidante ou le handicap concernés. Ces limitations sont à l'origine d'importantes inégalités et de situations parfois critiques. Une réflexion est souhaitable sur les améliorations à apporter aux dispositifs existants.

Le rôle pivot des associations pour aider les patients face aux difficultés sociales

Face à ces enjeux, les associations de patients ont un rôle pivot, dans la mesure où elles permettent aux patients de garder un lien entre eux, d'être informés, d'être compris par des personnes qui vivent des expériences analogues, de construire collectivement des réponses aux difficultés rencontrées. Elles permettent notamment de combler partiellement les défaillances de la prise en charge de terrain susmentionnées : moins bonne est la qualité de la prise en charge du SPC, plus grand est le vide à « combler » pour les associations. Cette occupation de l'espace par les

¹⁹⁸ <https://www.aefinfo.fr/depeche/685166-trois-ans-du-covid-19-la-difficile-reintegration-des-salaries-touche-par-le-covid-long>

¹⁹⁹ <https://www.senat.fr/questions/base/2022/qSEQ220701950.html#:~:text=Le%20d%C3%A9cret%20n%C2%B0%202020,cas%20victimes%20de%20covid%20long>

²⁰⁰ <https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/Announcement-New-ICD-code-for-Post-COVID-Condition-April-2022-final.pdf>

²⁰¹ <https://pro.morningconsult.com/trend-setters/long-covid-data-demographics>

²⁰² Chartered Institute of Personnel and Development, une association de professionnels de la gestion des ressources humaines

²⁰³ Reuters. (2022, 8 février). Quarter of UK employers cite long COVID as driving absences - survey. Reuters.

<https://www.reuters.com/world/the-great-reboot/quarter-uk-employers-cite-long-covid-driving-absences-survey-2022-02-08/>

associations est à double-tranchant ; plus les associations comblent le vide laissé par le système sanitaire et la protection sociale, plus elles entretiennent ce sentiment d'abandon chez les patients.

En France, plusieurs associations existent telles que l'association AprèsJ20 qui soutient les patients atteints de SPC et a permis²⁰⁴ la mise en place de groupes de parole dédiés aux personnes souffrant de SPC, de formations médicales destinées aux professionnels de santé et aux personnes souffrant de SPC, de systèmes d'information tels qu'un Chatbot, de cellules psychologiques et de réseaux de soutien, et la participation à 11 appels à projets SPC dont 9 projets ANRS/MIE. L'association a des liens fréquents avec les instances nationales et a été sollicitée par la HAS dès décembre 2020 pour mettre en place les premières réponses rapides, par la CNAM pour co-construire le site SPC dédié, ou par la task-force gouvernementale pour la création de la plateforme SPC.

Une autre association a également un rôle important en France. « *TousPartenairesCovid* » regroupe les malades, leurs proches, les professionnels de santé et des membres de la société civile afin « d'aider, d'informer, de promouvoir la recherche, d'expérimenter et de diffuser des outils pratiques pour la prise en charge des SPC²⁰⁵ ». Cette association a notamment élaboré un questionnaire qui permet de préparer la première consultation pour SPC : il fait la synthèse des symptômes, des examens et de la prise en charge déjà réalisés et peut être transmis par le patient à son médecin traitant²⁰⁶. Toutefois, n'étant pas indépendante des professionnels de santé, la structure ne peut être considérée comme une « association de patients ».

B. Impact économique du SPC : le SPC, un enjeu majeur pour les économies fondées sur la division du travail

Le « coût économique » d'une maladie distingue les coûts directs, incluant le coût des traitements ou la perte d'années de vie en bonne santé, des coûts indirects qui concernent des variables économiques de grande échelle et incluent l'impact sur le marché du travail et la croissance (probabilité d'être en emploi, productivité, etc...).

Les coûts économiques indirects qu'entraînent le SPC reposent sur une diversité d'acteurs économiques :

- **L'Assurance Maladie**, avec des coûts relevant essentiellement des indemnités journalières en cas d'arrêt maladie, auxquels s'ajoutent le coût des consultations médicales, examens, séances de kinésithérapie, etc.
- **Les entreprises**, avec des salariés absents ou moins productifs. La préoccupation croissante chez les chefs d'entreprises et responsables RH, ne semble pas avoir été considérée à l'échelle des autorités sanitaires.
- **Les individus**, pour qui le montant des indemnités journalières reste inférieur au salaire²⁰⁷, ou devant supporter une baisse voire un arrêt total de leur rémunération lors d'une réduction du temps de travail.

Ces coûts ont des conséquences systémiques sur le marché du travail de trois ordres :

- **La productivité** : la majorité des personnes souffrant de SPC se trouve en zone dite « grise » : pas assez malades pour s'arrêter de travailler ou ajuster leur temps de travail, mais pas assez en forme pour assurer leurs missions au même rythme et niveau de productivité qu'auparavant. Une étude internationale en 2021 a montré que sur une période de 7 mois, seulement 27% des personnes souffrant de SPC travaillaient autant d'heures qu'avant de contracter le SPC²⁰⁸.
- **Les pénuries de main d'œuvre** : la même étude a estimé que 23% des personnes souffrant de SPC ne travaillaient plus du fait de leur pathologie (démissions, licenciements, arrêts maladie ou congé d'invalidité).

²⁰⁴ Informations recueillies lors de l'audition de l'association AprèsJ20 le 8 juin 2023

²⁰⁵ <https://touspartenairescovid.org/>

²⁰⁶ Questionnaire en ligne de l'association « TousPartenairesCovid »

²⁰⁷ Bien qu'elles peuvent être complétées partiellement ou totalement par les prévoyances

²⁰⁸ Davis, H. E. et al (2021). eClinicalMedicine (Vol. 38, p. 101019). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>

Les personnes souffrant de SPC se trouvant pour la plupart dans une tranche d'âge de 19 à 59 ans, les SPCs pourraient entraîner d'importantes pénuries de main-d'œuvre.

- **Le chômage/l'inactivité** : La Banque d'Angleterre estime qu'une grande partie de l'augmentation de l'inactivité pour cause de maladie longue durée en 2022 reflète les effets secondaires de la pandémie : le SPC ainsi que l'augmentation des listes d'attente à la NHS²⁰⁹. L'Institute for Fiscal Studies a estimé que le SPC a entraîné une perte de 4,4 millions d'heures de travail par semaine au Royaume-Uni en 2021²¹⁰. Enfin, les chômeurs atteints de SPC supportent le coût indirect que représente la difficulté à trouver un emploi. Aux Etats-Unis, selon la Reserve Fédérale, les individus ayant un SPC perdent environ 3% de chance d'être employés par rapport à ceux ayant eu le Covid sans troubles persistants²¹¹.

Aux Etats-Unis, le coût est estimé à 3 700 milliards de dollars sur 5 ans, en tenant compte de la perte de qualité de vie sur 5 ans (2195), la perte de revenu (997) et la hausse des frais de santé (528)²¹², ce qui représente 1% du PIB.

En France, cette affection pourrait avoir des répercussions importantes sur le marché du travail et le PIB.

Ainsi, les coûts encore difficilement chiffrables mais incontestablement élevés du SPC pour l'économie française peuvent justifier des dépenses liées à sa prévention, sa détection rapide et précise et sa prise en charge pluri professionnelle et homogène sur le territoire.

²⁰⁹ Saunders, Michael. (2022). <https://www.bankofengland.co.uk/speech/2022/may/michael-saunders-speech-at-the-resolution-foundation-event>

²¹⁰ <https://ifs.org.uk/publications/long-covid-and-labour-market>

²¹¹ Price, B. M. (2022, 5 août). <https://www.federalreserve.gov/econres/notes/feds-notes/long-covid-cognitive-impairment-and-the-stalled-decline-in-disability-rates-20220805.html>

²¹² Cutler, DM., (2022). https://scholar.harvard.edu/files/cutler/files/long_covid_update_7-22.pdf

ANNEXES – LIENS UTILES

-Recommandations de bonne pratique du 3 mai 2023 : **Symptômes prolongés à la suite de la Covid-19 : état des lieux des données épidémiologiques**, accessible ici : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427623/fr/symptomes-prolonges-a-la-suite-de-la-covid-19-etat-des-lieux-des-donnees-epidemiologiques

-Réponses rapides dans le cadre de la covid-19, 31 mars 2022 : **Symptômes prolongés à la suite d'une Covid-19 de l'enfant et de l'adolescent**, accessible ici : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3327568/fr/symptomes-prolonges-a-la-suite-d-une-covid-19-de-l-enfant-et-de-l-adolescent

-Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19, 12 février 2021 : **Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge**, accessible ici : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge

-Haut Conseil de la Santé Publique, Avis du 16 mai 2021 relatif aux symptômes cliniques persistants au décours d'un Covid-19