

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2025

N° : 71

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S. de Médecine Générale

PAR

Nicolas OBRECHT

Né le 28 décembre 1994 à COLMAR

**Étude de prévalence des symptômes chez les patients suspectés
d'infection de SARS-CoV-2 rencontrés en médecine générale libérale**

Président de thèse : Monsieur Yves HANSMANN, Professeur

Directeur de thèse : Madame Louise FLUHR-IZRI, Docteur



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition AVRIL 2024
Année universitaire 2023-2024

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Première Vice Doyenne de la Faculté** : Mme CHARLOUX Anne
- **Doyens honoraires :** (1989-1994) M. VINCENDON Guy
(1994-2001) M. GERLINGER Pierre
(2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général : M. HENNI Samir

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Séiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS ⁹	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NRPô NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé/ Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IG BMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
wOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - Csp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-Entérologie - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantaire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	-----	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HERZOG Florent
Dr HOLLANDER David
Dre SANSELME Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USN1 (UF9317) - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCO Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - MOULIN Bruno (Néphrologie)
 - PINGET Michel (Endocrinologie)
 - ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
 - ROUL Gérald (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOCQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSTZEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Denis (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HD : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

« En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. ».

Remerciements

Au Professeur Yves HANSMANN, de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse. Votre gentillesse, tant durant vos cours à la faculté que durant nos échanges, m'a beaucoup touché.

À la Docteur Aude ROUSSEAU, de co-tutorée à membre de mon jury, merci d'être présente pour la fin de mon cursus. (Tu as level-up ! Je suis trop content que tu sois là !)

Au Docteur François-Xavier SCHELCHER, de maître de stage de début d'internat à membre de mon jury, je te remercie d'avoir participé à ma formation et d'être présent pour sa clôture. Cela a été un vrai plaisir de venir te remplacer. (PS : J'ai toujours la vidéo du reportage de France 2 sur la COVID-19, on est vraiment très beaux !)

À la Docteur Louise FLUHR-IZRI, ma directrice de thèse avec qui nous avons vécu le début de l'épidémie et le premier confinement ensemble. Merci pour ton soutien, d'avoir partagé ton expérience durant ma formation et d'avoir accepté de faire ce travail de recherche avec moi.

À ma famille.

Tout d'abord, à mes parents.

À ma maman, qui a toujours été présente, quels que soient les obstacles. Comme tu le dis souvent : « Il n'y a pas de problème, il n'y a que des solutions ! ». Il n'empêche que tout le monde ne repasserait pas une à une les pages détrempées d'un livre de médecine, parce ce que son fils en a besoin pour ses révisions.

À mon papa, mon modèle en tant que médecin. Investi, médiateur, aimé de ses patients et de ses confrères, toujours à la pointe de la technologie avec le désir de s'améliorer. Je suis fier de reprendre ton cabinet et j'espère être à la hauteur de ce que tu as construit.

À vous deux, merci de m'avoir soutenu pendant ces longues études. Vous êtes des parents idéaux : gentils, à l'écoute, courageux, honnêtes et droits. Vous êtes une vraie source d'inspiration. J'espère pouvoir transmettre à mes futurs enfants ce que vous m'avez offert.

À mon frère Michel (alias Michou) et à ma sœur Eléna (ou Heïllennâ pour les intimes), nos moments ensemble me sont très précieux, tant nos rires que nos chamailleries (et souvent, les uns ne vont pas sans les autres).

Bien d'autres choses pourraient être dites, mais c'est une thèse de médecine, pas familiale. Je vais donc résumer : à vous quatre, merci. Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes choix. Merci de m'avoir accepté. Merci d'avoir toujours été là, tant dans les bons, que dans les mauvais moments. Sans vous je ne serais pas là où je suis. Je vous aime.

À mon parrain Christian, en espérant avoir hérité un peu de ton sens de l'humour (ne t'inquiète pas, Kévin m'entraîne tous les jours).

À mon oncle Pierre. Je ne te l'ai jamais dit, mais tu m'as toujours fait penser à Panoramix. Pas tant pour la barbe blanche (quoi que ça arrive doucement...) mais pour ta sagesse, ton altruisme et ton humanité, avec une pointe d'humour un peu british, toute en intelligence. Merci encore de m'avoir tant aidé pour ce travail de thèse.

À mon cousin Bertrand. Je crois que c'est fichu ! On arrivera plus à se séparer maintenant ! Déjà qu'on était toujours fourrés ensemble petits, puis ados, puis à l'université, voilà qu'on va bientôt travailler ensemble ! Et ça sera avec plaisir ! (Je te préviens tout de suite, on s'arrête là ! Je ne pourrai pas me marier avec toi, Sabrina ne me le pardonnerait pas ! Et Kévin non plus d'ailleurs...)

Au reste de ma famille maternelle et paternelle, proche et éloignée, merci de faire partie de ma vie.

À mes beaux-parents, beaux-frères et belle-sœur, merci de m'avoir accepté et inclus comme un membre à part entière de votre famille. Vous voir est toujours un réel plaisir !

À mes amis.

À Elora, ma fidèle amie de lycée. Les années passent, mais nos liens persistent malgré la distance. Il faut croire que notre rencontre au coin d'une rizière cultivant des chaisiers était prédestinée. Je crois qu'on ne va plus arriver à se débarrasser l'un de l'autre. Je pense fort à toi.

À Mathilde, ma tendre amie d'université. Ton amitié m'est très précieuse. Merci d'être dans ma vie.

Au groupe de médecine : Sabrina, Manon, Adeline, Maximilien, Bertrand (oui tu es aussi concerné). Vous êtes le fil rouge de mes études. Vous avoir eu à mes côtés durant toutes ces longues années a été une vraie chance. Merci pour ces rires, ces souvenirs, ces vacances et pour toutes les fois à venir (prochaine étape, partir en voyage avec les bébés !!!!!).

À Virginie, ma future collègue. Je me fais une joie de construire ce futur projet avec toi. Au fait, tu ne me devais pas un bâton de ski, toi ?

Au groupe du futur CSNP de Colmar : Melodi et Anne Sophie (alias Sophiane), vous êtes l'une des plus belles rencontres de ces dernières années. On arrivera à l'ouvrir ce centre ! Sinon, je fais tout PÉTER !!!!!

À l'équipe de choc de gériatrie : Éric, Cédric et Maria. Je garde un souvenir inoubliable de ces 6 mois passés avec vous. Mes patients restent en vie maintenant !

À tous mes amis de l'université que je n'ai pas cités, à mes amis du FEC, à mes amis de la danse et à tous les autres, merci d'avoir aidé à construire la personne que je suis !

À Kèvin, mon amour.

Tu as vu ! Cette fois, j'ai pris le temps de mettre l'accent ! Et non, tu n'as pas corrigé cette partie.

Tu la découvriras après l'impression du manuscrit ! Il y a beaucoup trop de choses à dire ou à redire sur nous, une thèse ne suffirait pas. Je vais donc faire court.

Je t'aime. Merci.

Non, mais je vais un peu plus développer quand même (tu y as cru j'en suis sûr !). Notre relation est faite pour durer Kêvin (ouais, je varie un peu les accents, c'est plus joli). Tu es un vrai moteur pour moi, pour ma vie. Tu me pousses à avancer sans me brusquer, tu me fais rêver, tu me fais rire. Avec toi, j'ai envie de voyager, de découvrir de nouveaux horizons et de construire ma vie. Merci d'être l'épaule où je peux pleurer et merci de toujours me supporter même quand je suis grincheux (surtout quand je suis grincheux).

J'ai de la chance de t'avoir.

Je t'aime Kévin.

Merci.

Je dédie cette thèse à tous les soignants décédés lors de l'épidémie de SARS-CoV-2 et à leurs proches.

Table des matières

Liste des abréviations utilisées :	26
Liste des unités de mesure utilisées :	27
Table des figures.....	28
I. Introduction.....	29
II. Rétrospective de l'épidémie COVID.....	33
A. Découverte du SARS-CoV-2.....	34
B. Épidémie en France.....	34
1. La première vague.....	34
2. La deuxième vague.....	36
3. La troisième vague.....	38
4. La quatrième vague.....	39
5. La cinquième vague.....	40
C. Bilan de l'épidémie.....	41
1. Mortalité mondiale.....	41
2. Mortalité en France.....	42
3. Bilan économique.....	43
III. Généralités.....	45
A. Présentation du virus.....	45
B. Transmission et contagion.....	47
1. Mécanisme de contamination cellulaire.....	47
2. Mécanismes principaux de contamination.....	48
3. Contagiosité.....	48
C. Symptômes connus et tests diagnostiques disponibles au début de la crise de mars 2020.....	49
1. Signes cliniques.....	49
2. Définition du SDRA.....	50
3. Les tests diagnostiques et leur fiabilité.....	51
D. Intérêt de l'étude.....	52
IV. Matériels et méthodes.....	55
A. Type d'étude.....	55
B. Cadre réglementaire et conflit d'intérêts.....	56
C. Recrutement, questionnaire et déroulé du recueil de données.....	56
D. Les données recueillies.....	58
1. Questionnaire initial (cf. Annexes).....	59
2. Questionnaire de réévaluation et de résultats (cf. Annexes).....	61
3. Ajustement des questionnaires.....	62
4. Ajustement des données.....	62
E. Intégration des données et calcul.....	63
F. Vagues épidémiques.....	64
G. Les critères de jugement.....	64
V. Résultats.....	65
A. Objectif principal de l'étude.....	66
1. Caractéristiques de la population.....	66
a. Critères sociodémographiques.....	66
i. Inclusion.....	66
ii. Lieu de résidence.....	67

b. Âge, sexe et IMC.....	67
c. Habitude de vie.....	68
d. Vaccination.....	69
e. Contage infectieux.....	70
2. Facteurs de risque.....	70
a. Antécédents :.....	70
b. Traitement au long cours.....	72
c. Automédication.....	73
3. Caractéristiques cliniques initiales et synthèses.....	74
a. Examen diagnostique.....	74
b. Symptômes.....	75
c. Examen clinique.....	80
i. Les constantes cliniques lors de la consultation initiale.....	80
ii. Les constantes cliniques au terme du suivi.....	80
iii. Examen clinique.....	81
d. Traitements.....	84
i. Ambulatoires.....	84
ii. Hospitaliers.....	86
4. Suivi et survie.....	87
B. Analyse des objectifs secondaires en analyse univariée et multivariée.....	88
1. Mensuration, habitude de vie, antécédents et traitements chroniques.....	89
2. Symptômes, examen clinique et traitement prescrit par le médecin généraliste.....	91
a. Consultation initiale.....	92
b. Questionnaire synthèse.....	93
3. Recherche d'association et comparaison de moyenne.....	94
a. Différence de moyennes.....	94
b. Association.....	94
4. Les symptômes suivant les vagues.....	97
a. Caractéristique de la population selon les vagues.....	97
b. Symptômes cliniques selon les vagues.....	98
VI. Discussion.....	103
A. Validité interne.....	103
1. Forces de l'étude.....	103
2. Limites de l'étude.....	104
B. Validité externe.....	106
C. Discussion des résultats.....	107
1. Comparaison avec la population générale.....	107
a. Inclusion.....	107
b. Sexe, âge et poids.....	108
c. Habitudes de vie.....	109
d. Vaccinations COVID.....	110
e. Antécédents.....	111
f. Automédication.....	111
2. Caractéristiques cliniques.....	112
a. Test diagnostique.....	112
b. Délais diagnostiques.....	113
c. Contage.....	114
3. Hospitalisations et décès.....	114
4. Durée et forme chronique de la maladie.....	115
D. Prévalences des différents symptômes.....	116

1. Symptômes généraux.....	117
a. Nos résultats.....	117
b. Physiopathologie et pathogenèse générale.....	118
2. Symptômes ORL.....	121
a. Nos résultats.....	121
b. Physiopathologie nasopharyngienne.....	123
3. Symptômes oculaires.....	127
a. Nos résultats.....	127
b. Physiopathologie oculaire.....	128
4. Symptômes respiratoires et thoraciques.....	129
a. Nos résultats.....	129
b. Physiopathologie pulmonaire et bronchique.....	131
5. Symptômes digestifs.....	132
a. Nos résultats.....	132
b. Physiopathologie digestive.....	133
6. Symptômes neurologiques.....	134
a. Nos résultats.....	134
b. Physiopathologie neurologique.....	136
7. Symptômes cutanés.....	138
a. Nos résultats.....	138
b. Physiopathologie cutanée.....	139
8. Les traitements prescrits en ambulatoire.....	140
E. Objectif secondaire.....	141
1. Facteur de risque d'hospitalisation.....	141
a. Caractéristiques physiques, antécédents et traitements de fond.....	141
b. Symptômes, caractéristiques cliniques et traitements prescrits.....	143
c. Synthèse des facteurs de risque.....	144
2. Différence entre les vagues.....	144
F. Synthèse.....	146
VII. Conclusion.....	149
Annexes.....	153
1. Questionnaire Initial.....	153
2. Questionnaire de Résultats et de Réévaluation.....	155
3. Annexe 1 Étude Covidé.....	157
4. Annexe 2 — Questionnaire Covidé : Identification du patient.....	160
Référence bibliographique.....	161
Attestation sur l'honneur.....	177
RÉSUMÉ :.....	179

Liste des abréviations utilisées :

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

ARN : Acide Ribonucléique

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CRP : Protéine C-Réactive

CPK : Créatine Phosphokinase

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

HAS : Haute Autorité de la Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

NYHA : Classification fonctionnelle de la New York Heart Association

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Otorhinolaryngologie

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDF : Portable Document Format

PIB : Produit Intérieur Brut

RT-PCR: Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

RECIF : Réseau d'Épidémiologie Clinique International Francophone

SARS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SARS-CoV-2 : Syndrome respiratoire Aigu Sévère lié au Coronavirus 2

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SAOS : Syndrome d'Apnées-hypopnées Obstructives du Sommeil

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TMPRSS2 : Protéase Transmembranaire à Sérine 2

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des unités de mesure utilisées :

°C: degré Celsius

cm : centimètre

G/l : Giga par litre

J : jour

kg/m² : kilogramme par mètre carré

mg/l : milligramme par litre

min : minute

mm Hg : millimètre de mercure

mmol/l : millimole par litre

N : nombre de cas dans le groupe

n : nombre de cas

ng/ml : nanogramme par millilitre

PaO₂/FIO₂: Pression artérielle en oxygène sur la fraction inspirée d'oxygène

UI/l : Unité Internationale par litre

Table des figures

Figure 1 : Représentation schématique illustrant les différents composants du SARS-CoV-2 (187)	45
Figure 2 : Diagramme de flux.....	65
Figure 3 : Nombre de patients selon leurs dates d'inclusion dans l'étude.....	66
Figure 4 : Répartition de la cohorte selon l'âge.....	68
Figure 5 : Répartition de la cohorte selon l'IMC.....	68
Figure 6 : Nombre de patients vaccinés selon leur date d'inclusion dans l'étude.....	69
Figure 7 : Comparaison des résultats des tests COVID selon le délai diagnostique (perte de données : 6).....	74
Figure 8 : Incidence des symptômes sur l'ensemble de l'étude.....	77
Figure 9 : Incidence des symptômes sur l'ensemble de l'étude.....	79
Figure 10 : Incidence des signes cliniques sur l'ensemble de l'étude.....	83
Figure 11 : Incidence des prescriptions thérapeutiques par les médecins généralistes libéraux.....	84
Figure 12 : Incidence des prescriptions d'antibiotique par les médecins généralistes libéraux.....	85
Figure 13 : Incidence des prescriptions thérapeutiques par les médecins hospitaliers.....	86
Figure 14 : Incidence des prescriptions d'antibiotique par les médecins hospitaliers.....	87
Figure 15 : Répartition des durées de suivi médical en jour avec courbe de tendance logarithmique	88
Figure 16 : Pourcentage des symptômes selon les vagues épidémiques.....	100
Figure 17 : Pourcentage des symptômes selon les vagues épidémiques.....	102
Figure 18 : Comparaison des courbes de décès du COVID-19 en France (78) avec les dates d'inclusion de l'étude.....	107
Figure 19 : Réapparition de la cohorte selon l'âge.....	108
Figure 20 : Récepteurs olfactifs et organisation du système olfactif (186).....	124

I. Introduction

En 2019, j'ai passé les Épreuves Classantes Nationales de l'internat de médecine française. Au terme de ce concours, j'ai choisi la spécialité de médecine générale, qui me garantissait une grande liberté d'exercice, mais qui me permettait surtout de pratiquer une médecine diversifiée tout en étant proche des patients. J'ai débuté mon premier semestre d'internat par un stage ambulatoire de médecine générale, en novembre de la même année.

Ce stage consistait à aller chez trois médecins généralistes différents : le Dr BOSTAETTER Luc à Barthenheim (un village entre Mulhouse et Saint-Louis), le Dr FLUHR-IZRI Louise à Reiningue (un village à l'ouest de Mulhouse) et le Dr SCHELCHER François-Xavier à Fréland (un village à l'ouest de Colmar).

Je changeais de lieu de stage tous les mois, alternant entre Barthenheim, Reiningue et Fréland. Le 7ème mois de stage, ajouté de façon exceptionnelle afin de faire face à la crise COVID, a été réparti sur les trois cabinets.

C'est donc dans ce contexte de découverte approfondie de la médecine générale que j'ai débuté mon internat. L'épidémie de SARS-CoV-2 semblait bien loin, en Chine, et ne nous inquiétait pas outre mesure.

C'est fin décembre 2019 que l'odyssée de cette thèse débute, alors que je me trouve en stage à Reiningue avec le Dr FLUHR-IZRI. Ma maître de stage et moi-même rencontrons plusieurs cas de patients présentant des foyers de crépitations pulmonaires atypiques. Les patients sont pauci/asymptomatiques, généralement âgés d'une cinquantaine d'années, et n'ont comme

antécédents qu'une hypertension artérielle ou un diabète. Ils viennent parfois en consultation pour un tout autre motif (un renouvellement du traitement de fond par exemple) et la découverte du foyer pulmonaire est fortuite.

À la fin de l'une de ces consultations, le Dr FLUHR-IZRI déclare un peu inquiète : « C'est bizarre quand même. Il y a vraiment quelque chose qui traîne en ce moment ». Les tableaux cliniques restent peu inquiétants. Nous nous contentons de les traiter comme des pneumopathies classiques ou atypiques suivant les cas. A posteriori, il s'agissait probablement de pneumopathies de SARS-CoV-2. En effet, des cas français ont été confirmés après relecture de scanners thoraciques datant de novembre 2019, ainsi que la réalisation de tests PCR sur des prélèvements de patients hospitalisés en décembre (1,2).

Le 24 janvier 2020, trois premiers cas avérés de COVID-19 sont identifiés sur le territoire français. Ces cas semblent encore très sporadiques et supposés importés. Aucune mesure sanitaire nationale n'est prise et nous ne modifions pas nos pratiques.

C'est en février 2020 que je vis ma deuxième expérience personnelle, alors que je suis en stage à Barthenheim. Mon maître de stage me laisse réaliser, en courte autonomie, des visites à domicile dans un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. J'y découvre qu'une dizaine de résidents sont malades, avec deux tableaux cliniques différents :

– Un tableau pulmonaire avec toux, désaturation en oxygène modérée (environ 92 %), avec généralement un foyer de crépitants pulmonaires mais sans signes de détresse respiratoire.

→ Je les traite comme des pneumopathies communautaires avec la mise en place d'une antibiothérapie.

- Un tableau digestif avec diarrhée, vomissements et sensibilité abdominale.
 - Je les traite comme des gastro-entérites aiguës.

Il y a également quelques cas mixtes, que je classe dans l'une ou l'autre des catégories en fonction des symptômes prédominants. Je me suis interrogé à mon tour : « C'est bizarre quand même cette double épidémie de gripes-pneumopathies et de gastro-entérites. Il y a vraiment quelque chose qui traîne en ce moment ». Les cas confirmés de COVID sur le territoire français ne se chiffrent alors qu'en dizaines et les symptômes de l'infection sont encore mal connus. Avec mon maître de stage, nous ne faisons pas le lien entre ces cas et une infection COVID. Encore une fois, après coup, il est très probable que ces patients aient contracté une virose à SARS-CoV-2, ces tableaux cliniques pulmonaires et digestifs pouvant tout à fait être compatibles avec ce diagnostic.

Puis arrive mars, avec la montée exponentielle des cas de SARS-CoV-2 en France, le début de la panique que nous connaissons, et la mise en place du confinement le 16 du mois. Je suis à nouveau en stage avec le Dr FLUHR-IZRI. Dans la cacophonie médiatique, sociétale et médicale de cette crise sanitaire, nous sommes perdus et isolés en tant que médecins généralistes. Nous ne savons que peu de choses de ce nouveau virus, hormis qu'il s'agit d'une maladie respiratoire haute pouvant faire des atteintes pulmonaires. Une peur générale s'installe, entraînant une désorganisation de l'offre de soins, tant en ville qu'à l'hôpital.

C'est dans ce capharnaüm global, mais en continuant notre travail, que nous faisons ce qui est finalement l'essence même de notre métier : nous écoutons les patients et ils se mettent à décrire leurs symptômes : des signes digestifs, des douleurs aux mouvements oculaires, des troubles du goût... Curieux, nous commençons avec le Dr FLUHR-IZRI à les lister, et à entamer la rédaction

d'un questionnaire que nous soumettons en consultation à chaque nouveau patient que nous suspectons d'être atteint par le SARS-CoV-2.

Au début, la liste était courte, mais nous avons continué d'étoffer le questionnaire à chaque nouveau symptôme rencontré. Après deux semaines, nous avons une liste de 28 symptômes comprenant notamment l'anosmie et l'agueusie, qui n'étaient d'ailleurs pas encore décrites dans la littérature. Au cours du développement du questionnaire, le Docteur FLUHR-IZRI me fit la remarque que ce dernier « ferait un bon sujet de thèse ». Ce que j'entrepris alors de faire.

II. Rétrospective de l'épidémie COVID

Le SARS-CoV-2 est découvert en décembre 2019 à Wuhan dans la province de Hubei, en Chine. Dans sa forme classique, il est responsable d'une atteinte des voies respiratoires supérieures et inférieures pouvant aboutir à un SARS (cf. III. C. 2.), voire à la mort du patient contaminé. Sa contagiosité et sa dangerosité ont tout d'abord été sous-estimées, tant par la Chine que par le bloc occidental. Plusieurs épidémies respiratoires en Asie, notamment de VRS (virus respiratoire syncytial) avaient déjà été maîtrisées et endiguées par le gouvernement chinois. Les gouvernements européens ne se sont donc pas plus inquiétés. Cette nonchalance de prévention, ajoutée à la mauvaise communication par le gouvernement chinois de l'emballement de l'épidémie sur son territoire, a mené à la crise mondiale que nous connaissons. Ces mésestimations ont probablement participé à un retard de prise de décision gouvernementale, permettant une propagation accrue du virus jusqu'à un niveau mondial.

Il est à noter que des recherches récentes ont montré une présence du COVID-19 en Italie dès septembre 2019 (3) et dans l'est de la France dès novembre 2019 (1,2,4), évoquant déjà une circulation latente mondiale du virus bien avant 2020. Cela a pu grandement jouer sur l'intensité de l'épidémie qui a suivi.

Nous allons dans un premier temps réaliser un rapide historique du déroulement de l'épidémie en France.

A. Découverte du SARS-CoV-2

La crise épidémique débute le 1^{er} décembre 2019, lorsque le premier cas de COVID-19 est détecté à Wuhan. Durant décembre, le nombre de cas détectés augmente de façon croissante dans cette région (5). Le 31 décembre 2019, l’OMS prend connaissance d’une information sur le site web de la commission sanitaire de Wuhan faisant état d’une pneumonie virale suspecte. L’OMS établira un dialogue avec les autorités chinoises afin de préciser ces cas de pneumopathies (6). Le 13 janvier 2020, un premier cas de COVID-19 est détecté hors de Chine continentale, en Thaïlande. Les mois suivants, sa propagation s’accélénera, pour avoir finalement l’ampleur internationale qu’on lui connaît.

B. Épidémie en France

1. La première vague

Le 24 janvier, les trois premiers cas français sont confirmés (7). Il s’agit d’un Français d’origine chinoise et de deux touristes chinois venus de Wuhan.

Le 17 février, le nombre de cas confirmés sur le territoire français s’élève à douze (8).

Le 29 février, ce chiffre passe à 100 personnes, dont 2 décès. À ce moment, les premières mesures sanitaires sont prises, comme la fermeture des écoles dans les communes touchées. Début mars, le nombre de cas diagnostiqués augmente de façon importante dans l’est de la France, particulièrement dans le Haut-Rhin. Cette montée des cas fait suite à un rassemblement évangélique qui s’est déroulé du 17 au 21 février à Mulhouse (9).

Le 5 mars, toutes les régions françaises métropolitaines, ainsi que la Guyane, sont touchées par le coronavirus. Aucune restriction nationale n'est encore mise en place (10).

Le 8 mars, la barre des 1000 cas confirmés est franchie. Les rassemblements de plus de 1000 personnes et les visites en EHPAD sont interdits (11).

Le 11 mars, l'OMS considère l'épidémie de COVID-19 comme une pandémie (12), et à partir du 12 mars 2020 en France, toutes les crèches, écoles, lycées et universités sont fermés ; le 14 mars c'est au tour des lieux publics non indispensables. Les exceptions sont les pharmacies, les banques, les magasins alimentaires, les stations-service et les bureaux de tabac et de presse.

Le lundi 16 mars, le président français Emmanuel Macron annonce le début du premier confinement. À partir du 17 mars à midi, seuls seront autorisés les trajets absolument nécessaires. La population est confinée à domicile (13).

Le 24 mars, le nombre de décès liés au COVID-19 dépasse la barre des 1000. Durant les semaines qui suivront, le nombre de nouveaux cas journaliers, d'hospitalisations et de décès ne fera qu'augmenter (14).

Durant cette première vague épidémique, le pic d'hospitalisations est atteint le 14 avril, avec 32 131 patients ; le pic de décès journalier hospitalier est atteint le 8 avril, avec 531 décès (14).

Par la suite, les chiffres journaliers amorceront une décroissance, permettant la levée du confinement le 11 mai.

2. La deuxième vague

Les mois suivants seront encourageants, avec des incidences du virus en constante diminution. Cette tendance s'inversera début juillet, avec une nouvelle augmentation progressive des cas. Cela coïncide notamment avec un relâchement des gestes barrières de la part de la population (15). Cette progression s'intensifiera, passant de quelque 2 500 contaminations quotidiennes mi-août, à 5 000 fin août puis 10 000 mi-septembre avec une occupation des lits en réanimation s'élevant à 32 %.

La propagation de cette vague de COVID est plus lente que lors du printemps 2020, mais touche toute la France (là où la Bretagne et la Nouvelle-Aquitaine avaient été épargnées lors de la première vague).

Le 26 septembre, des mesures restrictives pour les régions les plus touchées sont à nouveau mises en place : rassemblements de plus de 10 personnes interdits, fermeture des bars après 22 h, fermeture des salles de sport et des salles de fêtes...(16)

Mais le 14 octobre 2020, en raison d'une recrudescence du nombre d'hospitalisations en réanimation et de morts liées au COVID-19, un couvre-feu est déclaré (17), suivi le 28 octobre par un deuxième confinement. Le pic de tests positifs journaliers est atteint le 2 novembre avec 48 104 cas moyens sur 7 jours. *Ici, nous utiliserons le nombre de cas moyens sur 7 jours, qui correspond à la moyenne journalière lissée de tests positifs sur une semaine. Ce chiffre permet une meilleure représentation du nombre de cas par jour en faisant abstraction des week-ends et des jours fériés, où les tests ne sont pas réalisés.*

Le pic d'hospitalisations est atteint le 16 novembre, avec 33 466 patients. Le pic de décès journaliers hospitaliers quant à lui est atteint le 19 novembre avec 419 morts. Par la suite, le nombre de nouveaux cas et de décès amorceront une décroissance, permettant une levée du confinement national le 15 décembre 2020. Un couvre-feu sera maintenu entre 20 h et 6 h.

Le 27 décembre 2020, la campagne de vaccination débute pour les personnes à risques (18).

Dès le 2 janvier, en raison d'une recrudescence des nouveaux cas, un couvre-feu élargi de 18 h à 6 h est institué dans les régions de France les plus touchées. Ce couvre-feu est généralisé au reste du territoire dès le 16 janvier. Cette nouvelle vague marque également l'apparition des variants COVID, car elle coïncide avec l'apparition du variant Alpha (alias le variant britannique) qui concerne une infection sur quatre (19).

Le 31 janvier, de nouvelles mesures entrent en application : la fermeture des frontières aux pays hors de l'Union européenne, un test PCR négatif obligatoire pour tout voyageur venant de l'Union européenne (à l'exception des travailleurs transfrontaliers) et la fermeture des centres commerciaux non alimentaires de plus de 20 000 m² (20).

Un nouveau paroxysme épidémique est atteint durant cette période. Un pic de tests positifs journaliers est atteint le 2 février avec 19 349 cas positifs moyens sur 7 jours ; un pic d'hospitalisations est atteint le 2 février 2021 avec 28 029 patients et un pic de décès journaliers hospitaliers est atteint le 4 février avec 339 morts. Il sera suivi d'une nouvelle décroissance de ces chiffres.

Le 6 février est également marqué par la progression de la vaccination de la population (1 800 000 personnes primovaccinées) et l'arrivée d'un troisième vaccin : AstraZeneca, destiné aux patients de plus de 65 ans et aux professionnels soignants.

3. La troisième vague

À nouveau, les taux d'incidence des nouveaux cas de COVID augmentent progressivement, aboutissant à la troisième vague COVID et à la mise en place d'un troisième confinement dans 16 départements français à partir du 18 mars (21). La vaccination progresse également, avec 11,3 millions de doses administrées (22,23).

Le 3 avril, en raison d'un nombre de nouveaux cas et décès toujours croissant, un troisième confinement national est débuté, avec la fermeture des crèches et des écoles. Le variant dominant est le variant Alpha, mais il existe également un variant Bêta (alias variant sud-africain) émergeant. La vaccination est élargie à partir du 16 avril pour les personnes de plus de 60 ans, puis à partir du 15 mai pour les plus de 50 ans et enfin aux adultes de moins de 50 ans à partir de la mi-juin.

Le pic de tests positifs journaliers est atteint le 1^{er} avril 2021 avec 34 986 cas moyens sur 7 jours. Le pic d'hospitalisations et de décès journaliers hospitaliers est atteint le 12 avril, avec respectivement 31 262 patients et 323 morts (24).

Les mesures sanitaires permettent une nouvelle diminution des cas et la levée progressive des mesures sanitaires du 3 mai au 30 juin 2021. Le variant Delta (variant indien) apparaît sur notre territoire dans cette période. Le pass sanitaire est également introduit pour les rassemblements de plus de 1 000 personnes. Il conditionne l'accès à certains établissements, lieux, services et événements. Chaque personne peut en obtenir un sous condition de fournir un justificatif de

vaccination COVID, d'une sérologie COVID-19 positive attestant du rétablissement de la maladie, ou d'un test diagnostique négatif récent (25).

Le 15 juin, la vaccination est élargie aux 12-18 ans.

4. La quatrième vague

Les vacances d'été 2021 et le relâchement des mesures de protection par la population favoriseront un rebond de l'épidémie sur le territoire français. Il s'agit de la 4^e vague. Elle est considérée comme la vague des non-vaccinés, car elle touche et tue essentiellement les personnes non vaccinées. Ce sera le variant Delta qui sera majoritaire durant cette vague.

Durant cette période, d'autres mesures gouvernementales sont appliquées. Il s'agit principalement de l'obligation vaccinale des professionnels et bénévoles en contact avec des personnes fragiles dès le 15 septembre 2021 et de l'exigence d'un pass sanitaire :

- Pour les rassemblements de plus de 50 personnes à partir du 12 juillet ;
- Dans les lieux de culture et de loisirs à partir du 21 juillet 2021 ;
- Dans les cafés, restaurants, centres commerciaux, hôpitaux, maisons de retraite et dans les transports de longue distance (avion et train) à partir du mois d'août (26).

Pour cette vague, le pic de tests positifs journaliers est atteint le 15 août avec 23 801 cas moyens sur 7 jours. Le pic d'hospitalisation est atteint le 30 août, avec 11 245 patients et le pic de décès journaliers hospitaliers quant à lui est atteint le 24 août 2021 avec 118 morts (24). L'intensité de la 4^e vague diminuera par la suite, avec un mois d'octobre satisfaisant.

Le 24 août 2021, la HAS recommande l'administration d'une troisième dose de vaccin pour les personnes âgées de plus de 65 ans et pour les personnes à risque de complications.

5. La cinquième vague

En novembre 2021, une cinquième vague survient, avec l'arrivée du variant Omicron. Il s'agit d'une progression épidémique particulièrement rapide (avec notamment une augmentation du nombre de cas quotidiens de 81 %, passant de 10 023 à 18 189 cas, dans la semaine du 14 novembre 2021) (27).

De nouvelles mesures sanitaires sont prises : la 3^e dose de vaccin est disponible pour tous 5 mois après la dernière dose, et la vaccination devient possible pour les enfants à risque, de 5 à 11 ans.

De plus, à partir du 10 décembre, les discothèques sont obligées de fermer (28). Malgré ces mesures, cette nouvelle vague épidémique gagne en intensité. Le 5 janvier 2022, la barre des 300 000 cas positifs par jour est atteinte.

Il est à noter que ce record du nombre de cas COVID est certes le résultat de cette nouvelle vague, mais également rendu possible par la mise à disposition des tests diagnostiques pour le grand public. En effet, lors des précédentes vagues, la réalisation des tests était restreinte en raison du nombre limité de tests disponibles (29).

Le 16 janvier 2022, le pass vaccinal est instauré. Différent du pass sanitaire, il ne prend en compte que le schéma vaccinal (qui doit être complet) ou un certificat de rétablissement (attestant d'une guérison du COVID-19 de moins de six mois) pour être effectif (30).

Le 24 janvier 2022, le pic de tests positifs pour cette vague est atteint avec 365 758 cas en moyenne sur 7 jours. Le pic d'hospitalisation est atteint le 7 février, avec 33 447 patients. Le pic de décès journaliers hospitaliers est quant à lui atteint le 7 février, avec 287 morts. C'est le variant Omicron

qui est responsable de la très grande majorité des nouveaux cas, représentant 99 % des cas détectés entre le 17 et le 23 janvier 2022 (31). La 5^e vague perdra en intensité par la suite.

Début mars, la campagne de vaccination a bien progressé. 53 millions de personnes ont réalisé un schéma vaccinal complet, dont 39 millions ont reçu une dose de rappel (23,32). Les vagues suivantes seront moins intenses, tant en termes de contaminations par jour que de décès, permettant une levée des dernières contraintes sanitaires le 14 mars 2022 (33).

Le SARS-CoV-2 sera encore régulièrement responsable d'hospitalisations et de décès, mais sans que cela ne nécessite de nouvelles mesures sanitaires nationales.

C. Bilan de l'épidémie

1. Mortalité mondiale

Selon l'OMS, entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2021, 5,42 millions de personnes sont mortes du COVID-19 (34). Pour les mêmes dates, la surmortalité est estimée à environ 14,9 millions. La surmortalité est la différence entre le nombre de décès survenus et le nombre de décès auxquels on pourrait s'attendre en l'absence de pandémie, en se basant sur les données des années précédentes. Elle comprend les décès associés à la COVID-19 directement (c'est-à-dire dus à la maladie) ou indirectement (c'est-à-dire liés aux conséquences de la pandémie sur les systèmes de santé et la société). Les décès liés indirectement sont imputables à d'autres problèmes de santé pour lesquels les gens n'ont pas pu bénéficier de services de prévention et de traitement, car les systèmes de santé étaient surchargés par la pandémie.

Ce résultat est également influencé par le nombre de décès évités pendant la pandémie du fait d'une moindre probabilité que certains événements se produisent, comme les accidents de la route ou les traumatismes professionnels (35).

2. Mortalité en France

En France, en 2020, il y eut 668 800 décès toutes causes confondues, soit 55 500 morts de plus qu'en 2019 (+ 9,1 %). Le COVID-19 était la troisième cause de décès, avec 69 000 morts soit 10,4 % des décès (derrière les tumeurs à 25,6 %, et les maladies cardiovasculaires à 20,2 %).

Un peu plus de la moitié des victimes du COVID-19 avait 85 ans ou plus.

Les taux de mortalité pour les causes autres que le COVID-19 ont baissé. Par rapport à la période 2015-2017, la mortalité par tumeurs, maladies cardioneuromusculaires, maladies du système nerveux, troubles mentaux et du comportement ont diminué, notamment chez les personnes âgées de 85 ans ou plus.

Cette baisse pourrait s'expliquer en partie par le fait que certaines personnes, qui seraient décédées dans l'année en raison de ces maladies, ont pu décéder à la place d'une infection au SARS-CoV-2 (36).

Parallèlement, les mesures de prévention accompagnant la gestion de la crise sanitaire (la distanciation sociale, le port du masque, les confinements...) ont pu avoir un effet protecteur, expliquant partiellement la baisse observée de la mortalité par maladies respiratoires ou infectieuses (hors COVID-19) ainsi que par accidents de transport. Ces morts évitées expliquent le résultat du nombre de décès en excès pour l'année 2020, en comparaison avec les années précédentes : les 55 500 morts supplémentaires entre 2019 et 2020 étant moins élevés que les 69 000 décès liés directement au COVID-19.

En 2021, le COVID-19 était encore responsable de 60 895 morts, et reste la troisième cause de décès, représentant 9,2 % de la mortalité en France (37).

3. Bilan économique

La crise mondiale COVID-19 a également eu des répercussions économiques, sociétales, voire diplomatiques. La crise sanitaire de 2020, ainsi que les mesures de restriction ont contribué à la chute de la consommation privée et au choc économique mondial. Cette crise économique a touché de nombreux secteurs différents : des commerces individuels jusqu'au secteur de l'industrie (notamment automobile), en passant par l'hébergement, la restauration et les transports.

Dans la zone euro, le PIB a diminué de 6,6 % en 2020. Celui de la France a chuté de 7,9 %.

L'épidémie a également eu des répercussions sur la pauvreté mondiale. On estime qu'elle a été responsable de 119 à 124 millions de personnes en extrême pauvreté (vivant sous un seuil de 1,9 dollar par jour) supplémentaire dans le monde en 2020 (38).

Cette augmentation de la pauvreté est très disparate suivant les continents : 60 % des individus concernés vivaient en Asie du Sud.

En France, le taux de pauvreté était resté stable, notamment grâce au soutien financier du Gouvernement (39,40).

III. Généralités

Depuis 2020, et le début de la crise épidémique mondiale, les connaissances sur le SARS-CoV-2 ont beaucoup évolué. Dans cette troisième partie, je n'aborderai que partiellement la pathogenèse du coronavirus. Nous utiliserons l'ensemble des connaissances actualisées dans la partie VI. Discussion.

A. Présentation du virus

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire de la famille des Coronaviridae (alias coronavirus). Ce virus est composé de 4 protéines structurales (41) :

- la glycoprotéine protéine S pour spike,
- la protéine E composant l'enveloppe
- la protéine M composant la membrane
- le nucléocapside N à l'intérieur de la particule virale associée à l'ARN viral

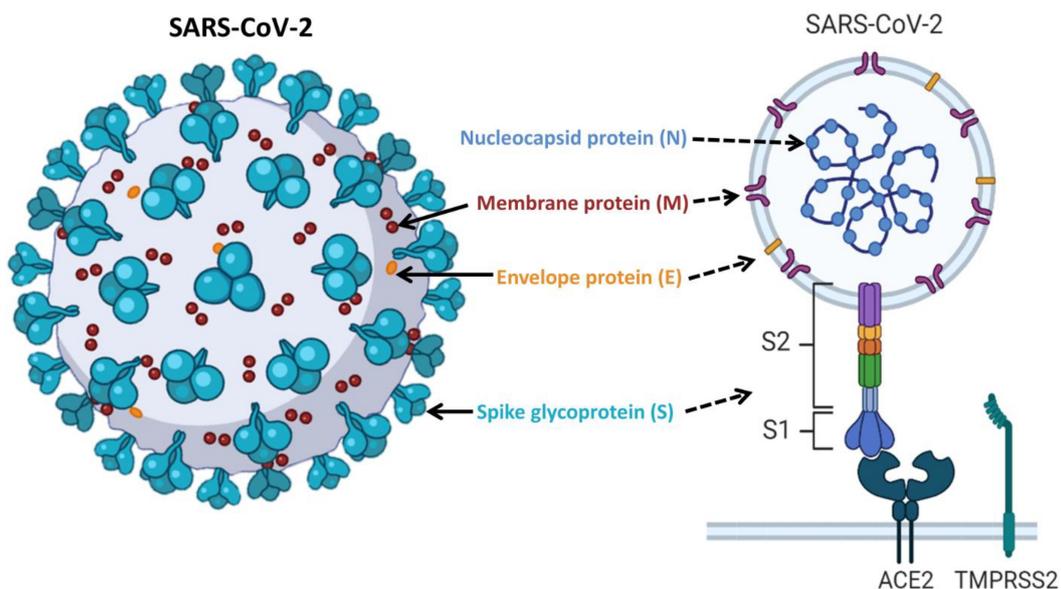


Figure 1 : Représentation schématique illustrant les différents composants du SARS-CoV-2 (187)

Quatre coronavirus (le coronavirus humain NL63 [HCoV-NL63], le HCoV-229E, le HCoV-OC43 et le HCoV-HKU1) sont endémiques de l'espèce humaine et sont responsables des symptômes du rhume. Cependant, au cours des vingt dernières années, trois coronavirus zoonotiques ont infecté l'Homme (42,43). Ils ont été responsables d'épidémies d'infections respiratoires inférieures, et pouvaient provoquer un syndrome de détresse respiratoire aiguë potentiellement mortel.

Ces zoonoses sont :

- Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV), qui émerge en Chine en 2003 ;
- Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), qui émerge au Moyen-Orient en 2012 ;
- Le SRAS-CoV-2, émergeant en Chine en 2019 suivit d'une diffusion mondiale.

C'est ce dernier qui nous intéresse.

Le réservoir animal du SRAS-CoV-2 est vraisemblablement le *Rhinolophus* spp, une chauve-souris (42). Il est admis que la diffusion du COVID-19 a débuté au marché de gros de fruits de mer de Huanan. Il s'agit du marché où se trouve le plus grand nombre de vendeurs d'animaux sauvages dans la ville de Wuhan, en Chine. Le SRAS-CoV-2 souche est probablement passé d'animal à animal en mutant pour finalement contaminer l'Homme. Un des premiers hôtes intermédiaires incriminés fut le pangolin, mais une récente étude de 2024 (44) semble écarter cette espèce au profit d'autres animaux comme les chiens viverrins, les civettes et les rats de bambou.

B. Transmission et contagion

1. Mécanisme de contamination cellulaire

Le COVID-19 a une affinité pour un récepteur : l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). (45,46)

C'est ce récepteur qui lui permet de s'introduire dans la cellule cible. Après s'être lié à l'ACE2, le virus fusionne avec la membrane cellulaire, libère son complexe ribonucléoprotéique dans le cytoplasme, se réplique, puis est libéré de la cellule par cytolyse. D'autres voies d'entrée semblent utilisées par le virus, notamment par d'autres co-récepteurs, mais elles restent très accessoires dans sa pathogenèse (47,48).

Chez l'Homme, le récepteur ACE2 est un acteur important du système rénine-angiotensine-aldostérone, responsable de la régulation de la pression artérielle. Il est responsable de la transformation de l'angiotensine II en son métabolite l'angiotensine 1-7. L'angiotensine II est une hormone vaso-constrictive pouvant entraîner une hypertension artérielle, alors que l'angiotensine 1-7 a une action vasodilatatrice et anti-hypertensive (49).

Du fait de sa fonction, l'ACE2 est fortement exprimé dans les tissus rénaux, cardiovasculaires, mais aussi dans les gonades masculines. Il a également été découvert que l'ACE2 est exprimé de façon importante au niveau du système gastro-intestinal, particulièrement dans l'iléon, le duodénum, le jéjunum, le cæcum et le côlon (50). Une expression faible à modérée existe aussi au niveau des méninges, de la cornée, de la conjonctive, des tissus lymphoïdes, du tissu placentaire et sur les cellules ciliées du système respiratoire inférieur et nasal (51).

Ce type de récepteur est présent chez de nombreuses espèces de mammifères, ainsi que chez certains poissons, expliquant le potentiel de contagiosité interespèces du SRAS-CoV-2 (52).

2. Mécanismes principaux de contamination

Le SRAS-CoV-2 se transmet par les gouttelettes respiratoires et les aérosols émis par une personne infectée. Il existe aussi une transmission par contact direct avec des surfaces contaminées (manuportage). Cette dernière semble cependant moins fréquente (53).

Chez l'Homme, ce sont les cellules des voies respiratoires supérieures qui sont les premières cibles du virus, particulièrement les cellules ciliées du nasopharynx, de la trachée et de la muqueuse nasale (54). Durant l'infection, le SRAS-CoV-2 se mêle au mucus nasal, puis aux sécrétions buccales pour être disséminé dans l'environnement lors des efforts de respiration, d'expectoration et de sternutation (54). Le cycle de transmission et contamination est ainsi accompli.

3. Contagiosité

Le taux d'attaque et de reproduction initial, alias R_0 , permet d'appréhender le potentiel de contagiosité d'une maladie. Cela représente le nombre de personnes susceptibles d'être infectées par une personne source dans une population, sans mesure de protection particulière. Pour le COVID-19, le R_0 est estimé à environ 2,5, mais varie en fonction des souches (53,55).

L'excrétion virale au niveau de la sphère ORL semble commencer 5 à 6 jours avant l'apparition des premiers symptômes (56). Chez les sujets développant une forme bénigne de la maladie, cette excrétion diminue considérablement dans la semaine suivant le début des symptômes (54).

Cela suggère qu'une grande partie des contaminations se font à partir de patients paucisymptomatiques, voire asymptomatiques.

C. Symptômes connus et tests diagnostiques disponibles au début de la crise de mars 2020

Dans un souci chronologique et de cohérence, nous ne nous focaliserons ici que sur le tableau clinique connu du SARS-CoV-2 au début de la crise COVID, en mars 2020. Nous utiliserons les données actualisées dans la partie VI. Discussion.

1. Signes cliniques

En février 2020, l'OMS édite un article décrivant l'état des connaissances concernant le COVID-19. Les symptômes typiques alors décrits sont : la fièvre, la toux sèche, la toux avec expectoration, l'asthénie, la dyspnée, le mal de gorge, les céphalées, les frissons, les nausées, les vomissements, la congestion nasale, la diarrhée, l'hémoptysie, la congestion conjonctivale, douleur thoracique, les myalgies et arthralgies (57,58).

Les complications connues de la maladie sont une évolution en une pneumopathie basse avec ou sans SDRA et pouvant entraîner le décès.

Il est estimé que 80 % des formes symptomatiques seront d'intensité légère à modérée, que 13,8 % évolueront vers une forme grave (avec dyspnée, fréquence respiratoire ≥ 30 /minute, saturation en oxygène du sang ≤ 93 %, rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ et/ou infiltration pulmonaire > 50 % du champ pulmonaire dans les 24 à 48 heures) et 6,1 % en une forme critique (avec insuffisance respiratoire, choc septique et/ou dysfonctionnement/défaillance de plusieurs organes). On estime à 2,3 le pourcentage de décès (57).

À ce moment-là, les formes asymptomatiques et leur pouvoir contaminant sont avérés, mais mal connus, et commencent seulement à être étudiés. En France, l'anosmie et l'agueusie sont signalées

plus tard, le 20 mars 2020, par un collectif d'ORL et d'infectiologues. L'ARS reprendra cette information dans son avis complémentaire relatif au cas de COVID-19 du 23 mars 2020 (59,60).

Des profils à risque sont déjà développés : les personnes de plus de 60 ans, souffrant de maladies sous-jacentes telles que l'hypertension, le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les maladies respiratoires chroniques, et les cancers. L'âge inférieur à 19 ans semble être un facteur protecteur.

Pour la durée de la maladie, elle est d'environ 2 semaines entre l'apparition des symptômes et la guérison clinique pour les cas bénins et de 3 à 6 semaines pour les patients atteints d'une maladie grave ou critique (57,59).

2. Définition du SDRA

Le SDRA, ou syndrome de détresse respiratoire aiguë, est un œdème pulmonaire dit lésionnel. Il est la résultante d'une hausse de la perméabilité capillaire pulmonaire secondaire à une affliction de la membrane alvéolaire. À cela s'ajoute une inflammation pulmonaire intense aboutissant au total à une perte de tissu pulmonaire aéré et une hypoxémie pouvant être sévère. Sa définition a été révisée en 2012 lors de la conférence de Berlin de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) et répond aux 4 critères suivants (61,62) :

- Une insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis 1 à 7 jours ;
- Des opacités bilatérales visibles sur l'imagerie thoracique ;
- Un œdème pulmonaire dont la participation hydrostatique n'est pas prédominante ;
- Une hypoxémie définie à partir du rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, où FIO_2 est la fraction inspirée d'oxygène. Cette mesure permet de classer le SDRA en 3 stades :
 1. Léger : $200 < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$ mmHg,
 2. Modéré : $100 < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ mmHg,
 3. Sévère : $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100$ mmHg.

3. Les tests diagnostiques et leur fiabilité

En mars 2020, les signes cliniques du COVID-19 sont peu spécifiques. Son diagnostic repose essentiellement sur un test biologique PCR.

Le test PCR est un test diagnostique permettant de détecter un virus sur un prélèvement en répliquant puis identifiant son brin d'ADN ou d'ARN. Il faut plusieurs heures pour réaliser cette technique en laboratoire avant d'avoir un résultat (63,64).

Lors de la première vague épidémique, les laboratoires de ville font face à des ruptures de livraison de ces tests, limitant grandement leur réalisation. En mars 2020, en raison d'un risque d'épuisement des stocks de tests, le Gouvernement recommande de limiter leur réalisation pour dépister les formes graves ou les personnes sensibles : cela comprend les patients hospitalisés, les professionnels de santé, les personnes à risque de forme grave, les femmes enceintes et les trois premiers patients résidant en EHPAD qui présentent des signes évocateurs de COVID. Peuvent également être testés les donneurs d'organes, de tissus ou cellules souches hématopoïétiques (59,65,66).

Un autre examen diagnostique est le scanner thoracique. Il révèle des opacités en verre dépoli de topographie périphérique, bilatérales, avec une atteinte plurilobaire et essentiellement postérieure (67,68). La réalisation de cet examen reste cependant hospitalière, et concerne les patients ayant besoin d'une prise en charge immédiate et dont il faut connaître le statut COVID pour initier le bon protocole de soin et de protection des soignants.

Les tests antigéniques sont arrivés sur le marché français en juin 2020. Un test antigénique permet la détection d'un antigène sur un prélèvement. L'antigène, généralement une protéine, est une

substance pouvant être reconnue par un anticorps. Ce genre de test est assez rapide et permet d'avoir un résultat en quelques minutes (69,70).

Les premiers tests antigéniques pour le COVID-19 auront d'abord une sensibilité assez modeste (60,2 %) avec une très bonne spécificité (99,2 %). Les suivants, en automne 2020, auront une meilleure sensibilité (95 %) et une spécificité maintenue (71). Leur production restera cependant insuffisante en 2020 pour répondre à la demande, ne permettant pas un dépistage de masse de la population.

D. Intérêt de l'étude

Cette épidémie a eu de très lourdes conséquences à l'échelle mondiale, tant sur le plan humain, diplomatique ou économique. Même si cette crise épidémique est passée, des variants du SARS-CoV-2 circulent toujours. Elle a été responsable d'une désorganisation globale des sociétés, laissant des stigmates encore visibles aujourd'hui. Il est important d'en tirer toute la sagesse possible. Dans ce monde où la mondialisation est en plein essor, nous serons de plus en plus confrontés à ce type d'épidémies. Il est donc primordial de s'y préparer et de mettre à profit notre nouvelle expérience.

Lors de son initiation en mars 2020, l'objectif principal de notre étude était de réaliser une liste exhaustive des symptômes présents chez les patients COVID positifs en milieu libéral et ainsi calculer leurs prévalences dans le SARS-CoV-2.

Les objectifs secondaires étaient de regarder si certains antécédents médicaux ou traitements étaient des facteurs de risque d'hospitalisation ou de décès,. Nous voulions également voir si des

symptômes ou des signes cliniques étaient prédictifs d'hospitalisation ou de décès, notamment s'ils étaient présents lors de la première consultation médicale.

5 ans après le début de la pandémie, cette étude reste pertinente. Elle est réalisée en milieu libéral et est majoritairement prospective, là où la majorité des études sur le sujet sont menées de façon rétrospective ou en milieu hospitalier. Elle couvre notamment la période de mars 2020 de façon prospective, là où une grande partie des études sont soit postérieures, soit réalisées de façon rétrospective. Enfin, elle répertorie des symptômes peu décrits dans la littérature.

Ainsi, des résultats intéressants pourraient ressortir de cette étude. Ils viendraient compléter les données déjà existantes sur la description des symptômes, et ce dans un contexte de médecine libérale, permettant d'ouvrir des champs d'études sur des signes annonciateurs de formes graves.

IV. Matériels et méthodes

A. Type d'étude

Nous avons mené une étude descriptive observationnelle prospective et rétrospective multicentrique, en soins primaires, sur tout le territoire français, visant à répertorier et calculer la prévalence des symptômes chez les patients atteints ou suspects de SARS-CoV-2.

Les données ont été recueillies lors de consultations en cabinet à l'aide de questionnaires papiers (cf. Annexes) par des médecins généralistes. Les données patients ont été anonymisées par le médecin examinateur. Une fois les questionnaires anonymes réceptionnés, ces derniers ont été intégrés puis exploités à l'aide du logiciel EpiInfo7. Les données manquantes ont été complétées de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux informatiques.

Ont été inclus les patients rencontrés en cabinets libéraux, suspectés cliniquement ou confirmés d'avoir une infection à SARS-CoV-2. Les critères d'exclusion étaient le refus du patient de participer à l'étude, un âge inférieur à 18 ans ou l'identification claire d'un diagnostic différentiel.

L'étude a été menée par Monsieur OBRECHT Nicolas, conjointement avec le Dr IZRI-FLUHR Louise.

B. Cadre réglementaire et conflit d'intérêts

L'étude a été conçue et réalisée à l'aide du RECIF, basé à Amiens. Le consentement de chaque patient a été recueilli par le médecin. Le questionnaire a été réalisé de façon prospective en présence du patient (en consultation physique ou téléconsultation). Le patient était informé de l'utilisation potentielle de leurs données anonymisées à des fins de recherche.

Concernant les données rétrospectives, seuls les patients ayant eu un questionnaire initial réalisé de manière prospective ont été inclus.

L'étude a eu l'accord de la CNIL pour sa réalisation et aucun conflit d'intérêts n'a été relevé.

C. Recrutement, questionnaire et déroulé du recueil de données

L'étude a été diffusée à l'aide des réseaux sociaux, à chaque syndicat des internes de médecine générale de France et auprès de nos connaissances personnelles. Le RECIF a réalisé une diffusion du questionnaire vers ses collaborateurs.

Des demandes de diffusion par le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg et par le département de Médecine Générale d'Alsace ont également été réalisées.

Le médecin libéral voulant participer à l'étude devait envoyer une demande préalable au mail joint à l'annonce de recrutement. Une fois la demande acceptée, le médecin recevait un numéro

identifiant qui lui était propre. Ce numéro correspondait aux deux premières lettres de son nom, suivi des deux premières lettres de son prénom, suivi de son département d'exercice.

Par exemple, OBRECHT Nicolas exerçant dans le 68 devenait OBNI68.

Le médecin recevait également quatre fichiers PDF (cf. Annexes) :

- Le questionnaire initial ;
- Le questionnaire de résultats et de réévaluation ;
- L'annexe 1 : correspondant à la présentation de l'étude et la notice de bonne complétion des questionnaires ;
- L'annexe 2 — Identification du patient : où était noté l'identifiant médecin, l'identité du patient et son numéro anonyme. Cette annexe constituait le document reliant l'identité réelle du patient à son identité anonyme.

Une fois ces documents réceptionnés, le médecin pouvait intégrer des patients respectant les critères d'inclusion en suivant le protocole suivant :

1— Remplir une annexe 2 contenant l'identité du patient et son numéro patient, correspondant au classement d'inclusion du patient dans l'étude pour le médecin correspondant. Par exemple : le médecin OBNI68 devait donner le numéro 1 à son premier patient inclus, le numéro 2 à son deuxième patient inclus, etc. Lors de l'analyse des données, l'identifiant patient correspondrait à l'identifiant médecin suivi du numéro patient. Soit pour notre exemple : OBNI681, OBNI682, etc.

2— Compléter le questionnaire initial devant le patient lors de la première consultation.

3— Compléter un questionnaire de résultats et de réévaluation à chaque consultation de réévaluation ou lors de réception de résultats.

4— Compléter un questionnaire de résultats et de réévaluation en remplissant la partie « Survie » lors de la dernière consultation du patient. Le suivi de la pathologie était alors considéré comme fini.

5— Nous remettre l'ensemble des questionnaires en physique ou par mail et conserver l'annexe 2 « identification du patient ».

Suite au recueil des données, il a été découvert que plusieurs patients n'ont pas bénéficié de questionnaire de réévaluation ou final. Afin de compléter les résultats, il a été décidé de remplir et finaliser les questionnaires selon les dossiers médicaux informatiques. Ces questionnaires seront classés comme étant rétrospectifs.

D. Les données recueillies

Pour les questionnaires, les items en rapport avec les symptômes et la clinique n'ont pas été sélectionnés sur base de preuve scientifique, mais sur des connaissances de terrain. C'est-à-dire qu'elles ont été le fruit d'interrogatoires approfondis de multiples patients, du retour d'autres médecins sur le sujet et de recueil d'informations sur des forums Internet dédiés au COVID-19. Les items liés aux caractéristiques des patients, aux antécédents et au mode de comptage ont été choisis afin d'être le plus exhaustifs possible.

1. Questionnaire initial (cf. Annexes)

Il comprend plusieurs items :

– **Les données générales** : la date, le pays et la région de réalisation du questionnaire, l'identifiant médecin le réalisant et le numéro patient ;

– **Le type de comptage** : le contact avec une personne positive, un contexte familial, le contact sur le lieu de travail, le fait que le patient fasse partie du personnel soignant ou l'absence de comptage connu ;

– **L'interrogatoire** :

- avec les caractéristiques du patient : sa date de naissance, le code postal d'habitation, s'il vit dans un établissement spécialisé, son sexe, le mois de grossesse si présence d'une gestation, la taille et le poids du patient, la présence d'une allergie au pollen, la présence d'un tabagisme actif ou sevré avec le nombre de paquets.année, la présence d'un alcoolisme chronique avec le nombre de verres par jour ;
- avec les symptômes : le jour du début des symptômes, la prise ou non d'anti-inflammatoire non stéroïdien en automédication, la présence de fièvre intermittente ou continue. La présence d'une asthénie, d'une anorexie, de courbatures, d'un mal de gorge, d'une rhinorrhée, d'une obstruction nasale, d'une dys/anosmie, d'une dys/agueusie, d'une toux sèche/grasse/par quinte, d'une dyspnée graduée selon l'échelle NYHA, d'un prurit oculaire, d'une conjonctivite, d'une douleur aux mouvements oculaires, d'une sensation de flou visuel, de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, de crampes abdominales, de diarrhées liquides, de selles molles, d'une douleur de la cage thoracique, d'une oppression thoracique, d'une otalgie unilatérale ou bilatérale, d'une xérose cutanée globale, d'une hyperesthésie cutanée, d'un cuir chevelu douloureux, de céphalées diffuses/frontales/occipitales, de vertiges, de rachialgies à type de cervicale/dorsalgies/lombalgies, d'une lombo-sciatique avec le niveau rachidien suspecté,

d'épisode de faiblesse d'un membre, ainsi qu'une section remarque en cas d'autres symptômes ;

– **L'examen clinique** : avec le type de consultation (physique ou téléconsultation), la température mesurée avec la prise ou non de paracétamol dans les 6 heures, la tension artérielle, la fréquence cardiaque, l'échelle de Glasgow, la fréquence respiratoire, la saturation au repos, la présence d'une conjonctivite unilatérale ou bilatérale, d'une adénopathie cervicale, d'une douleur sinusale maxillaire ou frontale unilatérale ou bilatérale, la présence d'une otite unilatérale ou bilatérale si otalgie, d'une toux sèche ou grasse en consultation, la spécification de l'auscultation pulmonaire de type crépitants unilatéraux ou bilatéraux/sibilants/ronchis/diminution du murmure vésiculaire/silence auscultatoire, une éruption cutanée, un acrosyndrome, un érythème noueux, et une section « remarques » en cas d'autres signes cliniques ;

– **Le traitement prescrit** : le paracétamol, l'antibiothérapie avec le nom, le dosage et la durée, une section « autres » en cas d'une prescription thérapeutique différente ;

– **L'hospitalisation** : si le patient a été adressé aux urgences suite à la consultation ;

– **Les antécédents du patient** : présence ou non d'un diabète de type 1, d'un diabète de type 2, d'une BPCO, d'un asthme, d'une mucoviscidose, SAOS appareillé ou non, d'une HTA, d'un accident vasculaire cérébral, d'une coronaropathie, d'une chirurgie cardiaque, d'une insuffisance cardiaque avec échelle NYHA, d'une insuffisance rénale chronique avec le dernier DFG connu, de la présence ou non d'une cirrhose avec le stade, d'un cancer évolutif/en rémission partielle/avec métastase/en rémission complète, d'une hémopathie maligne évolutive/en rémission partielle/avec métastase/en rémission complète, d'une chimiothérapie en cours ou ancienne, d'une radiothérapie en cours ou ancienne, du statut VIH avec PCR négatif/positif/stade SIDA et le dernier compte des lymphocytes T CD4+ si connus, d'une greffe d'organe solide, d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, d'une biothérapie avec le nom et dosage du traitement, d'une corticothérapie avec

nom et dosage du traitement, d'une immunodépression innée avec le nom de la pathologie, d'une maladie auto-immune avec le nom de la pathologie ;

– **Les traitements habituels du patient.**

2. Questionnaire de réévaluation et de résultats (cf. Annexes)

Il présente les items suivant :

- **Données générales** : regroupant les mêmes items que le questionnaire initial ;
- **L'interrogatoire** (avec les symptômes) : regroupant les mêmes items que le questionnaire initial ;
- **L'examen clinique** : regroupant les mêmes items que le questionnaire initial ;
- **Le traitement prescrit** : regroupant les mêmes items que le questionnaire initial ;
- **L'hospitalisation** : si le patient a été adressé aux urgences suite à la consultation, si le patient a bénéficié d'une hospitalisation (avec la date d'entrée et de sortie d'hospitalisation), d'une intubation ou ventilation mécanique (avec les dates d'entrée et de sortie de réanimation) ainsi que le(s) traitements(s) médicamenteux initié(s) à l'hôpital ;
- **Les résultats virologiques** : avec la date de la réalisation des tests, le résultat du test COVID, le résultat d'un test Grippe si réalisé, ou la confirmation diagnostique par imagerie ;
- **Les examens complémentaires** : si disponibles, avec la date de la biologie, les résultats biologiques sanguins en Giga par litre des leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et plaquettes ; l'ionogramme en millimole par litre avec le sodium sanguin et le potassium sanguin, la créatine phosphokinase sanguine en Unité Internationale par litre et la ProCalcitonine, une section « remarques » pour le reste des résultats biologiques, la date de l'imagerie si réalisée avec le compte-rendu de résultats ;
- **La survie** : avec la date de guérison du patient, avec ou sans symptômes résiduels, la date du décès du patient.

3. Ajustement des questionnaires

Du fait de la rapide évolution des connaissances sur la maladie et le retour de médecins généralistes participant à l'étude, certains items susnommés ont été ajoutés 3 semaines après l'initiation de l'étude. Il s'agit des items : allergie au pollen, quinte de toux, obstruction nasale, conjonctivite, et la notion de crépitations unilatéraux ou bilatéraux à l'examen clinique. La notion de vaccination a également été ajoutée dès la disponibilité du vaccin sur le territoire français.

4. Ajustement des données

Lors de l'exploitation des données, nous avons également créer d'autres items pour réaliser nos tests statistiques :

- Un item **âge**, correspondant à la date de début des symptômes moins la date de naissance divisée par 365. Cet item avait une unité en année.
- Un item **IMC**, correspondant au poids en kilogramme divisé par le carré de la taille en mètre. Cet item avait une unité en kg/m².
- Un item **tabac actif ou sevré**, correspondant à l'ensemble de la population des fumeurs ou ayant fumé. Cet item était considéré comme présent ou absent.
- Un item **COVID-19 confirmé**, correspondant à l'ensemble de la population ayant un test COVID positif et/ou un diagnostic COVID confirmé par imagerie. Cet item était considéré comme présent ou absent.
- Un item **nombre de consultations**, correspondant au nombre total de consultations effectuées chez le patient.
- Un item **durée de la maladie**, correspondant à la date de guérison/décès moins la date de début des symptômes. Cet item avait une unité en jours.
- Un item **délai de consultation**, correspondant à la date de première consultation moins la date de début des symptômes. Cet item avait une unité en jours.

- Un item **délai de diagnostic** correspondant à la date de réalisation du test diagnostique moins la date de début des symptômes. Cet item avait une unité en jours.
- Un item **durée d'hospitalisation**, correspondant à la date de sortie d'hospitalisation moins la date d'entrée d'hospitalisation. Cet item avait une unité en jours.
- Un item **durée de réanimation**, correspondant à la date de sortie de réanimation moins la date d'entrée en réanimation. Cet item avait une unité en jours.

E. Intégration des données et calcul

Une fois les questionnaires réceptionnés, les résultats étaient synthétisés. Pour chaque patient, le questionnaire initial était conservé comme tel. Un questionnaire synthèse, similaire aux questionnaires réévaluation et résultats, répertoriait l'ensemble des symptômes cumulés présentés par le patient durant l'épisode infectieux.

Était considéré comme vacciné tout patient ayant eu au moins une injection vaccinale depuis plus de 14 jours avant l'inclusion.

Les caractéristiques de notre population ont été présentées pour les variables qualitatives sous forme de fréquence en pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et écart-type, ou en termes de médiane et écart interquartile/minimum-maximum.

Après l'analyse univariée sur chacune des variables avec calcul d'intervalle de confiance à 95 % et d'un petit p bilatéral significatif si $<0,05$, nous avons effectué une étude multivariée sur les variables avec $p < 0,2$ par modèle de régression logistique. Nous avons analysé chaque facteur en fonction de nos critères de jugement.

Ces données ont été intégrées et exploitées à l'aide du logiciel épidémiologique EpiInfo 7.

F. Vagues épidémiques

Entre 2020 et 2023, il a été observé plusieurs vagues épidémiques de COVID-19, avec parfois des présentations cliniques différentes. Lors de l'exploitation des données, nous avons réalisé des sous-groupes en classant les individus selon leurs dates d'inclusion afin de comparer la fréquence des symptômes selon les vagues épidémiques.

G. Les critères de jugement

L'objectif principal de notre étude était de répertorier et calculer la prévalence des symptômes chez les patients suspects ou confirmés de SARS-CoV-2 rencontrés en médecine libérale.

Nous avons également des objectifs secondaires dont le critère de jugement pour comparer notre population était un critère composite rassemblant la notion d'hospitalisation, d'oxygénodépendance au long cours ou de décès. Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- rechercher une association entre la présence d'un symptôme, d'un signe clinique ou d'une mesure avec le critère de jugement secondaire
- rechercher une association entre la présence d'un antécédent ou un traitement avec le critère de jugement secondaire
- vérifier une fluctuation de la prévalence des symptômes en fonction des vagues épidémiques.

V. Résultats

Lors de la période de l'étude du 10/03/2020 au 25/10/2022, 10 médecins ont participé et 315 patients ont été inclus. 17 patients ont été exclus, car mineurs ; 11, car l'évolution a été en faveur d'un autre diagnostic clairement identifié ; et 105 car perdus de vue avec une absence de questionnaire de survie. Après relecture des dossiers, 37 des patients perdus de vue ont été réintégrés à l'étude de façon rétrospective avec la réalisation d'un questionnaire final en utilisant les données des dossiers informatiques. **En résulte une cohorte de 219 patients.**

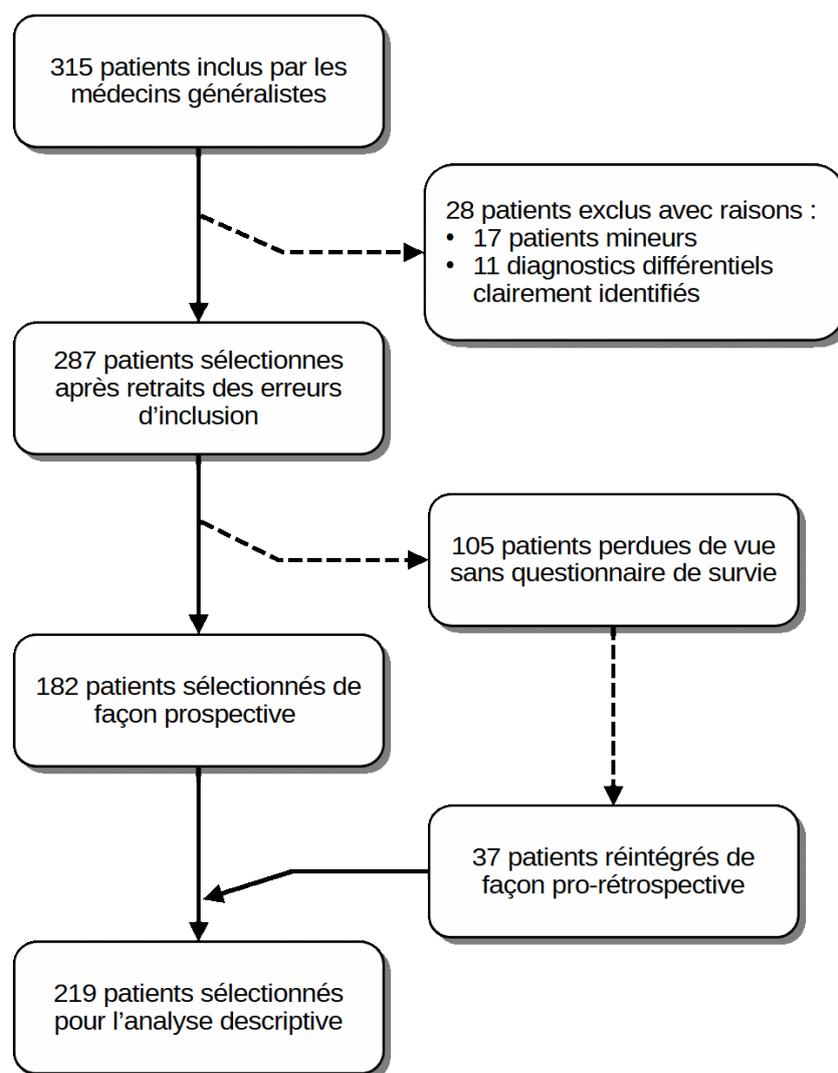


Figure 2 : Diagramme de flux

A. Objectif principal de l'étude

1. Caractéristiques de la population

a. Critères sociodémographiques

i. Inclusion

La date d'inclusion correspond à la date de première consultation du patient. Les patients ont été inclus du 10/03/2020 au 06/10/2022 selon la figure 3. En moyenne, les patients consultaient aux 3,15 jours du début des symptômes (médiane : 2 jours), avec un minimum à 0 jour (correspondant au 1^{er} jour des symptômes) et un maximum à 18 jours.

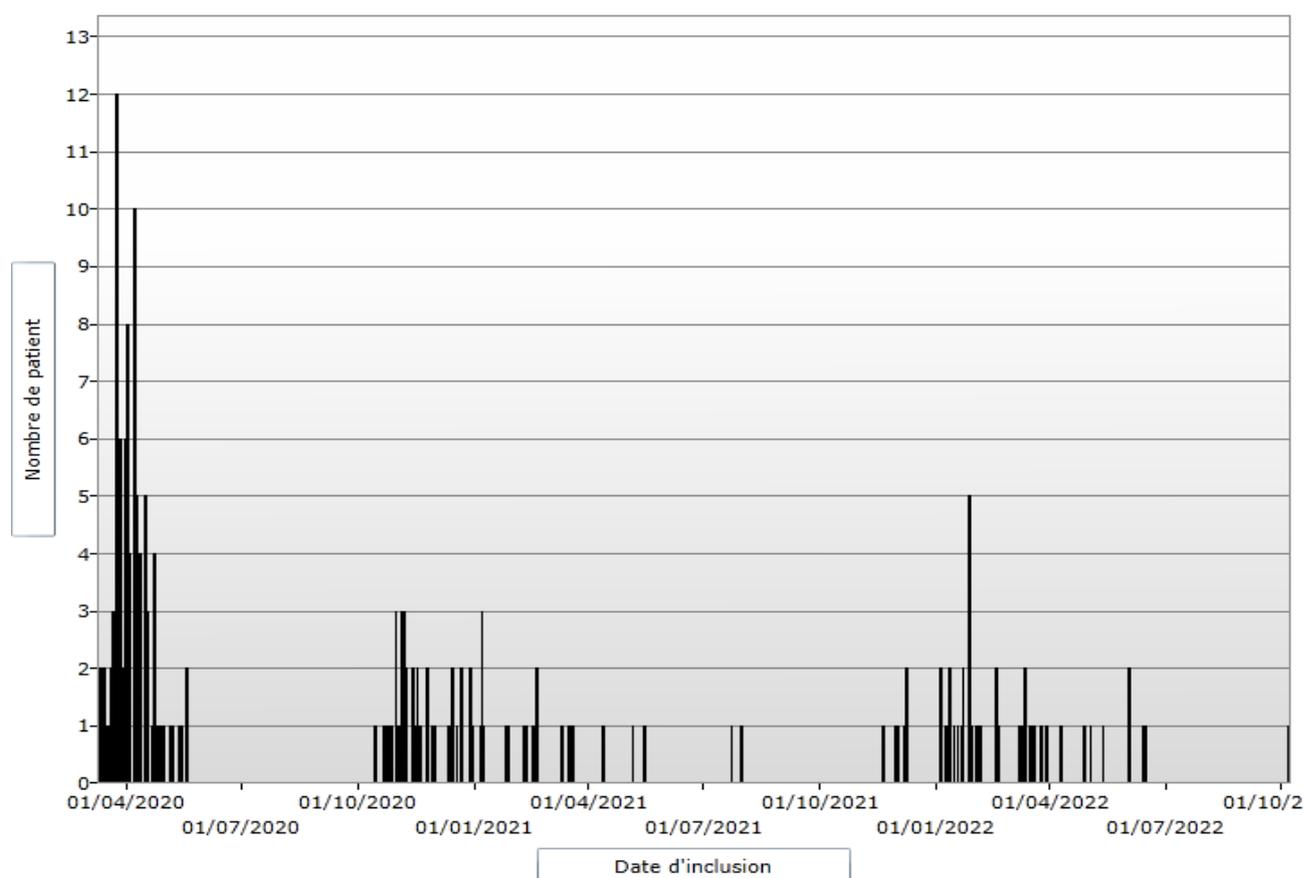


Figure 3 : Nombre de patients selon leurs dates d'inclusion dans l'étude

Sur les 219 données, 5 étaient des récurrences infectieuses de patients déjà inclus une première fois à l'étude.

ii. Lieu de résidence

218 des patients inclus résidaient en France (soit 99,54 %) et 1 en Allemagne à Vieux-Brisach, à la frontière française avec le Haut-Rhin (soit 0,46 %). 209 résidaient dans le département du Haut-Rhin (soit 95,43 %), 3 dans le département du Bas-Rhin (soit 1,37 %), 1 dans le département des Vosges (soit 0,46 %), 5 sur le département de la Somme (soit 2,28 %). Aucun patient ne résidait dans un établissement médicalisé (IME, EHPAD...).

b. Âge, sexe et IMC

Nous avons résumé les caractéristiques de notre population dans le tableau 1, ainsi que dans les figures 4 et 5. Notre étude comportait une majorité de femmes, avec un sex-ratio à 1,14 femme pour un homme.

VARIABLE		Total N = 219 (100 %)	Femmes N= 177 (53,43 %)	Hommes N= 102 (46,57 %)	p-value entre femmes et hommes (test statistique)
Âge moyen	Moyenne	45,1 ans	43,0 ans	47,5 ans	0,031 (Mann-Whitney)
	Médiane (Min ; Max)	46,5 (18,1 ; 82,6)	43,8 (18,1 ; 82,6)	48,3 (19,9 ; 79,0)	
	Données manquantes	0	0	0	
Taille moyenne (cm)	Moyenne	170,7 cm	164,7 cm	178,0 cm	0,000 (Mann-Whitney)
	Médiane (Min ; Max)	170 (152 ; 194)	164,0 (152 ; 181)	178 (159 ; 194)	
	Données manquantes	7	3	4	
IMC moyen (kg/m ²)	Moyenne	26,2 kg/m ²	25,6 kg/m ²	26,9 kg/m ²	0,004 (Mann-Whitney)
	Médiane (Min ; Max)	24,9 (14,9 ; 60,9)	24,2 (14,9 ; 61,0)	25,5 (17,3 ; 47,7)	
	Données manquantes	12	6	6	

Tableau 1

L'âge moyen de la population était de 45,1 ans. Notre population avait une IMC médiane de 24,9 kg/m², avec 31,0 % (n=64) en surpoids et 18,4 % (n= 38) en obésité. En moyenne, les hommes étaient plus âgés et avaient un IMC plus important que les femmes de façon significative.

Aucune femme n'était enceinte dans notre étude.

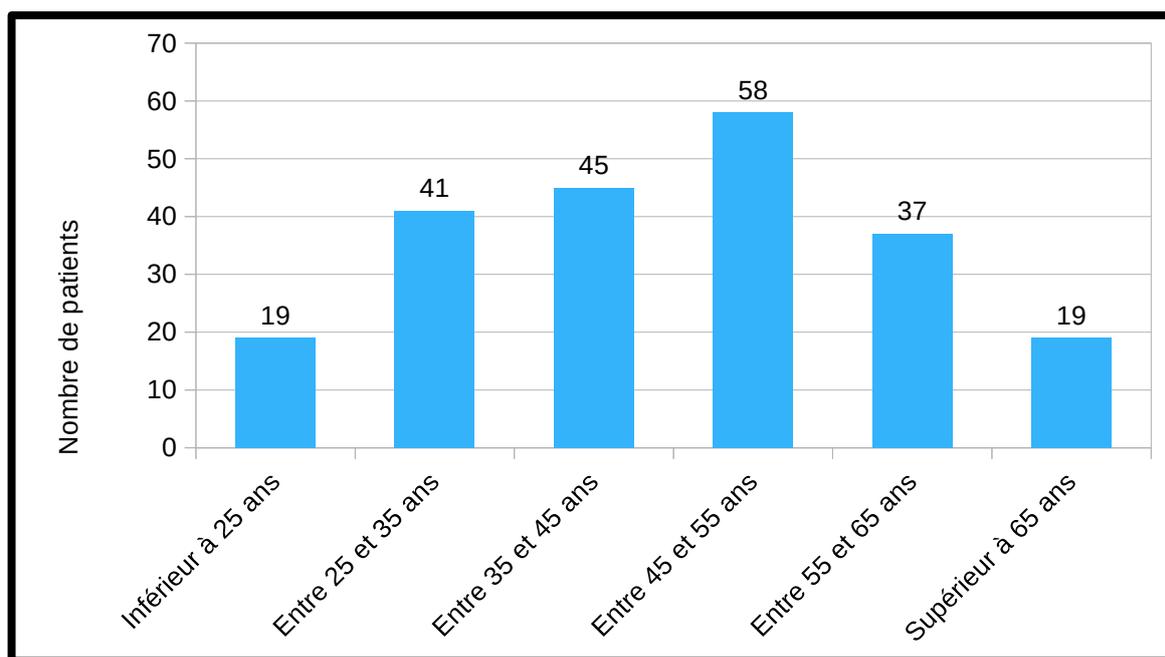


Figure 4 : Répartition de la cohorte selon l'âge

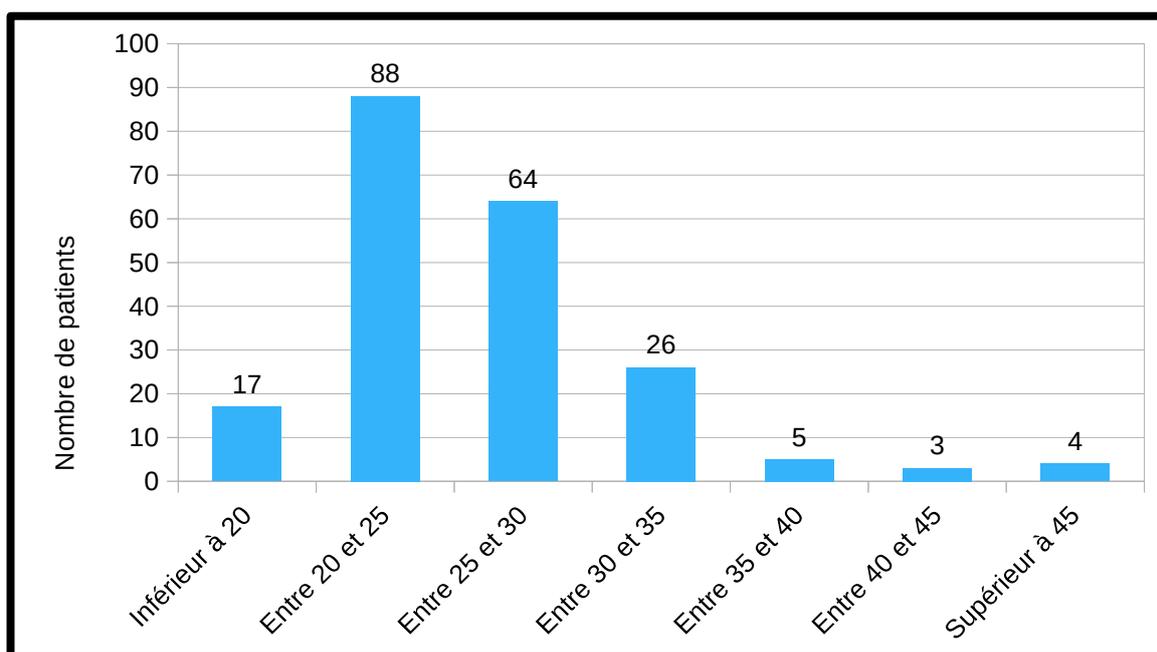


Figure 5 : Répartition de la cohorte selon l'IMC

c. Habitude de vie

Nous avons résumé ces caractéristiques de notre population dans le tableau 2. Dans notre cohorte, les hommes étaient plus susceptibles d'avoir un tabagisme actif par rapport aux femmes. Le nombre de paquets-années n'était pas significativement différent entre ces deux populations.

VARIABLE		Total N =219	Femmes N= 177	Hommes N= 102	p-value entre femmes et hommes (test statistique)
Tabagisme actif	Nombre de cas Fréquence selon N	50 22,83 %	16 13,68 %	34 33,33 %	0,000 (Fisher exact)
Tabagisme sévère	Nombre de cas Fréquence selon N	19 8,68 %	7 5,98 %	12 11,76 %	0,153 (Fisher exact)
Tabagisme actif ou sévère	Nombre de cas Fréquence selon N	69 31,51 %	23 19,66 %	46 45,10 %	0,000 (Fisher exact)
Alcoolisme chronique	Nombre de cas Fréquence selon N	6 2,74 %	2 1,71 %	4 3,92 %	*
Nombre de paquets-années	Moyenne Médiane (min ; max) Nombre de données	20,1 20 (1 ; 47) 51	21,9 20 (3 ; 47) 14	19,9 20 (1 ; 40) 31	0,695 (Mann-Whitney)
Nombre de verre d'alcool par jour	Moyenne Médiane (min ; max) Nombre de données	3,5 2,5 (1 ; 8) 6	*	*	*

Tableau 2 – *Calcul non réalisé en raison d'un nombre insuffisant de cas dans l'échantillon.

9 patients (soit 4,11 %) ont rapporté une allergie au pollen (pour rappel, il s'agit d'un item ajouté au questionnaire a posteriori).

d. Vaccination

Le premier patient vacciné est inclus le 30/07/2021 (figure 6).

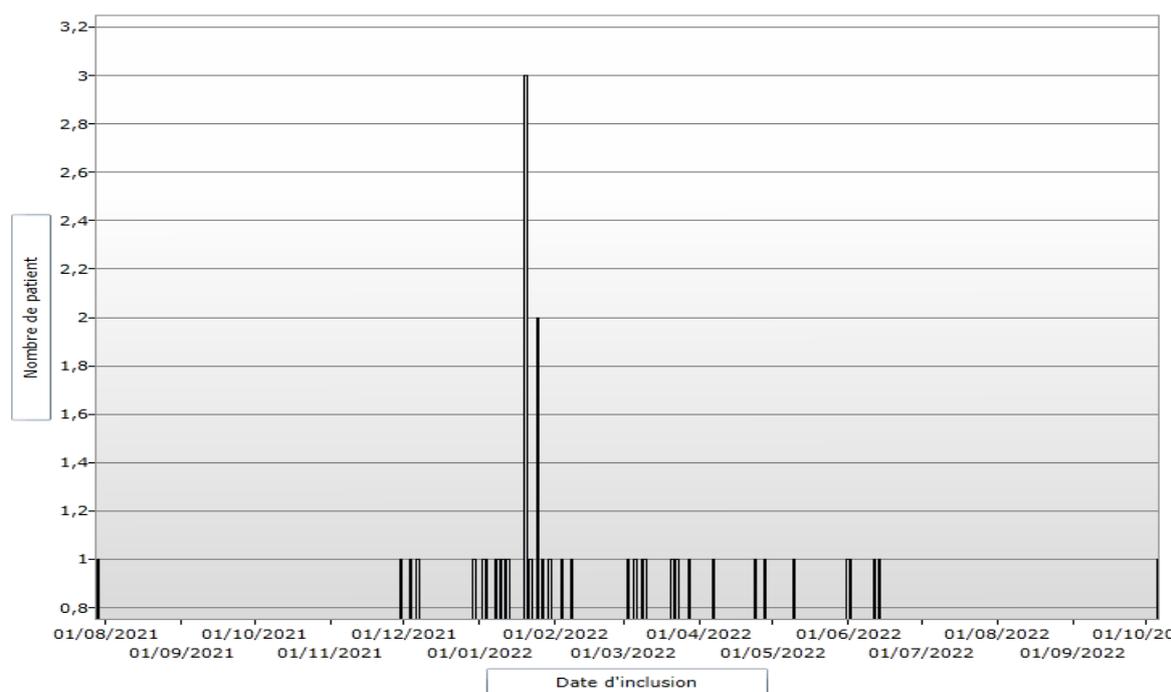


Figure 6 : Nombre de patients vaccinés selon leur date d'inclusion dans l'étude

37 patients (soit 16,89 %) ont bénéficié d'au moins une dose de vaccin COVID. Mais la proportion s'élève à 68,51 % si l'on ne tient compte que des patients inclus à partir du 01/06/2021 (N=54), date d'ouverture à la vaccination à toute la population majeure en France. Dans ces patients vaccinés, 2 patients (soit 5,41 % des 37 patients vaccinés) avaient bénéficié d'une dose de vaccin, 13 (soit 35,14 %) de deux doses et 22 (soit 59,46 %) de trois doses.

e. Contage infectieux

Hormis l'absence de contage connu, les items relatifs à la notion de contage avec une personne COVID ne sont pas exclusifs entre eux. Sur notre cohorte, une majorité de patients ont eu un contact récent avec une personne COVID, soit 136 patients (62,1 %), contre 83 (37,90 %) sans notion de contage. Cette première se répartit comme suit :

- 15 patients (6,85 %) avaient eu un contage prolongé avec une personne atteinte du COVID, en moyenne dans les 9,9 jours [médiane : 7 — min : 4 — max : 30] précédents la date de première consultation ;
- 74 (33,79 %) ont eu une notion de contage intrafamilial ;
- 48 (21,92 %) ont eu une notion de contage sur le lieu de travail ;
- 16 (7,31 %) faisaient partie du personnel soignant en contact journalier avec des cas COVID.

2. Facteurs de risque

a. Antécédents :

Nous avons résumé les antécédents de notre population dans le tableau 3. Les antécédents les plus représentés étaient les pathologies cardio-vasculaires (n= 42) avec notamment l'hypertension artérielle (n= 33), les pathologies métaboliques (n= 13) avec les dyslipidémies (n= 10), et les pathologies respiratoires (n= 15).

ANTÉCÉDENTS	n	Proportion dans la population
Pathologies cardio-vasculaires	42	19,18 %
HTA	33	15,07 %
AVC	1	0,46 %
Coronaropathie	2	0,91 %
Chirurgie cardiaque	1	0,46 %
Chirurgie cardiaque valvulaire	0	0 %
Chirurgie cardiaque coronaire	2	0,91 %
Insuffisance cardiaque	1	0,46 %
ACFA	4	1,83 %
Autre trouble du rythme	2	0,91 %
Maladie thrombo-embolique	8	3,65 %
Pathologies métaboliques	13	5,94 %
Diabète de type 1	0	0 %
Diabète de type 2	6	2,74 %
Dyslipidémie	10	4,57 %
Pathologies respiratoires	15	6,85 %
BPCO	4	1,83 %
Asthme	8	3,65 %
Mucoviscidose	0	0 %
SAOS	7	3,20 %
Autres		
Cirrhose	0	0 %
Épilepsie	3	1,37 %
Insuffisance rénale chronique	1	0,46 %
VIH	1	0,46 %
Maladie auto-immune	6	2,74 %
Cancer solide	3	1,37
Hémopathie maligne	1	0,46 %
Thalassémie/Drépanocytose	1	0,46 %
Maladie auto-immune	6	2,74 %
Autres pathologies	5	2,28 %

Tableau 3

La section *Maladie auto-immune* regroupait 1 cas de spondylarthrite ankylosante, 1 cas de syndrome de Gougerot-Sjögren, 1 cas de rectocolite hémorragique, 1 cas de maladie de Basedow, 2 cas de thyroïdite d'Hashimoto.

La section *Autres pathologies* regroupait 1 cas d'Ehlers-Danlos, 1 cas de syndrome de Raynaud, 2 cas d'hypothyroïdie, 1 cas de goitre multinodulaire.

b. Traitement au long cours

Nous avons résumé les traitements chroniques de notre population dans le tableau 4 et 4 bis. Les traitements les plus consommés étaient les traitements cardiaques (n= 36) avec notamment les agonistes des récepteurs de l'angiotensine II (n= 20), les traitements métaboliques (n= 23) avec les anticholestérolémiants (n= 19), les pathologies neurologiques (n= 19), ainsi que les traitements anticoagulants et fluidifiants (n= 18) avec les antiagrégants plaquettaires (n= 13).

TRAITEMENTS	n	Proportion dans la population
Traitements cardiaques	36	16,44 %
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	5	2,28 %
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	20	9,13 %
Inhibiteur calcique	11	5,02 %
B-Bloquant	11	5,02 %
Anti-HTA central	1	0,46 %
Diurétique de l'anse	2	0,91 %
Diurétique thiazydique	11	5,02 %
Antiarythmique	4	1,83 %
Vasodilatateur	1	0,46 %
Traitements anticoagulants et fluidifiants	18	8,22 %
Anti-vitamine K	2	0,91 %
Anticoagulant oral	3	1,37 %
Antiagrégant plaquettaire	13	5,94 %
Traitements respiratoires	9	4,11 %
Corticostéroïde inhalé	5	2,28 %
Bronchodilatateur de courte durée d'action	7	3,20 %
Bronchodilatateur de longue durée d'action	5	5,02 %
Antihistaminique	4	1,83 %
Oxygène à domicile au long cours	1	0,46 %

Tableau 4

TRAITEMENTS	n	Proportion dans la population
Traitements métaboliques	23	10,50 %
Biguanide	6	2,74 %
Gliptine	2	0,91 %
Sulfamide hypoglycémiant	1	0,46 %
Angoniste du GLP-1	2	0,91 %
Anticholestérolémiant	19	8,68 %
Hypo-uricémiant	4	1,83 %
Traitements neurologiques	19	8,68 %
Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	8	3,65 %
Hypnotique	2	0,91 %
Benzodiazépine	4	1,83 %
Antiépileptique	7	3,20 %
Agoniste dopaminergique	1	0,46 %
Autre neuroleptique	2	0,91 %
Traitements antalgiques	6	2,74 %
Paracétamol	3	1,37 %
Anti-inflammatoire non stéroïdien	1	0,46 %
Opiace	4	1,83 %
Corticostéroïde	0	0 %
Traitements hormonaux	14	6,39 %
Substitut thyroïdien	8	3,65 %
Contraception orale hormonale	3	1,37 %
Traitement hormonal substitutif en œstrogène	3	1,37 %
Autres traitements		
Anti-inflammatoire intestinal	1	0,46 %
Inhibiteur de la pompe à proton	11	5,02 %
Diffu K	2	0,91 %
Antiviral	2	0,91 %
Alpha bloquant	3	1,37 %
Bisphosphonate	1	0,46 %
Plaquenil	1	0,46 %
Hizentra	1	0,46 %

Tableau 4bis

c. Automédication

Lors de la consultation initiale, seuls 3 (1,37 %) patients avaient pris des anti-inflammatoires non stéroïdiens en automédication.

3. Caractéristiques cliniques initiales et synthèses

a. Examen diagnostique

Sur l'ensemble de la cohorte, 159 patients (soit 72,60 %) ont pu bénéficier d'un test diagnostique COVID. 113 des tests réalisés (soit 51,60 %) sont revenus positifs, ce qui représente 71,1 % de positivité sur les 159 tests réalisés. 9 patients (soit 4,11 %) ont bénéficié d'une confirmation diagnostique par imagerie médicale (8 par scanner thoracique, 1 par angioscanner thoracique). En somme, 115 patients (soit 52,51 %) ont eu une confirmation du diagnostic de COVID. À noter qu'un patient avec un diagnostic confirmé par imagerie avait eu un test COVID négatif. Aucun test grippe n'a été réalisé dans notre cohorte.

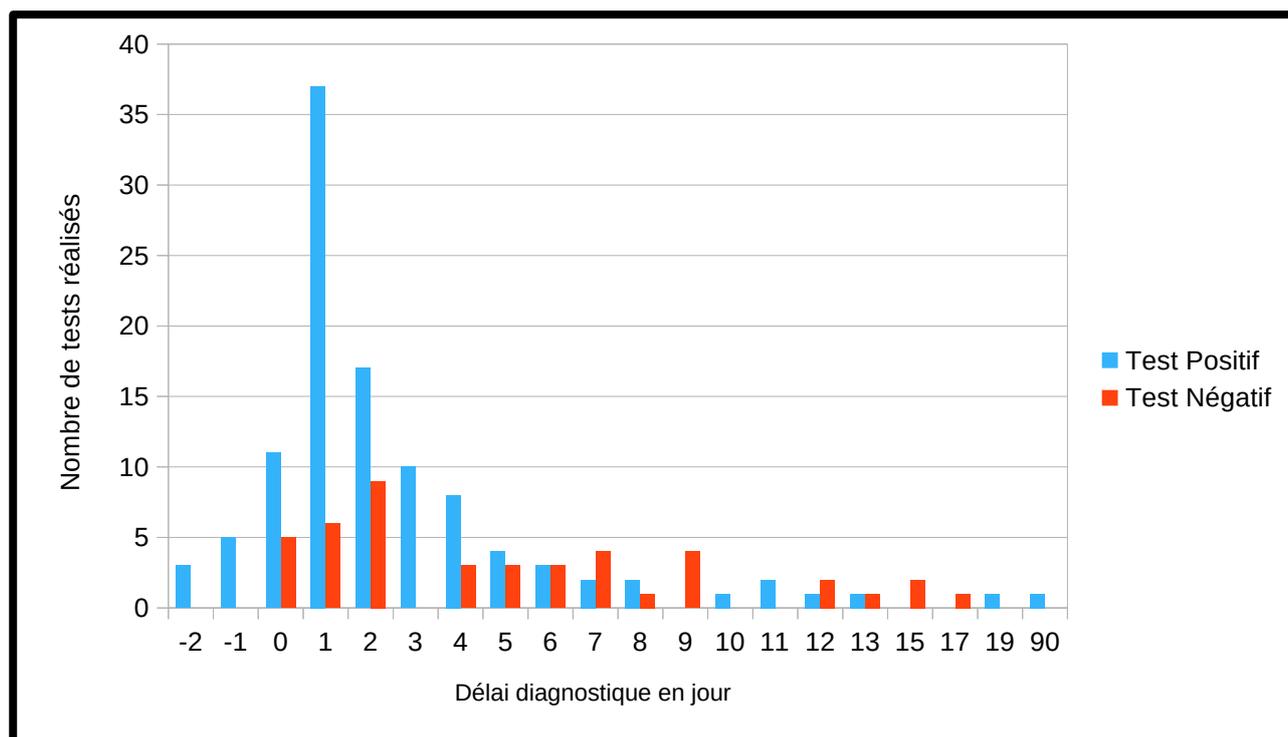


Figure 7 : Comparaison des résultats des tests COVID selon le délai diagnostique (perte de données : 6)

En moyenne, le délai diagnostique (qui est le délai en jours entre le début des symptômes et la réalisation du test diagnostique par prélèvement) était de 3,79 jours (médiane à 2 jours). Il est à remarquer que la moyenne du délai diagnostique des tests COVID négatifs (5,1 jours) était

supérieure à la moyenne du délai diagnostique des tests COVID positifs (3,2 jours) avec une différence significative ($p = 0,0005$ Test de Mann-Whitney).

b. Symptômes

Nous avons compilé la fréquence de l'ensemble des symptômes initiaux et finaux dans les tableaux 5 et 6 et les figures 8 et 9. Au terme de la synthèse, les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient : l'asthénie ($n=204$), les céphalées ($n=173$) majoritairement frontales ($n=133$), la toux ($n=165$) majoritairement sèche ($n=155$), la rhinorrhée ($n=149$) majoritairement abondante ($n=108$), l'anorexie ($n=120$), la sensation de dyspnée ($n=118$) majoritairement de stade NYHA II ($n=62$), le mal de gorge ($n=117$) et la sensation d'oppression thoracique ($n=106$).

L'item *Autres céphalées* a parfois été précisé par les médecins comme étant : temporale, rétro-orbitaire, ou du vertex.

La dysphonie, les troubles de la déglutition, les palpitations, le prurit cutané, la photophobie et la dysesthésie des doigts ont été rajoutés par les médecins dans la section « Remarques » de leur questionnaire.

SYMPTÔMES	Consultation initiale n	Questionnaire synthèse n
Symptômes généraux		
Fièvre	86 (39,27 %)	96 (43,84 %)
Continue	46 (21,00 %)	60 (27,40 %)
Intermittente	40 (18,26 %)	50 (22,83 %)
Asthénie	186 (84,93 %)	204 (93,15 %)
Anorexie	84 (38,36 %)	120 (54,79 %)
Courbatures	135 (61,64 %)	153 (69,86 %)
Mal de gorge	97 (44,29 %)	117 (53,42 %)
Symptômes ORL et respiratoires		
Rhinorrhée	119 (54,34 %)	149 (68,04 %)
Légère	92 (42,01 %)	41 (18,72 %)
Abondante	27 (12,33 %)	108 (49,32 %)
Obstruction nasale	45 (20,55 %)	69 (31,51 %)
Dys/anosmie	36 (16,44 %)	79 (36,07 %)
Dys/agueusie	49 (22,37 %)	87 (39,73 %)
Toux	144 (65,75 %)	165 (75,34 %)
Toux sèche	130 (59,36 %)	155 (70,78 %)
Toux grasse	16 (7,31 %)	27 (12,33 %)
Dyspnée	70 (31,96 %)	118 (53,88 %)
NYHA I	10 (4,57 %)	17 (7,76 %)
NYHA II	41 (18,72 %)	62 (28,31 %)
NYHA III	18 (8,22 %)	34 (15,53 %)
NYHA IV	1 (0,46 %)	5 (2,28 %)
Symptômes oculaires		
Prurit oculaire	26 (11,87 %)	38 (17,35 %)
Conjonctivite	5 (2,28 %)	17 (7,76 %)
Douleur aux mouvements oculaires	27 (12,33 %)	39 (17,81 %)
Sensation de flou visuel	16 (7,31 %)	27 (12,33 %)
Symptômes digestifs		
Nausées	42 (19,18 %)	57 (26,03 %)
Vomissements	6 (2,74 %)	8 (3,65 %)
Douleurs abdominales	55 (25,11 %)	75 (34,25 %)
Crampes abdominales	30 (13,70 %)	47 (21,46 %)
Diarrhées liquides	42 (19,18 %)	57 (26,03 %)
Diarrhée liquide unique	19 (8,68 %)	21 (9,59 %)
Selles molles	43 (19,63 %)	72 (32,88 %)
Selle molle uniques	4 (1,83 %)	4 (1,83 %)

Tableau 5

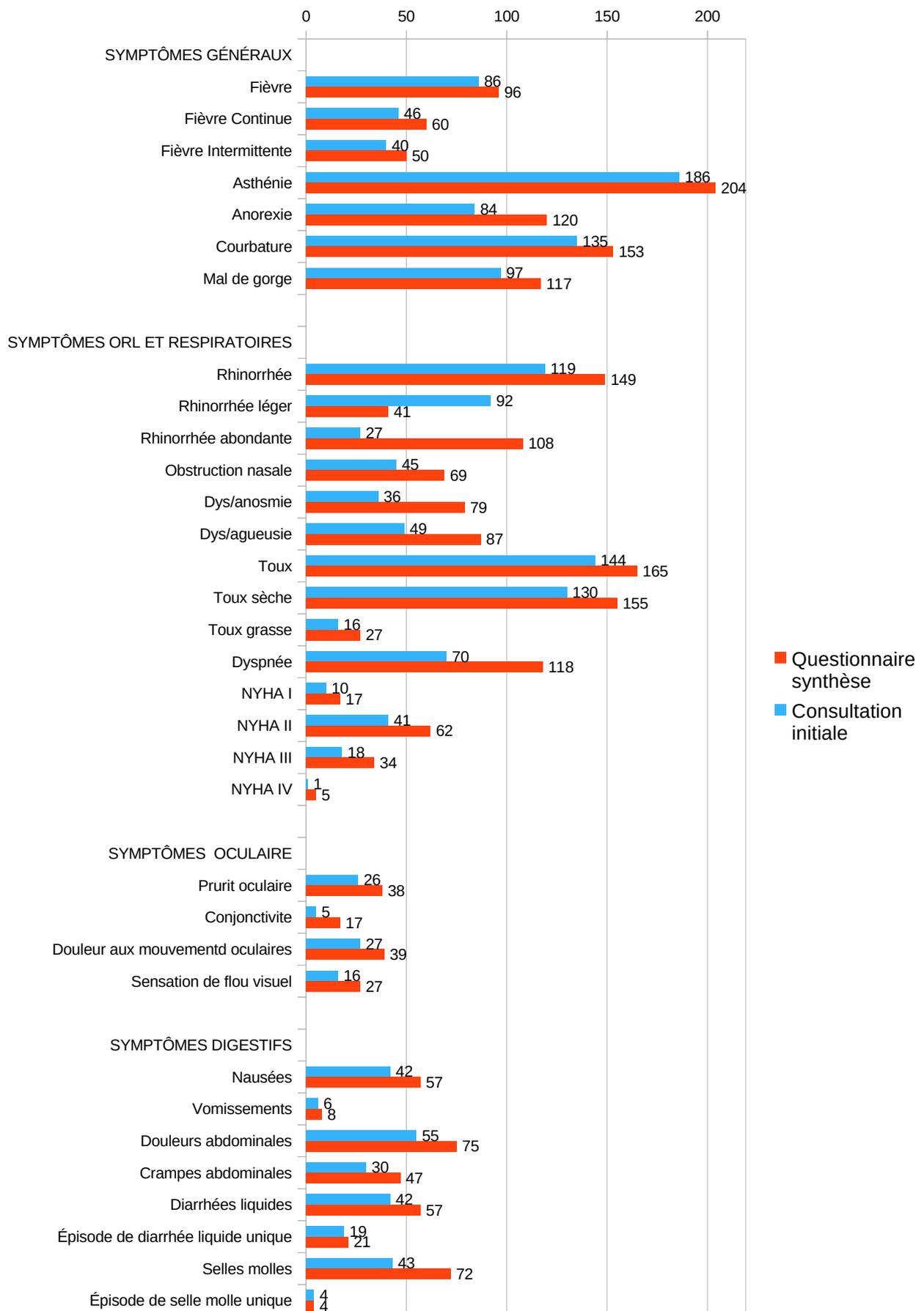


Figure 8 : Incidence des symptômes sur l'ensemble de l'étude

SYMPTÔMES		Consultation initiale n	Questionnaire synthèse n
Douleurs ou sensations particulières			
Douleur cage thoracique		52 (23,74 %)	76 (34,70 %)
Oppression thoracique		75 (34,25 %)	106 (48,40 %)
Otalgie		30 (13,70 %)	40 (18,26 %)
Xerose cutanée globale		9 (4,11 %)	21 (9,59 %)
Hyperesthésie cutanée		12 (5,48 %)	27 (12,33 %)
Cuir chevelu douloureux		10 (4,57 %)	22 (10,05 %)
Céphalées		157 (71,69 %)	173 (79,00 %)
	Diffuses	26 (11,87 %)	31 (14,16 %)
	Frontales	109 (49,77 %)	133 (60,73 %)
	Occipitales	11 (5,02 %)	21 (9,59 %)
	Autres	11 (5,02 %)	19 (8,68 %)
Vertiges/sensation ébrieuse		46 (21,00 %)	68 (31,05 %)
Rachialgies		55 (25,11 %)	84 (38,36 %)
	Cervicalgies	23 (10,50 %)	39 (17,81 %)
	Dorsalgies	14 (6,39 %)	28 (12,79 %)
	Lombalgies	31 (14,16 %)	54 (24,66 %)
Lombo-sciatiques		17 (7,76 %)	27 (12,33 %)
	L3	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	L4	0 (0,00 %)	3 (1,37 %)
	L5	9 (4,11 %)	11 (5,02 %)
	S1	9 (4,11 %)	15 (6,85 %)
	Mal définie	2 (0,91 %)	5 (2,28 %)
Épisode de faiblesse d'un membre		33 (15,07 %)	49 (22,37 %)
Remarques			
Dysphonie		0 (0,00 %)	1 (0,46 %)
Trouble de la déglutition		0 (0,00 %)	1 (0,46 %)
Palpitations		0 (0,00 %)	8 (3,65 %)
Prurits cutanés		1 (0,46 %)	5 (2,28 %)
Photophobie		1 (0,46 %)	1 (0,46 %)
Dysesthésie des doigts		1 (0,46 %)	2 (0,91 %)
Troubles de la mémoire immédiate/ trouble de la concentration		2 (0,91 %)	15 (6,85 %)

Tableau 6

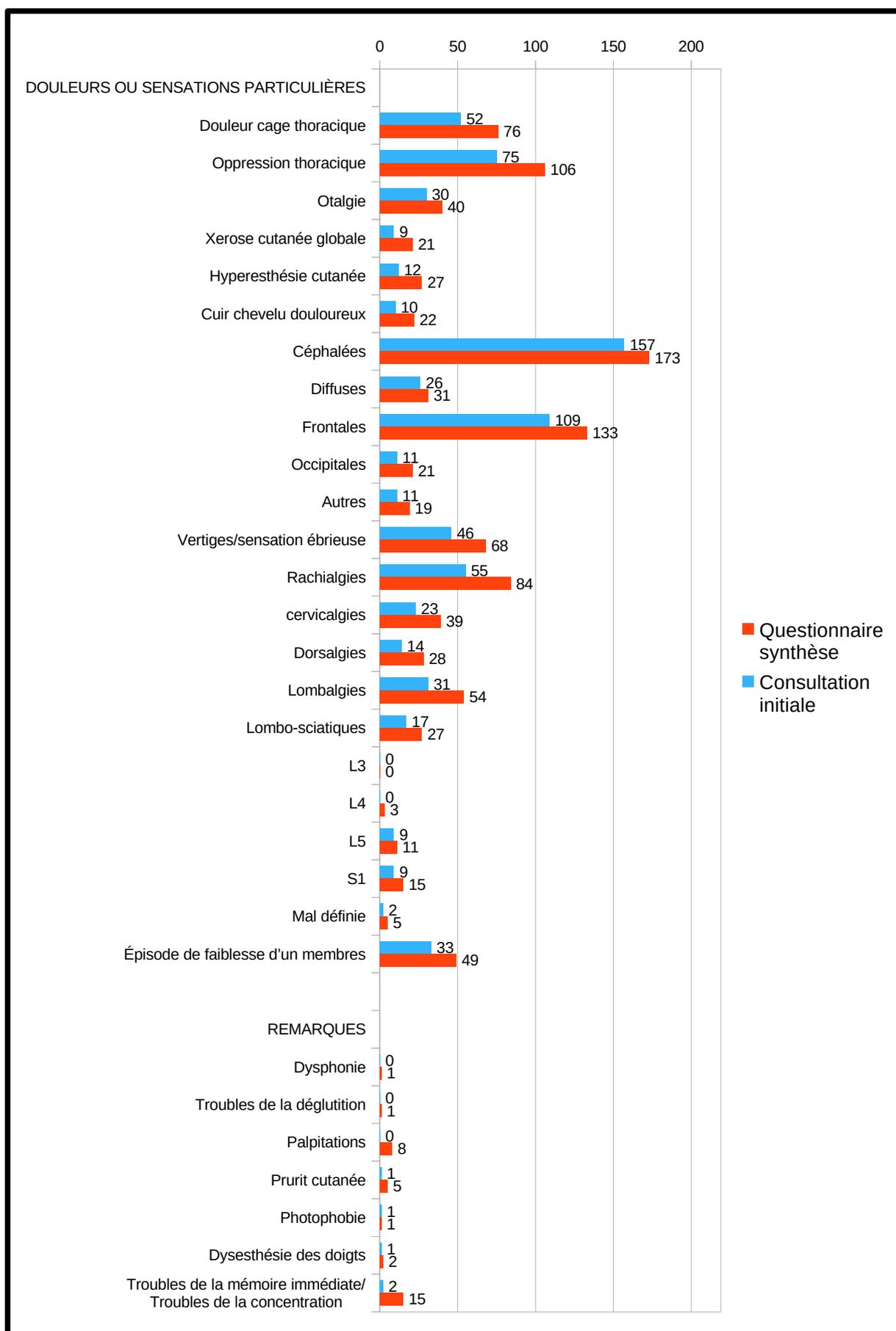


Figure 9 : Incidence des symptômes sur l'ensemble de l'étude

c. Examen clinique

Dans notre cohorte, lors de la consultation initiale, 185 des patients (soit 84,47 %) ont bénéficié d'une consultation, contre 34 (soit 15,53 %) qui ont bénéficié d'une téléconsultation. Au terme de l'étude, 215 des patients (soit 98,17 %) auront bénéficié d'au moins une consultation physique et 74 (soit 33,79 %) auront bénéficié d'au moins une téléconsultation. À noter que 4 patients n'auront eu que des téléconsultations tout au long de leur épisode viral.

i. Les constantes cliniques lors de la consultation initiale

Nous avons calculé et compilé la moyenne de l'ensemble des constantes réalisées durant l'examen initial (cf. tableau 7) . À remarquer que le nombre de données manquantes fluctue selon le type de variable.

VARIABLE	Moyenne Données manquantes	Médiane minimum/maximum
Température (°C)	37,3° 31	37,2° 35,4/40,0
TA systolique (mmHg)	122,8 mmHg 35	120 mmHg 90 / 170
TA diastolique (mmHg)	68,0 mmHg 37	60 mmHg 50 / 108
Fréquence cardiaque (battement/min)	81,2/min 45	80/min 49 / 134
Fréquence respiratoire (respiration/min)	19,54/min 60	20/min 10 / 45
SpO2 au repos (en % de saturation)	97,9 % 40	98 % 93 / 100
Échelle de Glasgow	15 0	15 14 / 15

Tableau 7

ii. Les constantes cliniques au terme du suivi

Nous avons calculé et compilé la moyenne de l'ensemble des constantes réalisées durant le suivi du patient (cf. tableau 8). Pour les variables *Température* et *Fréquence respiratoire*, seule la valeur observée la plus haute durant le suivi fut retenue. Pour les variables *Saturation en oxygène* et *Score de Glasgow*, seule la valeur observée la plus basse fut retenue. Pour les constantes *Tensions*

systoliques, Tension diastolique et Fréquence cardiaque, les valeurs la plus haute et la plus basse furent retenues. En cas de réception d'une donnée unique pour ces constantes, la donnée était alors intégrée dans la moyenne « la plus haute ». À remarquer que le nombre de données manquantes fluctue selon le type de variable.

VARIABLE		Moyenne Données manquantes	Médiane minimum/maximum
Température la plus haute (°C)		37,4° 8	37,3° 36,0/40,0
TA systolique (mmHg)	La plus haute	127,8 mmHg 4	130 mmHg 100 / 180
	La plus basse	114,0 mmHg 41	110 mmHg 90 / 150
TA diastolique (mmHg)	La plus haute	73,1 mmHg 4	70 mmHg 50 / 108
	La plus basse	61,4 mmHg 42	60 mmHg 40 / 90
Fréquence cardiaque (battement/min)	La plus haute	85,5/min 11	86/min 47 / 150
	La plus basse	71,9/min 50	71/min 49 / 103
Fréquence respiratoire la plus haute (respiration/min)		20,5/min	20/min 10 / 45
SpO2 au repos la plus basse (en % de saturation)		97,1 % 6	97 % 80 / 99
Échelle de Glasgow la plus basse		15 0	15 14 / 15

Tableau 8

iii. Examen clinique

Nous avons compilé la fréquence de l'ensemble des informations de l'examen clinique dans le tableau 9 et figure 10. Concernant les valeurs en pourcentages pour la partie ci-dessous, elles ne prendront en compte que les patients ayant bénéficié d'une consultation physique, soit une base de 185 patients pour la consultation initiale, et 215 patients pour le questionnaire synthèse. Au terme du suivi du patient, les données cliniques les plus fréquentes étaient l'auscultation pulmonaire normale (n=190), la présence clinique d'une toux (n=105), dont une toux sèche (n=96), une auscultation pulmonaire perturbée (n=25) avec des crépitations (n=16), et la présence clinique d'une conjonctivite (n=21).

VARIABLE	Consultation initiale N=185	Questionnaire synthèse N=215
Consultation physique	185 (84,47 %)	215 (98,17 %)
Téléconsultation	34 (15,53 %)	74 (33,79 %)
Examen clinique		
Conjonctivite	10 (5,41 %)	21 (9,77 %)
Adénopathies cervicales	5 (2,70 %)	11 (5,12 %)
Douleur pression sinusale	8 (4,32 %)	14 (6,51 %)
Maxillaire	5 (2,70 %)	10 (4,65 %)
Unilatérale	1 (0,54 %)	4 (1,86 %)
Bilatérale	4 (2,16 %)	6 (2,79 %)
Frontale	3 (1,62 %)	7 (3,26 %)
Unilatérale	0	0
Bilatérale	3 (1,62 %)	7 (3,26 %)
Otite	1 (0,54 %)	1 (0,47 %)
Unilatérale	1 (0,54 %)	1 (0,47 %)
Bilatérale	0	0
Toux durant l'examen	67 (36,22 %)	105 (48,84 %)
Toux sèche	61 (32,97 %)	96 (44,65 %)
Toux grasse	6 (3,24 %)	12 (5,58 %)
AUSCULTATION PULMONAIRE		
Auscultation normale	176 (95,14 %)	190 (88,37 %)
Auscultations perturbées	9 (4,86 %)	25 (11,63 %)
Foyers de crépitations	6 (3,24 %)	16 (7,44 %)
Unilatéraux	3 (1,62 %)	8 (3,72 %)
Bilatéraux	2 (1,08 %)	5 (2,33 %)
Ronchis	2 (1,08 %)	6 (2,79 %)
Sibilants	1 (0,54 %)	4 (1,86 %)
Diminution du murmure vésiculaire	0	2 (0,93 %)
Silence auscultatoire	0	0
Éruption cutanée	4 (2,16 %)	8 (3,72 %)
Acrosyndrome	1 (0,54 %)	2 (0,93 %)
Érythème noueux	0	0
REMARQUE		
Arythmie/Palpitations	0	1 (0,47 %)

Tableau 9

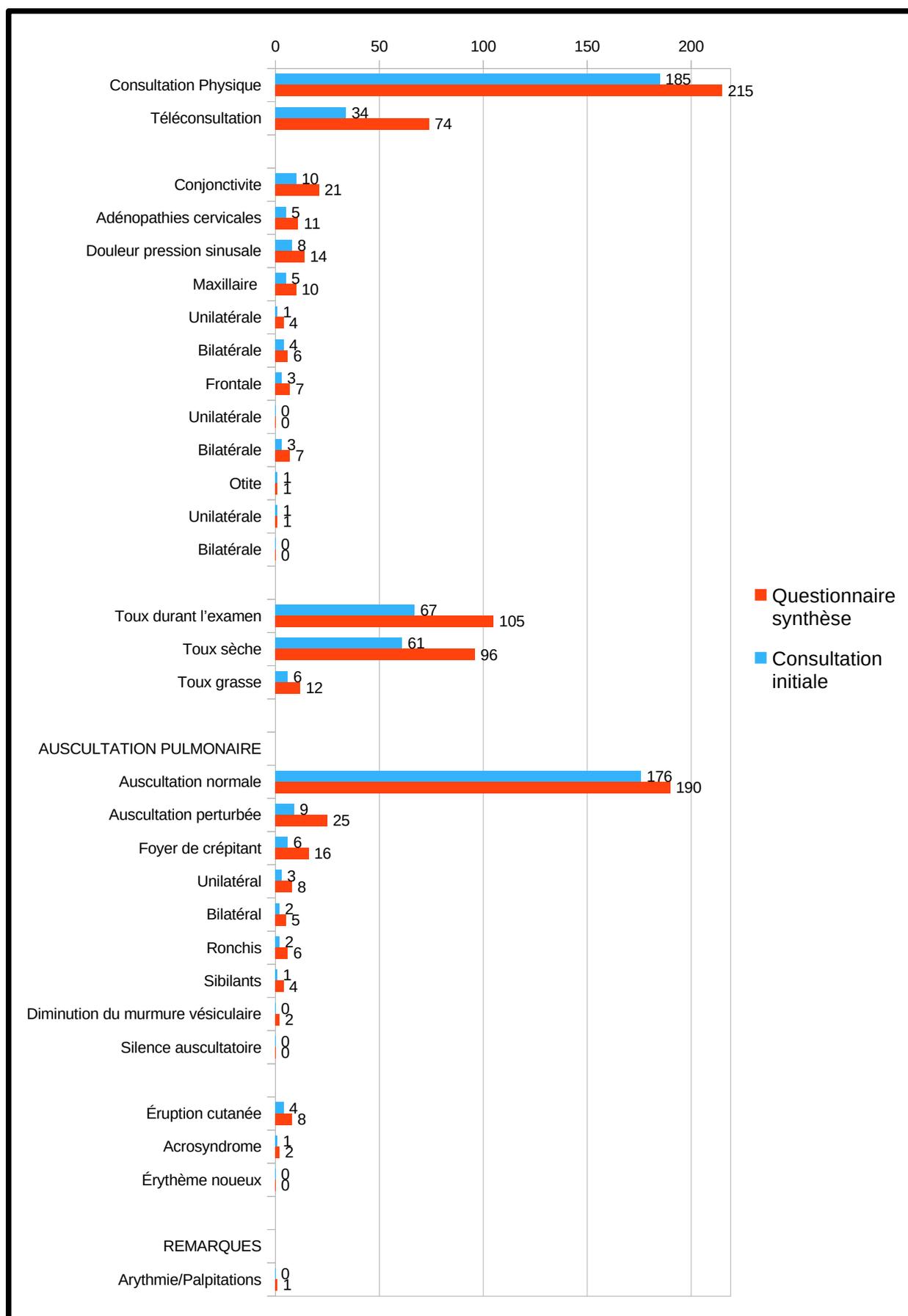


Figure 10 : Incidence des signes cliniques sur l'ensemble de l'étude

L'item *Éruption cutanée* a parfois été précisé par les médecins comme étant : une sclérose cutanée, un purpura, des lésions vésiculo-papuleuses du dos, un érythème diffus du tronc et des membres inférieurs, des maculo-papules des membres inférieurs, des marbrures généralisées, une desquamation des pieds et des mains (en post-hospitalisation).

L'item *Arythmie/palpitations* durant l'examen clinique a été rajouté par les médecins dans la section « Remarques » de leur questionnaire.

d. Traitements

i. Ambulatoires

Nous avons compilé la fréquence des prescriptions médicamenteuses des médecins généralistes dans le figures 11.

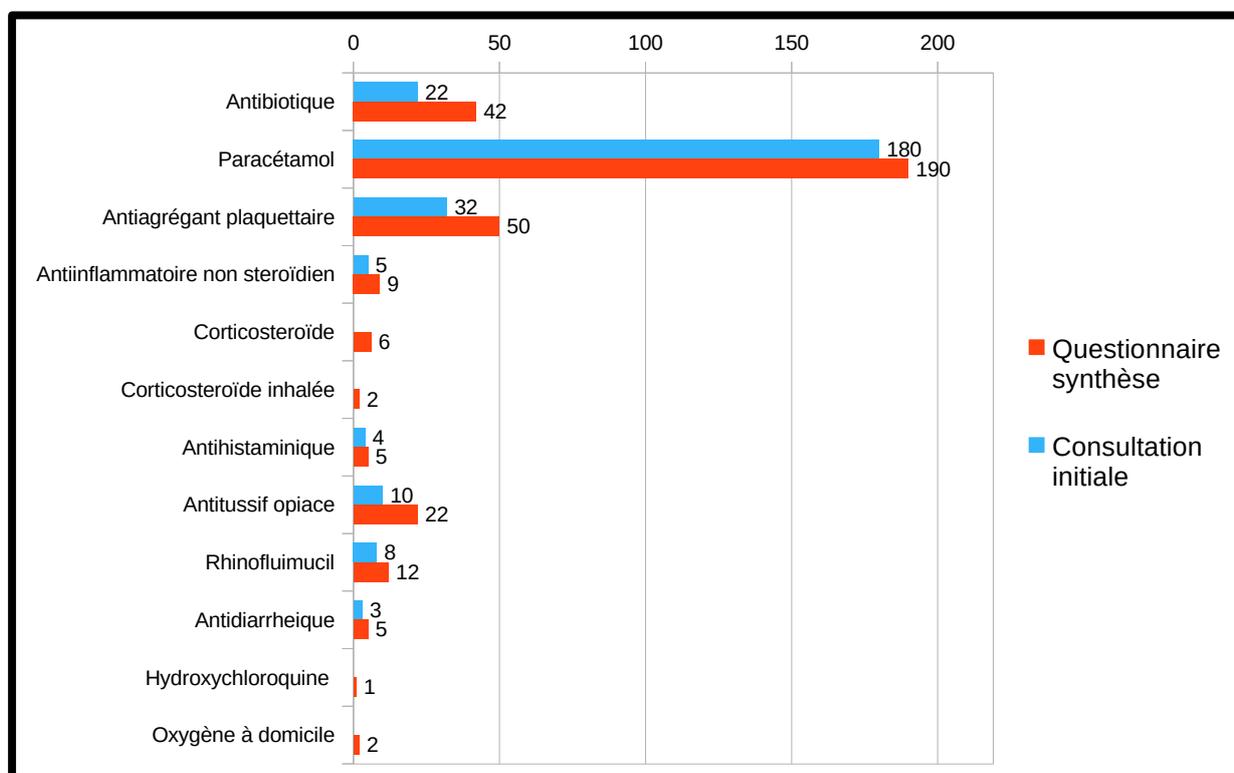


Figure 11 : Incidence des prescriptions thérapeutiques par les médecins généralistes libéraux

Dans notre cohorte, les traitements principalement prescrits au terme du suivi par les médecins généralistes étaient le paracétamol (n=190 soit 86,76 %), les antiagrégants plaquettaires (n=50 soit 22,83 %) et les antibiotiques (n=42 soit 19,18 %). À savoir qu'il existe une confusion entre les antiagrégants plaquettaires et les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans notre étude : les médecins ont écrit le nom de la molécule du traitement sans systématiquement préciser le dosage. Si le dosage n'était pas communiqué, le traitement était classé comme antiagrégant plaquettaire.

La prescription des antibiotiques par les médecins généralistes est précisée dans la figure 12. Dans notre étude, les antibiotiques principalement prescrits par les médecins généralistes étaient les macrolides (n=22 soit 10,05 %) et les bêta-lactamines (n=16 soit 7,31 %).

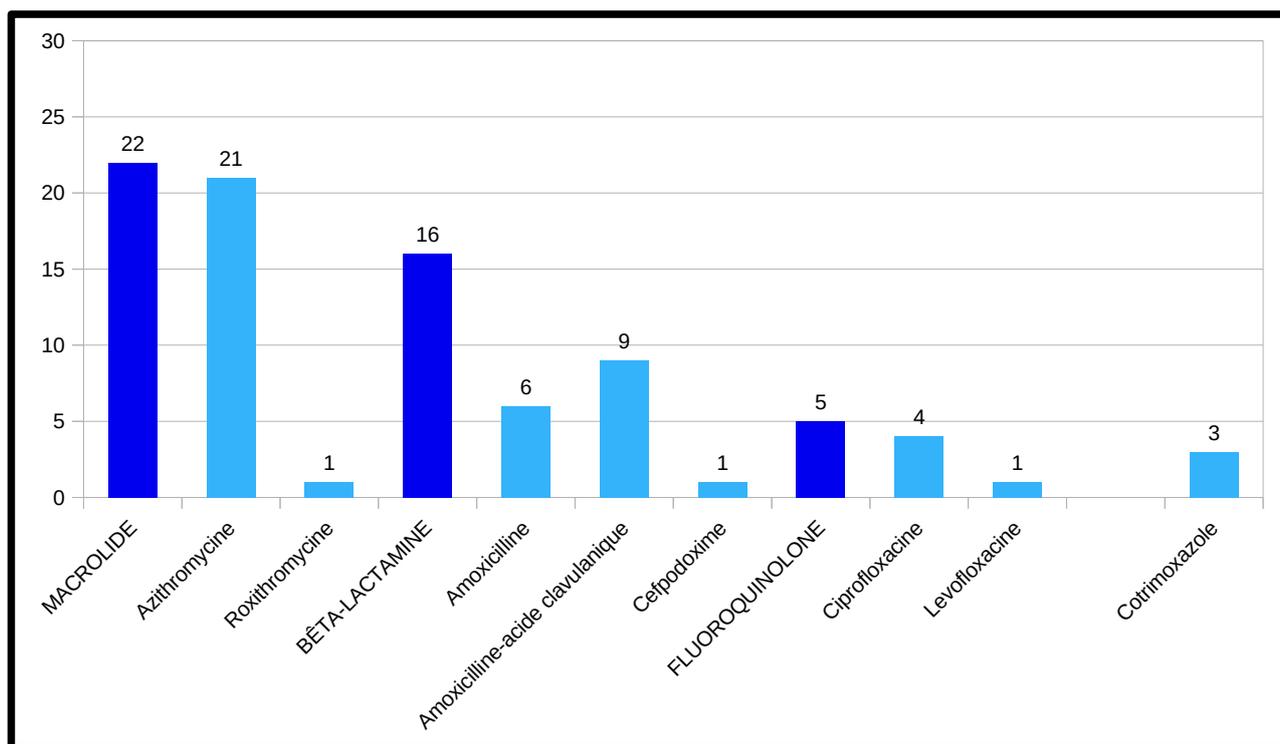


Figure 12 : Incidence des prescriptions d'antibiotique par les médecins généralistes libéraux

3 patients (1,36 %) se sont vus prescrire un deuxième antibiotique par le médecin généraliste en ambulatoire durant leur épisode infectieux.

ii. Hospitaliers

Dans notre cohorte, 8 patients ont bénéficié d'une hospitalisation en service conventionnel, avec une moyenne de durée de séjour de 13,2 jours (médiane à 7,5 jours ; min 1 jour/max 52 jours). À savoir que cette moyenne prend en compte les temps d'hospitalisation en soins de suite et de réadaptation. 1 patient a bénéficié d'hospitalisations répétées durant son épisode infectieux. 3 patients ont séjourné en service de réanimation avec une moyenne de durée de séjour de 9 jours (médiane à 8 jours ; min 5 jours/max 14 jours).

Nous avons compilé la fréquence des prescriptions médicamenteuses intrahospitalières dans la figure 13.

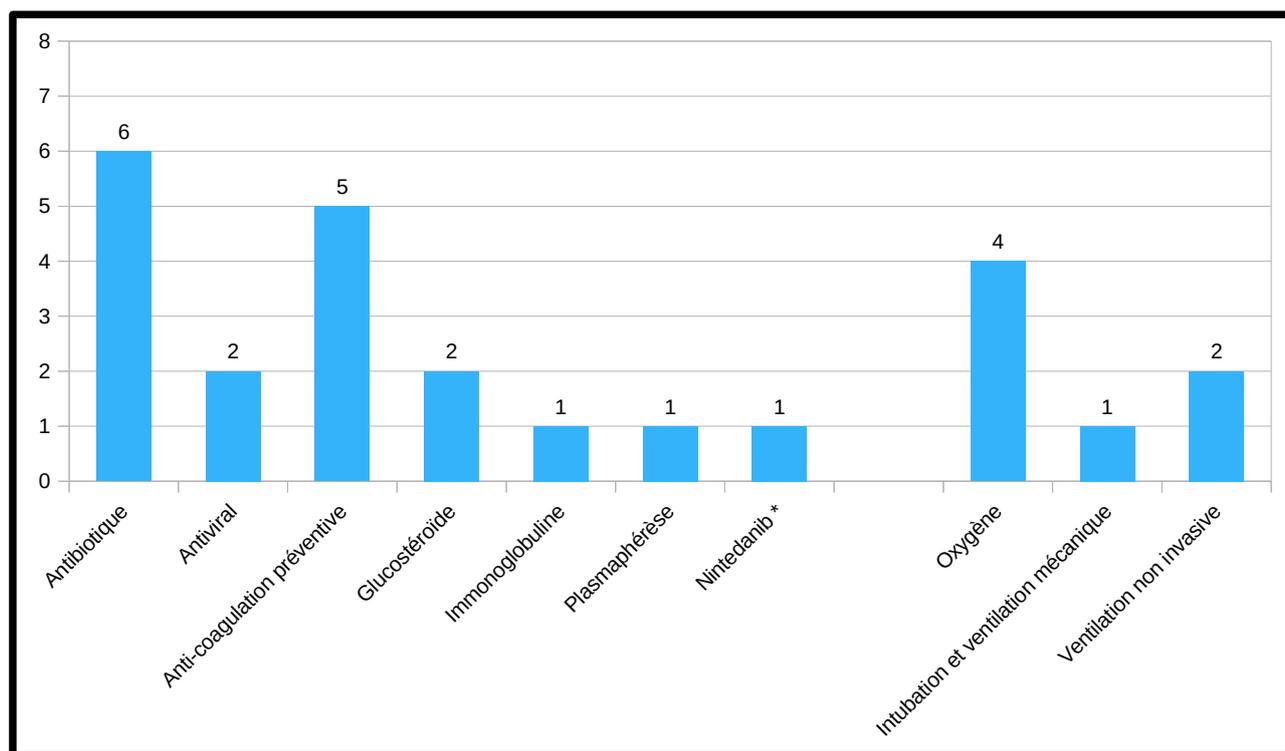


Figure 13 : Incidence des prescriptions thérapeutiques par les médecins hospitaliers

*le Nintedanib est un médicament utilisé dans les cas de fibrose pulmonaire idiopathique. Il faisait l'objet d'étude dans les cas de COVID long.

Dans notre cohorte, les traitements principalement prescrits par les médecins hospitaliers étaient une antibiothérapie (n=6 soit 2,73 %), une anticoagulation à dose préventive (n= 5 soit 2,28 %) et

une oxygénothérapie (n=4 soit 1,83 %). Concernant les patients oxygénodépendants, 2 ont également eu besoin d'une ventilation non invasive de type Optiflow et 1 autre d'une ventilation mécanique avec intubation orotrachéale. Cela signifie que 4 patients n'ont bénéficié ni d'une oxygénothérapie ni d'une ventilation (mécanique ou non invasive) durant leur séjour hospitalier.

La prescription des antibiotiques par les médecins hospitaliers est précisée dans la figure 14. Dans notre étude, les antibiotiques principalement prescrits en intrahospitalier étaient les bêta-lactamines n= 7 soit 3,20 %) et les macrolides (n=2 soit 0,91 %). 4 patients ont bénéficié de la prescription d'au moins un deuxième antibiotique durant leur séjour hospitalier.

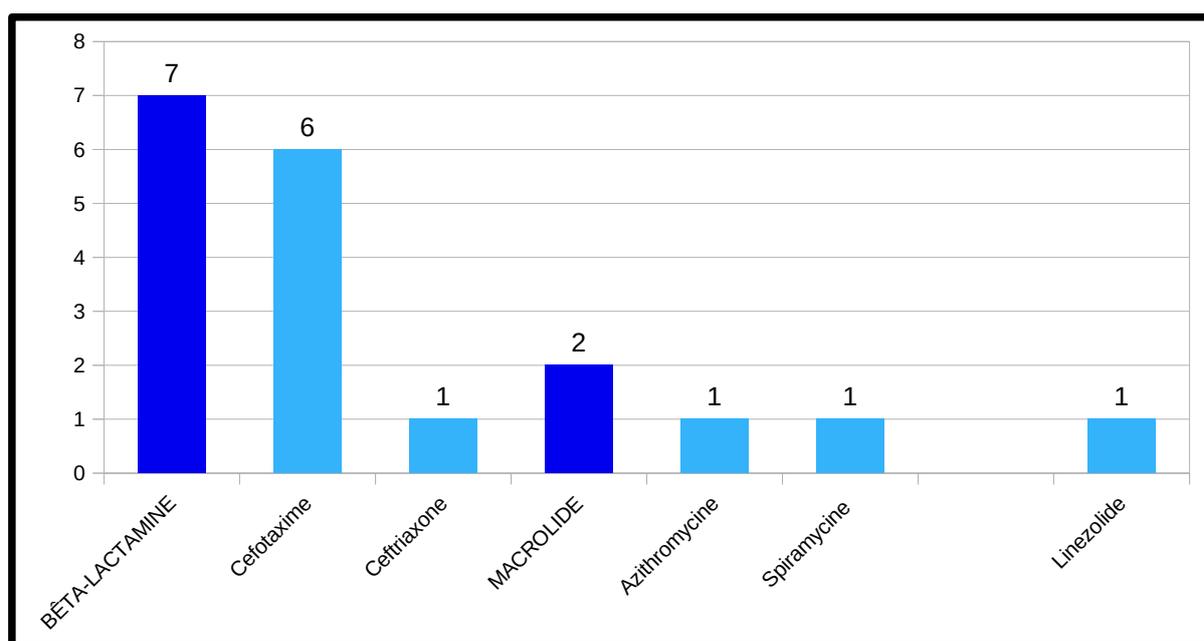


Figure 14 : Incidence des prescriptions d'antibiotique par les médecins hospitaliers

4. Suivi et survie

En moyenne, les patients ont bénéficié de 3,5 consultations médicales durant leur épisode infectieux, avec une médiane à 3, un minimum de 2 et un maximum de 17 consultations. Les 219 patients (100 %) étaient vivants et considérés comme guéris à la fin de leur suivi par le médecin généraliste. Un patient (0,46 %) avait une oxygénodépendance au long cours des suites de l'épisode

infectieux. Le suivi médical (cf. figure 15) était en moyenne de 27,6 jours, avec une médiane à 16 jours, des interquartiles Q1 et Q3 de 11 et 28 jours, un minimum de 6 jours et maximum de 475 jours.

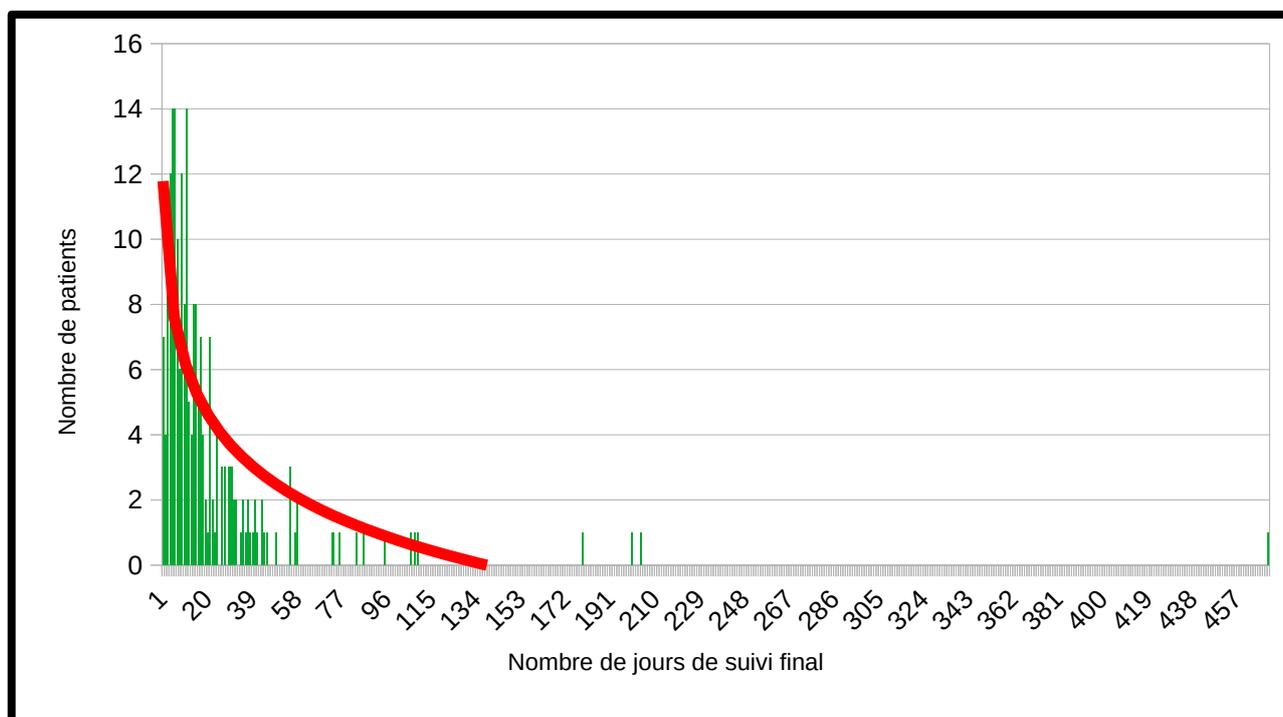


Figure 15 : Répartition des durées de suivi médical en jour avec courbe de tendance logarithmique

B. Analyse des objectifs secondaires en analyse univariée et multivariée

Nous avons réalisé des tests statistiques pour préciser les caractéristiques des cas hospitalisés. Nous avons compilé les situations statistiquement significatives ainsi que les informations importantes dans les tableaux 10, 10bis, 11 et 11bis. Pour rappel, le critère de jugement secondaire regroupe les items *Hospitalisation*, *Décès* et *Oxygènodépendance au long cours*. Dans notre étude, le critère de jugement secondaire pouvait être résumé au simple fait d'être hospitalisé.

1. Mensuration, habitude de vie, antécédents et traitements chroniques

VARIABLE		Critère secondaire présent N=8 (3,65 %)	Critère secondaire absent N= 211 (96,35 %)	p-value (test statistique)
Âge	Moyenne	67,0 ans	44,28 ans	0,000 (Mann-Whitney)
Sexe	n Femme n Homme	1 7	116 95	0,027 (Fischer exact)
IMC	Moyenne	28,1 kg/m ²	26,1 kg/m ²	0,104 (Mann-Whitney)
Tabac actif ou sevré	n	3	66	0,709 (Fischer exact)
Alcoolisme chronique	n	3	3	0,000 (Fischer exact)
Vaccination	n	0	37	0,357 (Fischer exact)
Antécédents				
Hypertension artérielle	n	5	28	0,002 (Fischer exact)
Coronaropathie	n	1	1	0,071 (Fischer exact)
Insuffisance cardiaque	n	1	0	0,037 (Fischer exact)
Dyslipidémie	n	2	8	0,045 (Fischer exact)
Hémopathie maligne	n	1	0	0,036 (Fischer exact)
Allogreffe de cellules souches	n	1	0	0,036 (Fischer exact)
Biothérapie	n	1	0	0,036 (Fischer exact)
Traitements de fond				
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	n	0	5	1,000 (Fischer exact)
Analogue de l'angiotensine II	n	3	17	0,027 (Fischer exact)
Inhibiteur calcique	n	0	11	1,000 (Fischer exact)
Antiagrégant plaquettaire	n	2	11	0,074 (Fischer exact)
Inhibiteur de la pompe à proton	n	2	9	0,054 (Fischer exact)
Traitement métabolique	n	3	20	0,040 (Fischer exact)
Anticholestérolémiant	n	3	16	0,024 (Fischer exact)
Traitement antalgique	n	2	4	0,016 (Fischer exact)

Tableau 10

VARIABLE		Critère secondaire présent N=8 (3,65 %)	Critère secondaire absent N= 211 (96,35 %)	p-value (test statistique)
Traitements de fond				
Anti-inflammatoire non stéroïdien	n	1	0	0,037 (Fischer exact)
Opiacé	n	2	2	0,007 (Fischer exact)
Biphosphonate	n	1	0	0,037 (Fischer exact)
Hizentra	n	1	0	0,037 (Fischer exact)

Tableau 10bis

L'analyse univariée du critère secondaire a montré qu'il était associé au fait d'être un homme, d'avoir un alcoolisme chronique, d'avoir une hypertension, d'avoir un traitement par analogue de l'angiotensine II ou un traitement anticholestérolémiant. Les patients hospitalisés étaient significativement plus âgés que les autres.

Nous avons utilisé une régression logistique pour réaliser une analyse multivariée sur le critère de jugement secondaire. Nous avons testé sa probabilité selon un âge supérieur à 55 ans, le sexe, l'hypertension artérielle, le traitement chronique par analogue de l'angiotensine II et les anticholestérolémiants. Il en ressort que seul l'âge supérieur à 55 ans était associé au critère de jugement principal de façon significative avec un p-value à **0,0155**.

Nous avons exclu les items Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Hémopathie maligne, Allogreffe de cellules souches, Biothérapie, Traitement antalgique, Anti-inflammatoire non stéroïdien, Opiacé, Bisphosphonate et Bizentra en raison d'un trop faible nombre de cas. L'intégration de l'item Alcoolisme chronique dans la régression logistique ne permettait pas d'aboutir à un résultat significatif, qu'importe l'item.

2. Symptômes, examen clinique et traitement prescrit par le médecin

généraliste

VARIABLE		Critère secondaire présent N=8 (3,65 %)	Critère secondaire absent N= 211 (96,35 %)	p-value (test statistique)
Durée de la maladie	Moyenne	113,9 jours	24,3 jours	0,000 (Mann-Whitney)
Dyspnée*	n initiale	4	66	0,271 (Fischer exact)
	n synthèse	8	110	0,008 (Fischer exact)
Toux grasse*	n initiale	1	15	0,565 (Fischer exact)
	n synthèse	1	26	0,988 (Fischer exact)
Vomissement*	n initiale	1	5	0,202 (Fischer exact)
	n synthèse	2	6	0,029 (Fischer exact)
Diarrhées liquides*	n initiale	4	38	0,046 (Fischer exact)
	n synthèse	5	52	0,029 (Fischer exact)
Céphalées*	n initiale	4	153	0,227 (Fischer exact)
	n synthèse	4	169	0,062 (Fischer exact)
Tension artérielle systolique (initiale)*	Moyenne	124,3 mmHg	122,7 mmHg	0,883 (Mann-Whitney)
Tension artérielle systolique la plus haute (synthèse)*	Moyenne	142,5 mmHg	127,3 mmHg	0,006 (Mann-Whitney)
Tension artérielle diastolique (initiale)*	Moyenne	70,0 mmHg	68,0 mmHg	0,750 (Mann-Whitney)
Tension artérielle diastolique la plus haute (synthèse)*	Moyenne	81,9 mmHg	72,8 mmHg	0,014 (Mann-Whitney)
Fréquence respiratoire la plus haute (initiale)*	Moyenne	19/min	19,6/min	0,726 (Mann-Whitney)
Fréquence respiratoire la plus haute (synthèse)*	Moyenne	25,5/min	20,4/min	0,033 (Mann-Whitney)
SpO2 au repos (initiale)*	Moyenne	96,4 %	97,9 %	0,003 (Mann-Whitney)
SpO2 au repos la plus basse (synthèse)*	Moyenne	90,0 %	97,4 %	0,000 (Mann-Whitney)

Tableau 11 – * présence de données manquantes pour cette item

VARIABLE		Critère secondaire présent N=8 (3,65 %)	Critère secondaire absent N= 211 (96,35 %)	p-value (test statistique)
Conjonctivite à l'examen clinique*	n initiale	1	9	0,327 (Mann-Whitney)
	n synthèse	3	18	0,032 (Fischer exact)
Auscultation pulmonaire perturbée*	n initiale	3	6	0,003 (Fischer exact)
	n synthèse	6	19	0,000 (Fischer exact)
Crépitants pulmonaire*	n initiale	3	3	0,000 (Fischer exact)
	n synthèse	5	11	0,000 (Fischer exact)
Antibiothérapie par le médecin généraliste	n initiale	3	19	0,036 (Fischer exact)
	n synthèse	5	37	0,007 (Fischer exact)
Corticostéroïde par le médecin généraliste	n initiale	0	0	/
	n synthèse	2	4	0,016 (Fischer exact)
Oxygène à domicile par le médecin généraliste	n initiale	0	0	/
	n synthèse	2	0	0,001 (Fischer exact)

Tableau 11bis – * présence de données manquantes pour cette item

a. Consultation initiale

L'analyse univariée des items de la consultation initiale a montré que les patients hospitalisés avaient une saturation en oxygène au repos légèrement plus basse que les patients non hospitalisés de façon significative. Les patients hospitalisés étaient également significativement associés au fait d'avoir initialement des diarrhées liquides, une auscultation pulmonaire perturbée, ainsi que d'avoir bénéficié d'une prescription d'antibiotiques par le médecin généraliste.

Nous avons utilisé une régression logistique pour réaliser une analyse multivariée sur le critère de jugement secondaire. Nous avons testé sa probabilité selon les items Dyspnée, Vomissements, Diarrhées liquides, Auscultation pulmonaire perturbée, Antibiothérapie par le médecin généraliste.

Nous avons exclu l'item Crépitant pulmonaire qui est un sous-item de l'item Auscultation pulmonaire perturbée. Il en ressort que seule l'Auscultation pulmonaire perturbée est associée au critère de jugement principal de façon significative avec un p-value à **0,0050**.

b. Questionnaire synthèse

L'analyse univariée des questionnaires synthèses a montré que les patients hospitalisés avaient significativement une durée de maladie plus longue, un pic tensionnel systolique et diastolique plus important, une fréquence respiratoire plus rapide, et une saturation en oxygène au repos plus basse que les patients non hospitalisés. Les patients hospitalisés étaient également significativement associés au fait d'avoir une dyspnée, des vomissements, des diarrhées liquides, une conjonctivite clinique, une auscultation pulmonaire perturbée, ainsi que d'avoir bénéficié d'une prescription d'antibiotiques ou d'une corticothérapie par le médecin généraliste.

Parallèlement, les céphalées étaient significativement associées aux personnes qui n'avaient pas été hospitalisées.

Nous avons utilisé une régression logistique pour réaliser une analyse multivariée sur le critère de jugement secondaire. Nous avons testé sa probabilité selon les items Dyspnée, Vomissements, Diarrhées liquides, Céphalées, Conjonctive, Auscultation pulmonaire perturbée, Antibiothérapie par le médecin généraliste et Corticostéroïde par le médecin généraliste. Nous avons exclu l'item Oxygène à domicile en raison d'un trop faible nombre de cas, ainsi que l'item Crépitant pulmonaire qui est un sous-item de l'item Auscultation pulmonaire perturbée. Il en ressort que seule l'Auscultation pulmonaire perturbée est associée au critère de jugement principal de façon significative avec un p-value à **0,0188**.

Les traitements réalisés en intrahospitalier n'ont pas fait l'objet de calcul statistique.

3. Recherche d'association et comparaison de moyenne

Dans cette partie, nous avons tenté de trouver des associations entre les différents items. Nous n'avons cependant pas réalisé toutes les associations possibles. Nous avons retenu les résultats importants et les avons résumés dans les tableaux 12, 13 et 13bis.

a. Différence de moyennes

La durée moyenne de maladie était significativement plus courte chez les patients vaccinés. Il n'existait pas de différence significative des moyennes d'âge selon l'absence ou la présence des troubles de la mémoire/concentrations durant l'épisode viral.

VARIABLES		Item présent	Item absent	p-value (test statistique)
Durée de la maladie	Moyenne	Vaccination		0,017 (Mann-Whitney)
		24,5 jours	28,2 jours	
Durée de la maladie	Moyenne	Tabac actif ou sevré		0,814 (Mann-Whitney)
		25,1 jours	28,7 jours	
Durée de la maladie	Moyenne	Tabac actif		0,657 (Mann-Whitney)
		24,5 jours	28,5 jours	
Durée de la maladie	Moyenne	Tabac sevré		0,785 (Mann-Whitney)
		26,7 jours	27,6 jours	
Âge	Moyenne	Troubles de la mémoire		0,886 (Mann-Whitney)
		45,7 ans	46,1 ans	
IMC	Moyenne	Dyspnée		0,270 (Mann-Whitney)
		26,6 kg/m ²	25,7 kg/m ²	

Tableau 12

b. Association

La dys/anosmie et la dys/agueusie étaient significativement associées à la rhinorrhée et à l'obstruction nasale pour les statistiques de la synthèse, cependant cette association n'était pas significative pour la consultation initiale. La sensation de flou visuel était significativement associée à la conjonctivite et au prurit oculaire. La douleur thoracique et la sensation d'oppression thoracique étaient significativement associées à la toux et à la sensation de dyspnée, mais pas aux courbatures.

Le cuir chevelu douloureux était significativement associé à l'hyperesthésie cutanée, mais pas aux céphalées. L'otalgie était significativement associée au mal de gorge. L'épisode de faiblesse d'un membre était significativement associé aux courbatures et à l'asthénie.

Item 1	Item 2	P-value consultation initiale (test statistique)	p-value synthèse (test statistique)
Rhinorrhée	Obstruction nasale	0,000 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Rhinorrhée	Mal de gorge	0,013 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Dys/anosmie	Dys/agueusie	0,000 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Dys/anosmie	Obstruction nasale	0,050 (Fisher exact)	0,035 (Fisher exact)
Dys/anosmie	Rhinorrhée	0,066 (Fisher exact)	0,016 (Fisher exact)
Dys/agueusie	Obstruction nasale	0,429 (Fisher exact)	0,030 (Fisher exact)
Dys/agueusie	Rhinorrhée	0,050 (Fisher exact)	0,026 (Fisher exact)
Conjonctivite	Prurit oculaire	0,000 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Douleur mouvements oculaires	Céphalées	0,263 (Fisher exact)	0,198 (Fisher exact)
Douleur mouvements oculaires	Courbatures	0,089 (Fisher exact)	0,083 (Fisher exact)
Sensation floue visuelle	Céphalées	0,566 (Fisher exact)	0,613 (Fisher exact)
Sensation floue visuelle	Conjonctivite	0,044 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Sensation floue visuelle	Prurit oculaire	0,028 (Fisher exact)	0,002 (Fisher exact)
Crampes abdominales	Diarrhées liquides	0,000 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Douleurs abdominales	Diarrhées liquides	0,000 (Fisher exact)	0,001 (Fisher exact)
Douleur cage thoracique	Oppression thoracique	0,000 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Douleur cage thoracique	Toux	0,004 (Fisher exact)	0,013 (Fisher exact)
Douleur cage thoracique	Dyspnée	0,040 (Fisher exact)	0,002 (Fisher exact)
Douleur cage thoracique	Courbatures	0,625 (Fisher exact)	0,643 (Fisher exact)
Oppression thoracique	Toux	0,010 (Fisher exact)	0,012 (Fisher exact)

Tableau 13

Item 1	Item 2	P-value consultation initiale (test statistique)	p-value synthèse (test statistique)
Oppression thoracique	Dyspnée	0,000 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Douleur cage thoracique	Courbatures	0,242 (Fisher exact)	1,000 (Fisher exact)
Cuir chevelu douloureux	Céphalées	1,000 (Fisher exact)	0,701 (Fisher exact)
Cuir chevelu douloureux	Hyperesthésie cutanée	0,012 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Otalgie	Mal de gorge	0,010 (Fisher exact)	0,008 (Fisher exact)
Vertiges/Sensations ébrieuses	Asthénie	0,102 (Fisher exact)	1,000 (Fisher exact)
Épisode de faiblesse d'un membre	Asthénie	0,430 (Fisher exact)	0,026 (Fisher exact)
Épisode de faiblesse d'un membre	Courbatures	0,033 (Fisher exact)	0,001 (Fisher exact)
Rachialgies	Courbatures	0,001 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Lombosciatique	Courbatures	0,003 (Fisher exact)	0,024 (Fisher exact)
Lombosciatique	Lombalgies	0,000 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Lombosciatique	Hyperesthésie cutanée	0,055 (Fisher exact)	0,002 (Fisher exact)
Trouble de la mémoire immédiate/concentration	Asthénie	1,000 (Fisher exact)	0,606 (Fisher exact)
Examen clinique			
Adénopathie cervicale	Mal de gorge	1,000 (Fisher exact)	0,553 (Fisher exact)
Douleur sinusale frontale	Céphalées frontales	0,122 (Fisher exact)	0,250 (Fisher exact)
Auscultation pulmonaire perturbée	Toux	0,030 (Fisher exact)	0,047 (Fisher exact)
Auscultation pulmonaire perturbée	Toux grasse	0,133 (Fisher exact)	0,022 (Fisher exact)
Antibiothérapie par les médecins généralistes	Auscultation pulmonaire perturbée	0,000 (Fisher exact)	0,000 (Fisher exact)
Antibiothérapie par les médecins généralistes	Toux grasse	0,013 (Fisher exact)	0,018 (Fisher exact)

Tableau 13bis

L'antibiothérapie prescrite par les médecins généralistes était significativement associée à une auscultation pulmonaire perturbée et une toux grasse.

4. Les symptômes suivant les vagues

Dans cette partie, nous avons séparé la cohorte en trois sous-groupes en fonction des différentes vagues épidémiques afin d'y comparer la fréquence des signes cliniques. Les sous-groupes ont été définis comme suit :

- Les cas intégrés du 10/03/20 au 30/06/2020 inclus étaient regroupés dans la colonne 1er vague, avec un groupe de 105 patients ;
- Les cas intégrés du 01/07/2020 au 01/07/2021 inclus étaient regroupés dans la colonne 2e et 3e vague, avec un groupe de 60 patients :
- Les cas intégrés du 01/10/2021 au 01/07/2022 inclus étaient regroupés dans la colonne 5e vague, avec un groupe de 50 patients.

Les 2e et 3e vagues ont été regroupées, car leurs pics se confondaient dans notre étude. La 4e vague n'a pas été étudiée en raison d'un recrutement insuffisant de patients durant cette période.

a. Caractéristique de la population selon les vagues

Nous avons résumé ces caractéristiques de notre population dans le tableau 14.

Caractéristiques de la population		1er vague (N= 105)	2 ^e et 3 ^e vague (N= 60)	5 ^e vague (N=50)
Sexes :	Femmes	63 (60 %)	28 (46,7 %)	23 (46 %)
	Hommes	42 (40 %)	32 (53,3 %)	27 (54 %)
Âge (moyenne)		45,2 ans	45,2 ans	45,4 ans
IMC (moyenne)		25,6 kg/m ²	27,9 kg/m ²	25,3 kg/m ²
Tabac actif-sevré (nombre de cas)		42 (40 %)	12 (20 %)	14 (28 %)
Vaccination		0 (0 %)	0 (0 %)	35 (70 %)
Durée de la maladie (moyenne)		26,9 jours	31,7 jours	24,8 jours
Hospitalisation		3,81 %	5,00 %	2,00 %
COVID confirmé		18,10 %	73,33 %	96,00 %
Test COVID réalisé dans la population		42,86 %	100,00 %	100,00 %
Test COVID positif/Test COVID réalisé		37,78 %	73,33 %	96,00 %

Tableau 14

Dans le sous-groupe de la 1^{re} vague, il y avait une plus grande proportion de femmes et de fumeurs que dans les deux autres groupes. C'était aussi dans ce sous-groupe que la fréquence de réalisation des tests, la positivité des tests COVID réalisés et la proportion de cas confirmé y étaient les plus faibles. La population vaccinée se trouvait uniquement dans le sous-groupe de la 5^e vague. C'était également dans ce sous-groupe que la proportion de cas confirmés y était la plus forte.

b. Symptômes cliniques selon les vagues

Nous avons compilé la fréquence de l'ensemble des symptômes finaux dans les tableaux 15 et 16 ainsi que les figures 16 et 17. Dans le sous-groupe de la 1^{re} vague, la proportion de signes digestifs, de signes oculaires, de rachialgies et de lombo-sciatiques était plus forte que dans les autres groupes. C'est dans le sous-groupe de la 2^e-3^e vague que la proportion de dys/anosmies et dys/agueusies y était la plus forte ainsi que la proportion de dyspnées et d'épisodes de faiblesse d'un membre. C'est dans le sous-groupe de la 5^e vague que les signes généraux type fièvre, asthénie anorexie, courbature et mal de gorge, mais également trouble de la mémoire/concentration y étaient le plus fort.

SYMPTÔMES		1er vague (N= 105)	2^e et 3^e vague (N= 60)	5^e vague (N=50)
Symptômes généraux				
Fièvre		47 (44,76 %)	20 (33,33 %)	27 (54 %)
	Continue	21 (20 %)	16 (26,67 %)	21 (42 %)
	Intermittente	34 (32,38 %)	7 (11,67 %)	9 (18 %)
Asthénie		97 (92,38 %)	53 (88,33 %)	50 (100 %)
Anorexie		51 (48,57 %)	32 (53,33 %)	34 (68 %)
Courbatures		73 (69,52 %)	40 (66,67 %)	37 (74 %)
Mal de gorge		54 (51,43 %)	31 (51,67 %)	29 (58 %)
Symptômes ORL et respiratoires				
Rhinorrhée		70 (66,67 %)	41 (68,33 %)	35 (70 %)
	Légère	56 (53,33 %)	31 (51,67 %)	19 (38 %)
	Abondante	14 (13,33 %)	10 (16,67 %)	16 (32 %)
Obstruction nasale		9 (8,57 %)	30 (50 %)	29 (58 %)
Dys/anosmie		34 (32,38 %)	31 (51,67 %)	12 (24 %)
Dys/agueusie		40 (38,1 %)	29 (48,33 %)	15 (30 %)
Toux		81 (77,14 %)	44 (73,33 %)	37 (74 %)
	Toux sèche	77 (73,33 %)	42 (70 %)	33 (66 %)
	Toux grasse	11 (10,48 %)	7 (11,67 %)	9 (18 %)
Dyspnée		55 (52,38 %)	38 (63,33 %)	23 (46 %)
	NYHA I	17 (16,19 %)	0 (0 %)	(0 %)
	NYHA II	26 (24,76 %)	29 (48,33 %)	7 (14 %)
	NYHA III	11 (10,48 %)	8 (13,33 %)	13 (26 %)
	NYHA IV	1 (0,95 %)	1 (1,67 %)	3 (6 %)
Symptômes oculaires				
Prurit oculaire		25 (23,81 %)	11 (18,33 %)	2 (4 %)
Conjonctivite		14 (13,33 %)	2 (3,33 %)	1 (2 %)
Douleur aux mouvements oculaires		24 (22,86 %)	11 (18,33 %)	4 (8 %)
Sensation de flou visuel		20 (19,05 %)	6 (10 %)	1 (2 %)
Symptômes digestifs				
Nausées		32 (30,48 %)	15 (25 %)	9 (18 %)
Vomissements		6 (5,71 %)	(0 %)	2 (4 %)
Douleurs abdominales		50 (47,62 %)	19 (31,67 %)	4 (8 %)
	Crampes abdominales	33 (31,43 %)	10 (16,67 %)	3 (6 %)
Diarrhées liquides		43 (40,95 %)	12 (20 %)	2 (4 %)
Diarrhée liquide unique		9 (8,57 %)	7 (11,67 %)	5 (10 %)
Selles molles		42 (40 %)	23 (38,33 %)	7 (14 %)
Selles molles uniques		2 (1,9 %)	1 (1,67 %)	1 (2 %)

Tableau 15

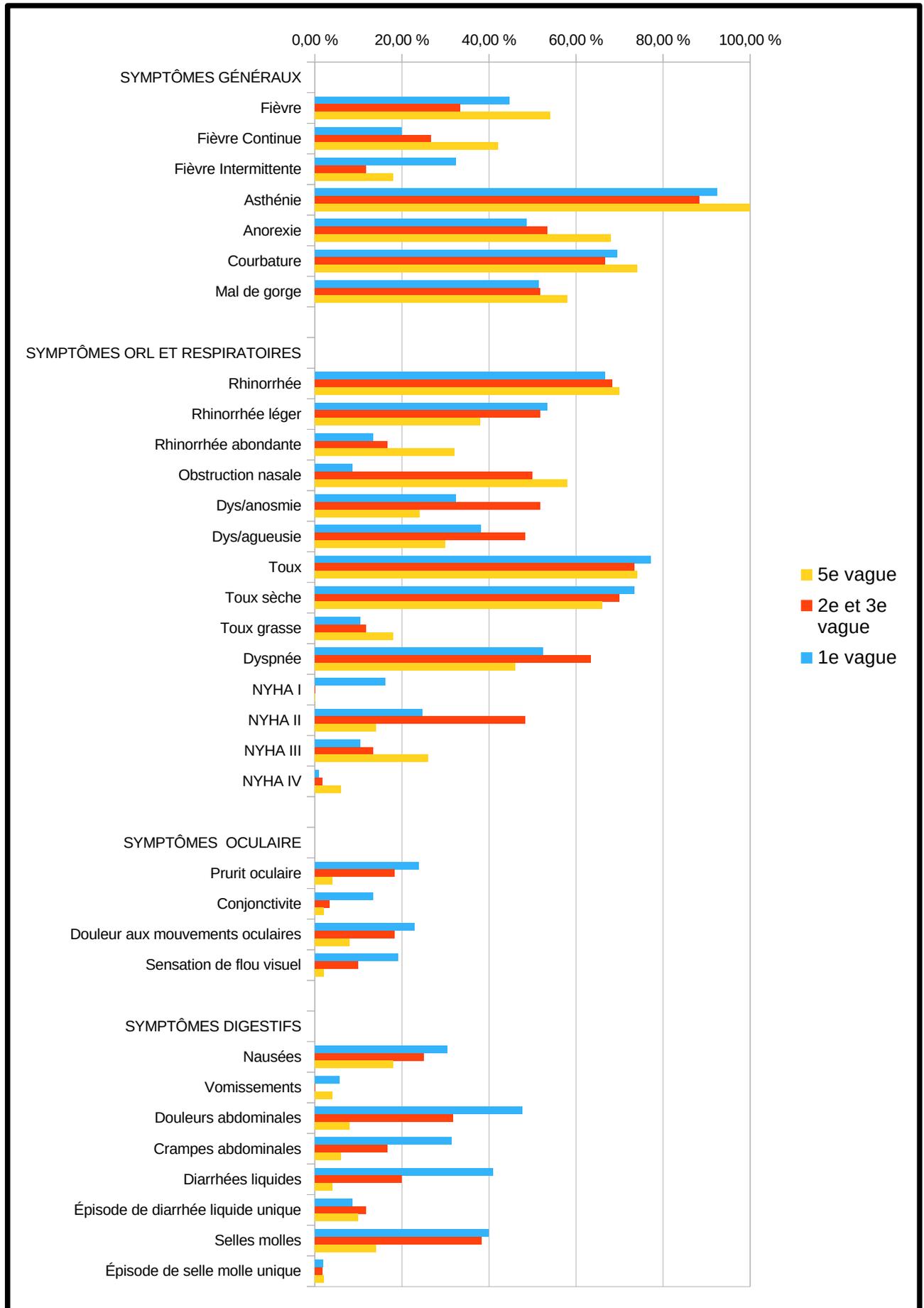


Figure 16 : Pourcentage des symptômes selon les vagues épidémiques

SYMPTÔMES	1er vague (N= 105)	2° et 3° vague (N= 60)	5° vague (N=50)
Douleurs ou sensations particulières			
Douleur cage thoracique	28 (26,67 %)	29 (48,33 %)	18 (36 %)
Oppression thoracique	49 (46,67 %)	31 (51,67 %)	24 (48 %)
Otalgie	20 (19,05 %)	7 (11,67 %)	13 (26 %)
Xerose cutanée globale	20 (19,05 %)	1 (1,67 %)	(0 %)
Hyperesthésie cutanée	17 (16,19 %)	8 (13,33 %)	2 (4 %)
Cuir chevelu douloureux	15 (14,29 %)	6 (10 %)	1 (2 %)
Céphalée	84 (80 %)	48 (80 %)	37 (74 %)
Diffuse	24 (22,86 %)	7 (11,67 %)	0 (0 %)
Frontales	56 (53,33 %)	41 (68,33 %)	32 (64 %)
Occipitales	11 (10,48 %)	5 (8,33 %)	5 (10 %)
Autres	9 (8,57 %)	4 (6,67 %)	6 (12 %)
Vertiges/sensation ébrieuse	37 (35,24 %)	18 (30 %)	11 (22 %)
Rachialgies	54 (51,43 %)	21 (35 %)	9 (18 %)
Cervicalgies	26 (24,76 %)	8 (13,33 %)	5 (10 %)
Dorsalgies	18 (17,14 %)	8 (13,33 %)	2 (4 %)
Lombalgies	33 (31,43 %)	16 (26,67 %)	5 (10 %)
Lombo-sciatiques	21 (20 %)	5 (8,33 %)	1 (2 %)
L3	(0 %)	(0 %)	(0 %)
L4	3 (2,86 %)	(0 %)	(0 %)
L5	11 (10,48 %)	(0 %)	(0 %)
S1	10 (9,52 %)	5 (8,33 %)	(0 %)
Mal définie	4 (3,81 %)	(0 %)	1 (2 %)
Épisode de faiblesse d'un membre	18 (17,14 %)	28 (46,67 %)	2 (4 %)
Remarques	1er vague	2° et 3° vague	5° vague
Dysphonie	(0 %)	1 (1,67 %)	0 (0 %)
Trouble de la déglutition	(0 %)	1 (1,67 %)	0 (0 %)
Palpitations	(0 %)	4 (6,67 %)	4 (8 %)
Prurits cutanés	5 (4,76 %)	(0 %)	(0 %)
Photophobie	1 (0,95 %)	(0 %)	(0 %)
Dysesthésie des doigts	1 (0,95 %)	(0 %)	1 (2 %)
Troubles de la mémoire immédiate/ trouble de la concentration	1 (0,95 %)	6 (10 %)	8 (16 %)

Tableau 16

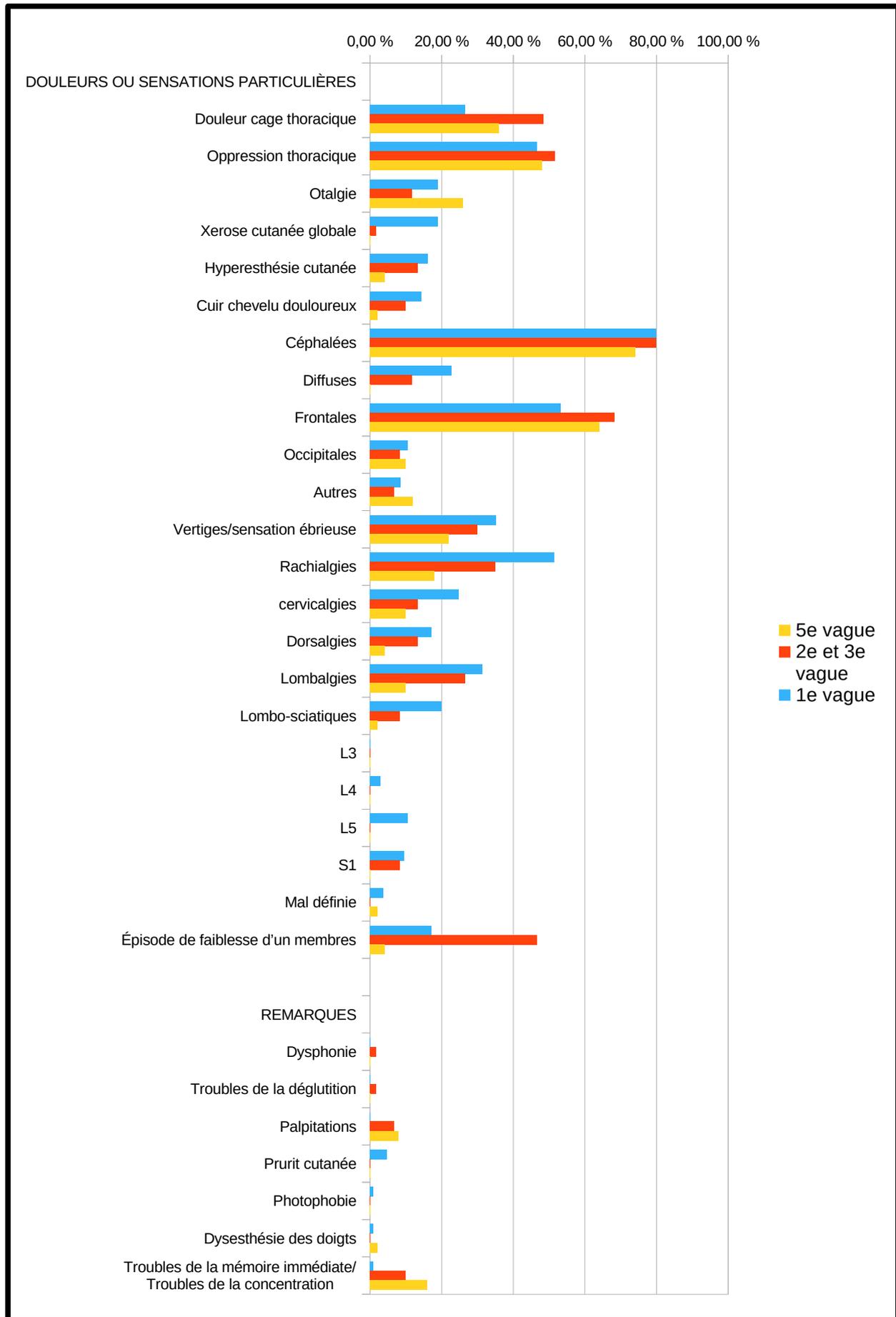


Figure 17 : Pourcentage des symptômes selon les vagues épidémiques

VI. Discussion

A. Validité interne

1. Forces de l'étude

La principale force de notre étude est son aspect majoritairement prospectif et ambulatoire, dans le contexte du début de la pandémie mondiale du SARS-CoV-2. Seuls 37 patients ont été intégrés à l'étude de façon prorétrospective, limitant ainsi le biais de recueil. La complétion des questionnaires par un médecin permettait de limiter le biais d'évaluation, là où les patients seuls auraient pu mal interpréter certains items.

Les études sur le COVID-19 réalisées durant la même période se concentraient principalement sur des patients hospitaliers ou atteints de formes graves. À ce jour, plusieurs milliers d'études ont été réalisées dans le monde sur le SARS-CoV-2, mais le sujet des symptômes de la maladie chez les patients ambulatoires reste assez peu traité. Quelques études s'y sont tout de même penchées, notamment une étude de Yordanov et coll. sur une large population de l'île de France (43 103 patientes) suivie pendant 30 jours entre mars et août 2020 à l'aide du dispositif de télésurveillance Covidom (72). Nous nommerons régulièrement cette étude dans notre discussion.

Les études hospitalières subissent un biais de sélection, car seuls les patients les plus graves sont généralement inclus. Les résultats ne sont donc pas toujours extrapolables au reste de la population. L'aspect ambulatoire de notre étude nous a donc permis d'être plus représentatifs du milieu libéral et donc de la maladie dans la population générale.

En France, très peu de doctorants en médecine se sont emparés de ce sujet, la majorité se focalisant sur les patients hospitaliers. Nous pouvons tout de même nommer les thèses « Présentations cliniques à la phase aiguë de la COVID-19 : suivi d'une cohorte de patients adultes en soins primaires à 1 mois des premiers symptômes » (73) par Fiona Belabbas et Sadia Bouaouli en 2022 à l'université de Grenoble et « Analyse de la cohorte COCOA (Cohorte COVID-19 Ambulatoire) dans le Limousin » (74) par Maëva Parnaudeau en 2022 à l'université de Limoges. Il y a également les thèses « Symptômes persistants à 3, 6, 12 mois de la COVID-19 : description et analyse des facteurs associés au temps avant guérison au sein d'une cohorte de soins primaires suivie pendant 12 mois » (75) par Bastien Clamels et Arthur Marnier en 2023 à l'université de Grenoble et « Le COVID long, une étude analytique rétrospective au sein de la cohorte LICORNE » (76) par Antoine Meheut en 2022 à l'université de Lille. Mais ces deux dernières thèses se focalisant sur les tableaux cliniques des Covids longs. Il existe également quelques thèses parisiennes pouvant correspondre à notre sujet, mais leurs contenus ne sont pas disponibles en ligne. Sur l'Université de médecine de Strasbourg, aucune thèse n'a encore été réalisée sur ce sujet.

Ainsi, malgré un engouement scientifique sur le COVID-19 depuis 2020, notre sujet jouit d'une certaine originalité.

2. Limites de l'étude

Nous avons inclus un grand nombre de patients (n=315), ce qui a permis le suivi de 219 cas après retrait des erreurs d'inclusion. Nous avons observé un taux de confirmation diagnostique à hauteur de 52,51 %. Ce taux était relativement modeste et majore les risques de biais de sélection avec inclusion de patients non-COVID. Cette proportion restait cependant dans la moyenne haute par rapport aux études similaires (77). Nous n'avions pas défini le profil clinique des patients à inclure, laissant les médecins décider si leur patient était suspecté de COVID ou non. Procéder ainsi a

permis de ne pas se restreindre à une forme clinique définie, mais a probablement augmenté le biais de sélection.

La méthodologie de l'étude a fait qu'il y a eu un biais d'échantillonnage : seules les personnes ayant bénéficié d'une consultation médicale pouvaient être incluses. Les patients asymptomatiques et ceux dont les symptômes légers ne nécessitaient pas de consultation ont donc été exclus. Ce fut également le cas des formes les plus graves, où les patients ont directement consulté les urgences, sans passer chez leur médecin généraliste. Cela a pu entraîner une mésestimation de la prévalence des symptômes.

Du fait de la taille du questionnaire, il y a pu y avoir un biais de saisie par les médecins qui n'ont possiblement pas interrogé leur patient sur tous les items de façon systématique. On remarque entre autres un manque de données pour certaines valeurs : le poids, la taille, ou la consommation en paquet/années de tabac.

Pour les objectifs secondaires, en raison de la taille du questionnaire et du nombre conséquent d'items, il est important de préciser qu'il existait un haut risque de fausse significativité des tests statistiques. Par exemple, en ne prenant en compte que les 41 items de l'interrogatoire et une p value inférieur à 5 %, la probabilité qu'il y ait au moins un item faussement positif est de : $1 - (95/100)^{41} = 87,8 \%$. La multiplication des tests statistiques augmente donc significativement le risque de faux positif. Il faut ainsi être très prudent quant aux résultats de notre étude vis-à-vis des objectifs secondaires.

La création des questionnaires avait été réalisée de manière précipitée et avait nécessité des ajustements au cours du temps. Cela fragilisait notre étude sur les résultats des items ajoutés a posteriori.

Comme c'est le cas dans de nombreuses cohortes, il existait des perdus de vue. Nous avons pu limiter leurs impacts en réintégrant les patients à l'étude de façon rétrospective, mais il était difficile de savoir si les perdus de vue restants étaient en lien avec une amélioration ou une dégradation de l'état de santé du patient.

Enfin, la principale limite de notre étude est son problème de puissance, liée à un effectif trop faible. Le fait que certains résultats tendent vers la significativité nous laisse penser qu'en cas d'échantillonnage plus important, nous aurions eu davantage de résultats significatifs.

B. Validité externe

En termes de validité externe, l'une des limites de notre étude était la représentativité de la population générale. Seuls les patients valides et pouvant se déplacer au cabinet ont été inclus dans notre étude, excluant les personnes résidant en EHPAD qui représentent une grande partie de la population la plus âgée. Cela était probablement dû au fait qu'il était trop contraignant de réaliser les questionnaires en dehors du cabinet, et ce même s'il était prévu qu'ils soient réalisés en visite à domicile.

L'étude devait initialement inclure les patients mineurs. Mais du fait de l'urgence sanitaire et de la rapide mise en route de l'étude, aucune demande de permission au comité d'éthique n'a été réalisée, rendant l'inclusion de personnes mineures impossible.

Notre population se localisait très majoritairement dans le département du Haut-Rhin, limitant l'extrapolation de notre étude sur la population générale. Du fait de différences culturelles, notamment alimentaire, la population alsacienne est plus à risque de maladies cardio-vasculaires que le reste de la population générale.

C. Discussion des résultats

1. Comparaison avec la population générale

a. Inclusion

Nous pouvons remarquer une répartition similaire entre les dates de début des symptômes et la courbe de décès de la pandémie (cf. Figure 15) (78). Nous pouvons donc estimer que les médecins généralistes ont relativement bien poursuivi leur recueil de données durant toute la période de l'étude.

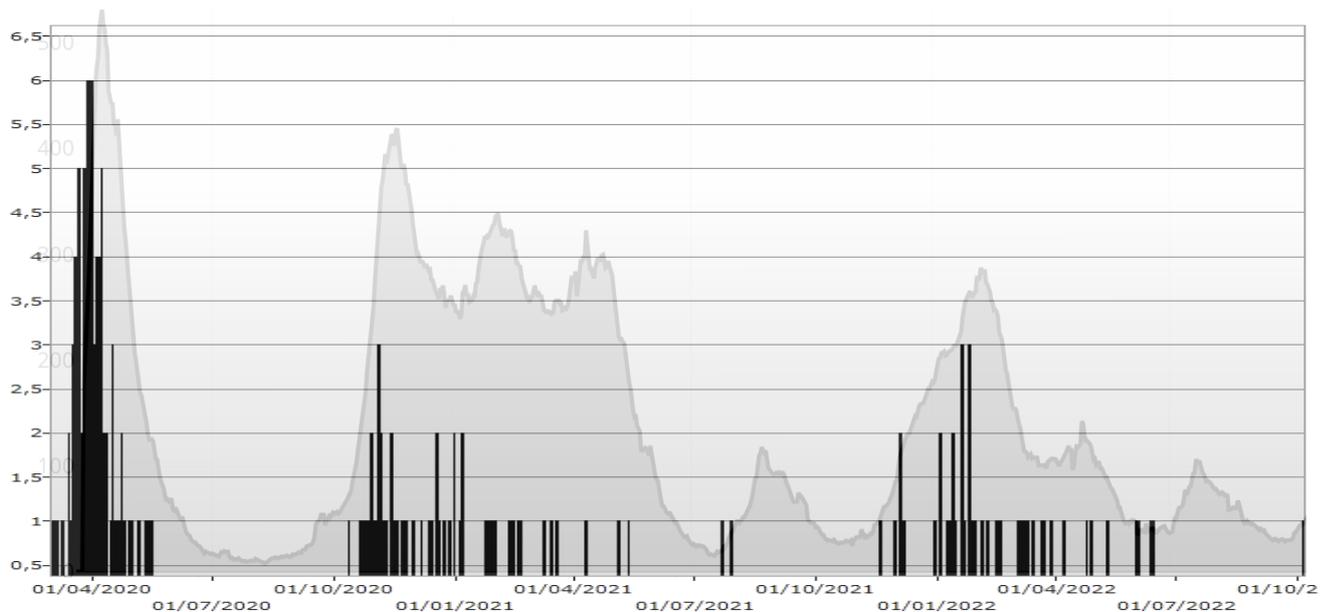


Figure 18 : Comparaison des courbes de décès du COVID-19 en France (78) avec les dates d'inclusion de l'étude.

b. Sexe, âge et poids

Notre étude comportait une majorité de femmes (53,4 %), ce qui est similaire au chiffre de l'Insee du Haut-Rhin qui rapporte une population haut-rhinoise majoritairement féminine à 50,9 % (79). Aucune des femmes incluses n'était enceinte.

Dans notre étude (cf. figure 19), 40,1 % des patients avaient entre 45 et 60 ans. Elle était la tranche d'âge majoritaire de la population du Haut-Rhin avec 21,2 % selon Insee (79). Cependant, nous avons une sous-représentation des personnes de plus de 60 ans (à 15 %) alors qu'elles représentaient 27 % de la population dans le Haut-Rhin.

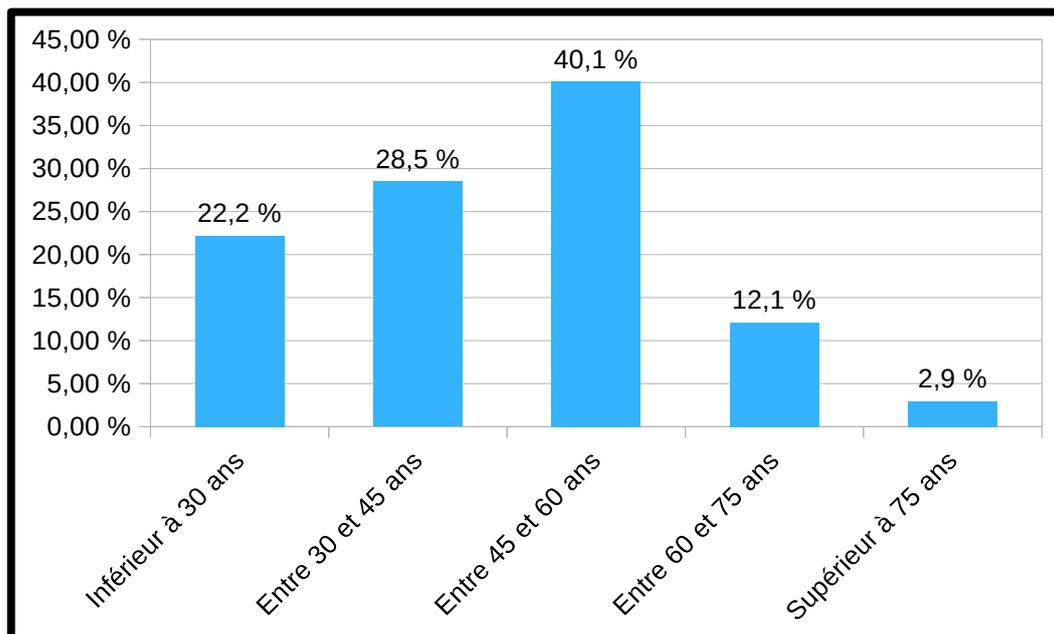


Figure 19 : Réapparition de la cohorte selon l'âge

Plusieurs raisons peuvent expliquer cet écart. Tout d'abord, aucun questionnaire n'a été réalisé dans les structures médicales, ce qui a exclu la tranche de la population la plus âgée. Mais c'est aussi cette tranche d'âge qui a le plus bénéficié des mesures gouvernementales (avec les confinements et les campagnes de vaccination), ce qui a pu les protéger et limiter la propagation du virus dans cette catégorie d'âge.

Dans notre étude, l'IMC moyen était de 26,2 kg/m², ce qui est légèrement supérieur à la moyenne nationale de 25,5 kg/m² rapportée par l'étude Obépi-Roche 2020 (80). Leur répartition selon les catégories d'IMC (figure 5) était comparable à la nôtre, avec 31,0 % de surpoids et 18,4 % d'obésité dans notre étude contre 30,3 % et 17,0 % selon l'étude Obépi-Roche 2020 (80). En 2019, la Drees a publié une étude européenne sur le poids et l'obésité, qui trouvait des chiffres similaires au niveau national, avec 31 % de surpoids, et 15 % d'obésité en 2019 (81). Nous avons trouvé une prédominance masculine à l'obésité et au surpoids, corroborée par les résultats de Obépi-Roche 2020. Notre proportion d'obèses était cependant légèrement en dessous de leur norme régionale qui est de 20,2 % dans le Grand Est. Cette différence était probablement la conséquence d'un manque de puissance de notre étude.

c. Habitudes de vie

Selon un compte-rendu de la Drees, en 2019, 10 % de la population adulte consommait de l'alcool de façon quotidienne. Nous retrouvions un résultat bien en deçà avec 2,7 %. Il est très probable que les patients ont sous-estimé leur consommation ou qu'ils ne l'ont pas déclarée lors de l'interrogatoire (82).

Parallèlement, nous avons observé un tabagisme actif chez 22,8 % de notre population, ce qui était concordant avec les 19 % au niveau national. Il existait une majorité masculine, que ce soit dans notre étude ou selon les données de la DRESS (*Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques*) (82). Dans notre cohorte, les hommes avaient plus tendance à fumer comparativement à la population générale avec respectivement 33,3 % et 21,7 % de fumeurs. Il pourrait s'agir d'une particularité régionale, car le Grand Est a une prévalence de fumeurs plus importante que le reste de la France : 27 % pour la population générale, avec 28 % chez les hommes, ce qui corrobore nos données (83). Notre proportion de fumeuses (13,8 %) était quant à elle en dessous de la fréquence régionale (de 27 %), mais similaire à la population générale

féminine qui est de 15,7 %. Comme pour l'alcool, elle pouvait être la conséquence d'une sous-estimation de la consommation, d'un défaut de déclaration, ou simplement d'un manque de puissance de notre étude.

d. Vaccinations COVID

En janvier 2022, environ 76,4 % des personnes avaient pu bénéficier d'un schéma vaccinal complet (23,32).

Dans notre population, le taux de vaccination des patients inclus après le 01/06/2021 était de 68,51 %. Cette différence de taux est probablement secondaire à un manque de puissance de notre étude ou à un défaut de relevé par les médecins généralistes. Elle pourrait également être une spécificité régionale avec une sous-vaccination dans le Haut-Rhin comparativement au reste de la France. En effet, le pass sanitaire entré en vigueur le 9 juin 2021, et conditionnait l'accès à certains lieux et événements de la vie en société. Il était valide si le patient remplissait l'une des trois conditions suivantes : un schéma vaccinal complet, un test négatif de moins de 24 h ou un ancien test PCR ou antigénique positif attestant du rétablissement de la COVID-19. Le Haut-Rhin ayant été particulièrement touché lors de la première vague épidémique en 2020, un grand nombre de personnes avait déjà contracté la maladie. Ces patients ont donc pu avoir accès au pass sanitaire sans se vacciner. À ce jour, le Haut-Rhin garde un taux de vaccination COVID en dessous des moyennes nationales, de l'ordre de 73 % contre 78,7 %, expliquant en partie la sous-vaccination dans notre cohorte (84).

Il semble même que le Haut-Rhin soit un mauvais élève en termes de vaccination de manière générale. Selon une enquête Santé publique France, cette tendance se retrouve dans la plupart des vaccins obligatoires, avec 2 à 5 % en deçà de la moyenne métropolitaine, voire plus si le vaccin est

non obligatoire. Exemple avec le vaccin contre la grippe en 2021-2022 : il n'y avait que 48,8 % de vaccinés chez les patients de 65 ans dans le Haut-Rhin contre 57,3 % en France métropolitaine (85,86).

e. Antécédents

Selon les chiffres de l'Assurance maladie (87), en 2021, les ALD liées aux maladies cardiovasculaires, au diabète, aux pathologies respiratoires et aux tumeurs malignes représentaient respectivement 6,05 %, 4,68 %, 0,51 % et 3,47 % de la population totale. En comparaison dans notre étude, pour les mêmes pathologies, nous retrouvons des proportions de 5,94 %, 2,74 %, 1,83 % et 1,37 %. Les hypertendus représentaient 15,1 % de notre population, contre 27,0 % dans la population générale (88).

L'étude Covidom (72) avait des résultats similaires aux nôtres avec l'hypertension artérielle à 12,3 %, le diabète à 4,8 %, les bronchopneumopathies chroniques obstructives chroniques à 1,8 % et les tumeurs malignes à 1,1 %. Nous avons donc une sous-représentation des patients diabétiques, hypertendus et atteints de cancer dans notre étude par rapport à la population générale. Comme pour l'étude Covidom, ces écarts s'expliquaient par le manque de patients de plus de 65 ans dans nos cohortes, ces pathologies se retrouvant plus fréquemment dans cette tranche d'âge.

Mais comme pour les patients de 65 ans, les personnes à risque ont bénéficié des mesures de protection gouvernementales. Ils ont possiblement été moins exposés à la maladie et ont moins contracté le COVID-19 que le reste de la population.

f. Automédication

Durant les premières vagues COVID, du fait de la méconnaissance de cette nouvelle pathologie, il était vivement déconseillé de prendre les anti-inflammatoires non stéroïdiens durant un épisode

viral (89). Nous pouvons observer que ces recommandations ont été bien respectées dans notre cohorte, avec seulement 3 patients qui se sont automédiqués avec cette classe médicamenteuse. Depuis, plusieurs méta-analyses semblent réfuter cette première hypothèse, ne retrouvant pas d'association entre la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et une surmortalité ou une surinfection du COVID (90,91).

2. Caractéristiques cliniques

a. Test diagnostique

72,6 % de notre population a pu bénéficier d'un test COVID. Avec une positivité de 71,1 % et ajoutée aux diagnostics faits par imagerie, c'était 52,51 % de notre cohorte qui a bénéficié d'une confirmation diagnostique au COVID-19. Mais si l'on ne regarde que les tests réalisés durant la première vague, ils ne représentaient que 42,9 % de la population, avec une positivité de 37,8 %, en résultait un taux diagnostique de seulement 18 %. Les patients recrutés durant les 2e, 3e et 5e vagues ont tous bénéficié d'un test diagnostique par test PCR ou antigénique, avec un taux de positivité bien meilleur.

Plusieurs facteurs pouvaient expliquer ces faibles taux lors de la première vague : la pénurie de tests diagnostiques en ambulatoire (réservés alors aux cas graves ou aux personnes à risque) et le défaut de fiabilité de ces derniers. Selon une méta-analyse répertoriant des études de 2020, les premiers tests COVID par PCR montraient une sensibilité de 89 % (92). Certaines études datant d'avril 2020 montraient même une sensibilité plutôt médiocre de l'ordre de 56 % à 83 % (93). Les premiers tests PCR COVID pouvaient donc être à l'origine d'un nombre assez conséquent de faux négatifs.

Notre taux diagnostique de 52,51 % reste tout de même dans la fourchette haute des études similaires de la même période. Dans une large méta-analyse de Struyf T and al. sur prédictibilité

qu'un patient soit atteint du COVID-19 selon les signes cliniques en ambulatoire (77), la prévalence de la COVID-19 était de 3,7 % à 60,6 % suivant les études avec une médiane à 27,4 %.

Il peut également se poser la question du bien-fondé d'un prélèvement nasopharyngé pour confirmer le diagnostic de COVID. Dans notre étude, un patient avec un diagnostic de COVID-19 confirmé par imagerie avait un test PCR négatif. Ce diagnostic seulement basé sur un test nasal pourrait être inapproprié en excluant les formes non-ORL, comme les formes digestives. Plusieurs cas de patients avec des tests PCR oropharyngés négatifs, mais positifs avec d'autres techniques (notamment fécales) ont été rapportés (94,95). Des études ont recherché des alternatives diagnostiques, avec notamment des prélèvements fécaux, mais elles ont le défaut d'avoir été réalisées dans des cohortes de patients dont le diagnostic est confirmé par PCR oropharyngée (96–98). On peut cependant noter que ces études rapportaient qu'il existait une expression prolongée du COVID dans les matières fécales (jusqu'à 3 à 7 mois après le diagnostic) alors que les prélèvements oropharyngés étaient rapidement négatifs (99,100).

b. Délais diagnostiques

En regardant la répartition des délais diagnostiques, nous pouvions remarquer deux choses : il existait des prélèvements positifs avant l'apparition des symptômes (ce sont les prélèvements avec des délais diagnostiques négatifs, visibles sur la figure 7) et une différence significative de délai de près de 2 jours entre les tests négatifs et positifs. Une étude de Nature Medicine de Wi He et coll. (56) a trouvé qu'une expression virale ORL pouvait commencer 5 à 6 jours avant l'apparition des premiers symptômes. Une autre étude de Ji Hoon Ahn et coll. (54) a trouvé que la charge excrétée dans la sphère ORL de SARS-CoV-2 diminuait rapidement dans la semaine suivant le début des symptômes avec une négativation des tests PCR, concluant que la réplication et l'excrétion du SARS-CoV-2 se produisaient dans les cellules épithéliales ciliées nasales au stade précoce de l'infection puis diminuaient considérablement au fil du temps (100).

Ces études corroborent nos résultats, car nous avons retrouvé des patients excréteurs primoasymptomatiques et une tendance à la négativité des tests diagnostiques si réalisés trop tard.

c. Contage

Des modélisations ont estimé qu'entre 50 % et 80 % des infections ont été transmises par des personnes infectées présymptomatiques ou asymptomatiques. Des études sur la charge virale suggéraient un potentiel de transmission similaire entre sujets symptomatiques et asymptomatiques au début de l'infection, mais avec une période plus courte d'infectiosité chez les patients asymptomatiques (53,56,101). Cela semble incohérent avec nos données, où seul un tiers des patients n'ont pas rapporté de contact avec une personne atteinte du COVID, et auraient donc potentiellement été contaminés par une personne asymptomatique. Cet écart peut-être expliqué par la force épidémique de la première vague dans le Haut-Rhin, les patients connaissaient très souvent une personne malade et avaient été en contact avec elle.

Dans notre étude, la durée d'incubation estimée pour les personnes ayant eu un contact prolongé avec une personne atteinte du COVID avait une médiane de 7 jours, ce qui est conforme aux données de la littérature qui retrouvent une période de 3 à 14 jours, avec une médiane à 5 jours (56,101,102).

3. Hospitalisations et décès

3,6 % de notre cohorte ont bénéficié d'une hospitalisation, ce qui est en accord avec les 4,0 % de taux d'hospitalisation dans l'étude Covidom (72). Dans l'étude Covidom, le taux de décès était de 0,1 %, mais aucun patient n'était mort dans notre cohorte. Nous pourrions imaginer que nos médecins étaient très compétents, évitant tout décès, mais il s'agit probablement d'un manque de puissance de notre étude.

Plusieurs études se sont penchées sur la létalité ambulatoire du COVID-19, c'est-à-dire le taux de mortalité chez les patients atteints du SARS-CoV-2. Mais la plupart se sont focalisées sur une population hospitalière. Une méta-analyse du JPMH (Journal of Preventive Medicine and Hygiene) de 2021 reportait un taux de létalité de 1 % dans la population générale (103). Il faut cependant être très critique quant à ce résultat, car les études sélectionnées avaient tendance à exclure les patients peu symptomatiques, surestimant alors le taux de létalité. Selon la Dress, pour l'année 2020, le taux de mortalité lié au Covid19 était de 0,04 % dans la population générale globale (104). Sur la même période, il était de 0,13 % dans le département du Haut-Rhin (105,106). Une large étude française retrouvait une létalité hospitalière (c'est-à-dire le taux de décès chez les patients hospitalisés pour COVID-19) de 17 % entre la période du 19 mars au 8 mai 2020 (107). Une grande étude étasunienne a montré une estimation du taux d'hospitalisation et de mortalité liées à l'infection par la COVID-19 de 6,86 % et 0,95 % (108).

Les données sur la létalité du COVID-19 sont donc très contradictoires et semblent beaucoup fluctuer entre les périodes, les pays, et même entre les régions d'une même nation. Toutefois, il est prudent de penser que ce taux se trouve entre 0,04 % et 17 %, soit respectivement le taux de mortalité dans la population générale et le taux de mortalité hospitalier Française, et avoisine probablement les 0,1 % à 1 %.

4. Durée et forme chronique de la maladie

Dans notre cohorte, la durée médiane de suivi était de 16 jours, ce qui est cohérent avec d'autres études (109,110). Nous pouvions observer qu'il existait des durées de suivi beaucoup plus longues dans notre échantillon, jusqu'à plus d'un an, attestant l'existence de formes chroniques du COVID-19. Cependant, nos travaux ne permettaient pas d'exposer une estimation fiable de la durée de la maladie. Nous n'avons pas fixé de définition claire pour la clôture du suivi, laissant les

médecins la libre appréciation de la guérison du patient. Les malades étaient donc régulièrement considérés comme guéris alors qu'ils présentaient toujours des symptômes.

Selon nos résultats, la vaccination semblait être un facteur protecteur en réduisant en moyenne de façon significative la durée de suivi de 4 jours, ce qui est semblable à d'autres recherches (111,112).

Enfin, notre étude permettait d'avoir une vision claire des symptômes à la phase aiguë de la maladie. Nous avons bien quelques patients avec des formes prolongées, mais ils ne représentaient que 24,7 % (n=54) pour les épisodes qui duraient plus de 28 jours et 4,1 % (n=9) pour ceux dépassant les 90 jours de suivi. Une étude a rapporté que 32 % des patients ne retournaient toujours pas à leur état de santé habituel 12 semaines après le début des symptômes (113). Une autre avait montré que 46 % des patients ayant des formes bénignes présentaient encore des symptômes à 6 semaines du début de la maladie (114). Ces résultats diffèrent des nôtres, ce qui étaye notre hypothèse selon laquelle nous avons probablement sous-estimé la durée de la maladie et des symptômes dans notre cohorte. Il existe aussi un risque que les patients ayant un suivi long aient contracté une autre affection au décours de leur surveillance, présentant alors des symptômes n'ayant aucun lien avec leur infection à la COVID-19.

D. Prévalences des différents symptômes

De très nombreuses études sur le tableau clinique du SARS-CoV-2 ont été réalisées depuis 2019. Nous en avons sélectionné quelques-unes pour comparer leurs résultats avec les nôtres.

Nous citerons plusieurs méta-analyses : une de 2021 de Mohammed Al Maqbali et coll. regroupant 215 études (115), une de 2022 de Xufei Luo et coll. regroupant 102 études (116) et une de 2022 de

Rodrigo de Rosa Mesquita et coll. regroupant 152 études (117). Il faut cependant noter qu'il y a une grande hétérogénéité des études incluses dans ces méta-analyses. Nous nous contenterons donc de nommer les prévalences moyennes résultant de ces papiers.

Nous nommerons également une étude chinoise rétrospective de 2020 en milieu hospitalier de Guan et coll. (118).

Enfin, nous utiliserons l'étude Covidom (72), une étude prospective grâce à un outil de télésurveillance sur les caractéristiques cliniques de 43 103 patients ambulatoires suspectés de COVID-19 dans la Métropole du Grand Paris en 2020 ; ainsi qu'une étude cas-témoins québécoise d'Alex Carignan datant de 2020 (119) et portant sur 268 patients ambulatoires.

1. Symptômes généraux

a. Nos résultats

Dans les méta-analyses (115–117), 58,7 % à 76,2 % des patients avaient présenté de la fièvre. Selon l'étude de Guan (118), ce taux atteignait 88,7 %. En revanche, les résultats des études Covidom (72) ou de Carignan (119) rapportaient respectivement 48,5 % et 37,3 %, ce qui est similaire à nos résultats de 43,8 %. Dans notre étude, nous n'avions pas rappelé les normes de fièvre officielles françaises ou demandé la technique de relevé, ce qui a pu être à l'origine d'un biais de mesure. Les discordances entre nos résultats versus les méta-analyses et l'étude de Guan étaient probablement dues au fait que ces dernières utilisaient principalement des cohortes hospitalières. Les cas inclus étaient donc plus sévères et avaient plus fréquemment de l'hyperthermie que la population ambulatoire.

Pour l'asthénie, les méta-analyses (115–117) trouvaient des résultats allant de 28,2 % à 33,6 %. Guan observait une prévalence de 38,1 %. Les études Covidom et Carignan rapportaient respectivement 85,9 % et 77,6 %, ce qui est plus proche de nos 93,2 %. Ce grand écart entre les études françaises et les autres serait dû à une différence de termes médicaux. Dans les études rédigées en anglais, c'était le terme anglais « fatigue », désignant un épuisement important, qui était utilisé. Les francophones utilisaient le terme « asthénie » qui désignait une fatigue globale pouvant aussi être modérée ou légère. « Asthénie » avait donc une définition sémiologique plus large que « fatigue », ce qui expliquait cette différence de prévalence.

Pour les courbatures, les méta-analyses (115–117) révélaient des résultats allant de 16,9 % à 19,0 %, et de 4,9 % pour Guan. Pour les études Covidom et Carignan, ce symptôme touchait respectivement 54 % et 56,7 % de leur cohorte, ce qui est plus proche de nos 69,9 %. Tout comme pour l'asthénie, cette très grande différence de résultats entre notre étude et les études non francophones pourrait être liée à une divergence culturelle ou sémiologique de désignation de ces douleurs. Cependant, nous n'avions pas trouvé de différences en regardant les définitions médicales des termes français et anglais.

Enfin, pour l'anorexie, les méta-analyses (115–117) trouvaient des résultats allant de 12,9 % et 21,6 %. Si nous regardions les études Covidom ou Carignan, elles rapportaient respectivement 38,5 % et 29,8 %, ce qui est bien en deçà de nos 54,79 %. Nous avons donc un grand écart entre nos résultats, et ceux des autres études. Il pourrait être secondaire à un manque de puissance de nos travaux, ou à une différence de définition sémiologique.

b. Physiopathologie et pathogenèse générale

Depuis 2020, de nombreux travaux de recherche ont été réalisés afin de mieux comprendre la pathogenèse du SARS-CoV-2.

Comme nous l'avions déjà présenté dans le chapitre III. A. et B., le SARS-CoV-2 a une affinité pour le récepteur de l'ACE2. Plus précisément, c'est sa protéine Spike (cf. figure 1) qui est responsable de sa liaison avec le récepteur, permettant sa fusion avec la cellule hôte. Mais d'autres protéines jouent un rôle dans cette physiopathologie. C'est le cas de l'enzyme TMPRSS2, une protéase membranaire notamment actrice dans l'homéostasie du fer. Elle clive la protéine de pointe (S) du COVID-19, l'active et médie l'entrée du virus dans la cellule cible. La furine et la cathepsine L, des protéases intracellulaires, tiennent un rôle semblable, permettant au virus de pénétrer dans le cytoplasme cellulaire par voie endolysosomale (120).

En faisant cela, le SARS-CoV-2 complète son cycle viral. Mais, il induit également une réaction du système immunitaire inné et acquis, entraînant la production locale d'interférons et de chimiokines qui permettent le recrutement des cellules immunitaires (par exemple, les neutrophiles, les lymphocytes et les macrophages). Ce recrutement entraîne à nouveau un relargage local, puis général, de cytokines pro-inflammatoires pouvant être à l'origine des symptômes généraux de fièvre, asthénie, courbatures et anorexie. L'objectif de ce cycle inflammatoire est d'aboutir à l'apoptose et à la détersion des cellules infectées, ainsi qu'à l'élimination des particules virales.

Mais comment expliquer que le SARS-CoV-2 arrive à infecter des tissus pauvres en récepteurs ACE2, comme les tissus des voies respiratoires inférieures et supérieures ? Malgré un faible niveau d'expression de cette protéine membranaire, l'organe respiratoire est très souvent atteint lors d'une infection du COVID-19, et en est la première et principale cible.

Une étude post-mortem des patients atteints de COVID-19 (121) a démontré que l'expression de la protéine ACE2 était significativement plus élevée dans les tissus pulmonaires des patients atteints de formes sévères comparativement aux patients témoins. Parallèlement, le SARS-CoV-2 semble

capable d'induire une réponse immunitaire pathologique, avec une baisse des interférons γ (122), nécessaires à une réponse antivirale optimale, mais aussi à une production excessive d'interleukine-6 et de GM-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), responsable d'un recrutement excessif de monocytes depuis le compartiment sanguin, entraînant ainsi une escalade des mécanismes inflammatoires. De plus, le récepteur ACE2 aurait une fonction anti-inflammatoire au niveau pulmonaire. L'axe classique d'activation du système rénine angiotensine avec l'ACE/angiotensine II, convertissant l'angiotensine I (inactive) en angiotensine II (active), aurait un effet pro-inflammatoire (123) pouvant être à l'origine de lésions pulmonaires. Un déplacement vers l'axe ACE2/angiotensine 1 – 7 est donc supposé agir comme un mécanisme de contre-action protecteur (121).

Enfin, par son mécanisme de contamination cellulaire, le SARS-CoV-2 pourrait diminuer la biodisponibilité de l'ACE2, limitant ainsi la dégradation de l'angiotensine II qui entraînerait une inflammation, des lésions pulmonaires, un œdème tissulaire, ainsi qu'une augmentation compensatrice des taux d'ACE2 (123). D'autre part, des études in vitro ont découvert que ACE2 est un gène humain stimulé par certains interférons. L'inflammation secondaire à l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait donc induire sa régulation positive (124).

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que le SARS-CoV-2 serait capable d'induire une production cellulaire d'ACE2 via le système immunitaire, potentialisant ainsi son pouvoir infectieux et permettant la contamination de tissus ayant une faible expression de ce récepteur dans des conditions normales. Le SARS-CoV-2 serait également à l'origine d'une dérégulation immunitaire et d'un emballement de la cascade inflammatoire, aboutissant à un défaut d'élimination du virus, ainsi qu'à une inflammation prolongée et excessive génératrice de lésions tissulaires induite par

l'hôte. Cette hyperactivité globale du système immunitaire correspond au tableau clinique couramment appelé « orage cytokinique ».

2. Symptômes ORL

a. Nos résultats

De nombreux symptômes de la sphère ORL ont été recherchés dans notre étude, permettant une large analyse de ces atteintes.

Pour la rhinorrhée, les méta-analyses (115–117) montraient des résultats allant de 7 % à 8,2 %. Si nous regardons les résultats de l'étude de Carignan (119), ils présentaient un résultat de 44,8 %, ce qui est plus proche de nos 68,0 %. Si nous ne tenions compte que des rhinorrhées abondantes (49,3 %), nos chiffres devenaient comparables à ceux de Carignan. Dans notre cohorte, la rhinorrhée était majoritairement légère à la phase initiale (42,0 % contre 12,3 % pour la rhinorrhée abondante), mais ce rapport s'inversait au cours de la maladie avec 49,3 % des patients qui avait finalement présenté une rhinorrhée abondante durant l'épisode infectieux, contre 18,7 % qui ont uniquement présenté une rhinorrhée légère.

31,5 % des patients ont présenté une obstruction nasale. L'étude Carignan soulignait une prévalence proche de la nôtre avec 43,3 %, alors que les méta (116,117) mettaient en évidence une prévalence de 5,1 à 5,5 %.

Le mal de gorge était rapporté par 53,4 % des patients de notre étude. À titre comparatif, les méta-analyses (115–117) montraient des résultats allant de 12,1 % à 14,1 %. Guan trouvait un résultat de 13,9 %. Les résultats de Carignan étaient similaires à nos données avec 44,8 %. Parallèlement, seuls

5,12 % de nos patients avaient des adénopathies cervicales à l'examen clinique alors que Guan et coll. trouvait une prévalence de 0,2 %.

Pour l'anosmie, une des méta-analyses (116) montrait un résultat de 18,7 %. L'étude Covidom (72) et l'étude de Carignan mettaient respectivement en évidence des prévalences de 31,3 % et 51,5 %. Pour l'agueusie, les données étaient similaires, avec une des méta-analyses (116) qui signalaient un résultat de 17,4 %, l'étude Covidom 31,5 % et l'étude Carignan 63,4 %. Comparativement, nos résultats étaient de 36,1 % pour l'anosmie et de 39,7 % pour l'agueusie. Nos chiffres étaient donc similaires à ceux de Covidom.

Initialement, dans les premières études réalisées fin 2019 à début 2020, l'anosmie et l'agueusie n'étaient pas recherchées, car peu connues, limitant ainsi la confrontation des données dans cette période. La méta-analyse rapportait des résultats bien en deçà de nos données. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients avec une anosmie/agueusie semblaient moins à risque de complications, diminuant leur prévalence en milieu hospitalier (125). L'écart de nos résultats avec l'étude de Carignan quant à elle pourrait être dû à une autre raison : leurs données étaient basées sur une étude cas-témoins où les cas étaient sélectionnés à partir de patients avec un prélèvement nasal positif. Or, un prélèvement nasal positif montre une évolution active de la maladie dans la sphère ORL, là où d'autres patients ont des tableaux cliniques différents, avec par exemple des symptômes digestifs. Les patients avec un test nasal positif pourraient donc être plus susceptibles d'avoir une anosmie et une agueusie que les autres. Se baser uniquement sur le test nasal pour confirmer ou infirmer le diagnostic risquerait donc de sélectionner certaines formes de la maladie. Enfin, la grande disparité des prévalences pour l'anosmie/agueusie dans les différentes études pourrait être due à une différence de caractérisation du symptôme. Certaines ne tenant

compte que des abolitions du goût et de l'odorat, là où d'autres inclus également les troubles du goût et de l'odorat sans abolition complète.

b. Physiopathologie nasopharyngienne

Du fait de sa transmission par gouttelettes et aérosol, l'appareil respiratoire supérieur et la sphère ORL sont les premiers exposés et touchés par le SARS-CoV-2. Plus précisément, ce sont les cellules multiciliées du nasopharynx (54,56) ou de la trachée, exprimant les récepteurs à ACE2 et TMPRSS2 qui sont les premières cibles du virus (126). La réplication et l'excrétion virale dans les tissus nasaux semblent survenir plusieurs jours avant l'apparition des premiers signes cliniques (56), puis semblent rapidement et considérablement diminuer dans la semaine qui suit le début des symptômes (54,56,100).

Ces données sont cohérentes avec nos résultats : des patients étaient revenus positifs au COVID-19 avant le début de leurs symptômes, et les tests diagnostiques avaient tendance à se négativer si réalisés tardivement. La rhinorrhée et l'obstruction nasale étaient donc principalement dues à la réponse immunologique de l'hôte face au virus et non pas à sa réplication virale dans les tissus.

A contrario, il semblerait qu'il n'y ait que peu de récepteurs ACE2 au niveau de l'épithélium squameux de la cavité buccale ou de l'épithélium transitionnel du nasopharynx (54). Des tests salivaires diagnostiques du COVID-19 existent, mais il semblerait qu'il n'y ait aucune réplication du SARS-CoV-2 dans les tissus buccaux (54). La faible prévalence des adénopathies cervicales dans notre étude semble corroborer cette hypothèse, suggérant une faible activité infectieuse dans la sphère orale.

Mais comment expliquer la forte prévalence des douleurs pharyngées dans nos résultats ? Il faut remarquer qu'il existait une association significative entre le mal de gorge et la rhinorrhée dans

notre étude. Le mal de gorge serait donc probablement dû au jetage postérieur : les écoulements nasaux chargés en facteurs pro-inflammatoires entreraient en contact avec la muqueuse pharyngée, entraînant une réaction inflammatoire locale (127), provoquant la plainte du patient. Ces sécrétions pourraient également se mélanger à la salive, rendant possible la détection du COVID-19 par prélèvement salivaire (54).

La dys/anosmie est l'un des symptômes emblématiques du SARS-CoV-2. Située au niveau du plafond de la cavité nasale, la muqueuse olfactive est un épithélium pseudostratifié composé de cellules de soutien et de cellules neurosensorielles (cf. figure 20).

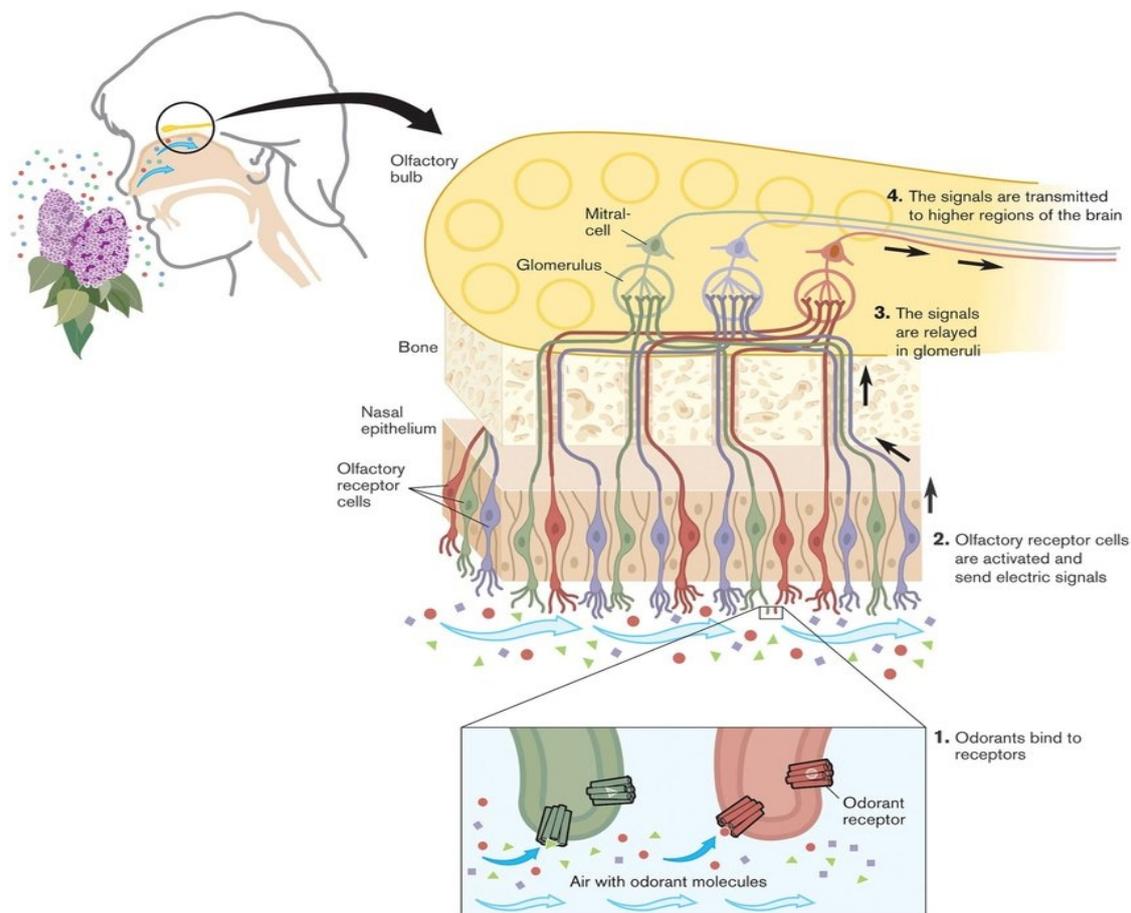


Figure 20 : Récepteurs olfactifs et organisation du système olfactif (186)

Ces dernières, aussi appelées cellules de Schultz, présentent vers la cavité nasale des récepteurs olfactifs stimulés par les composés aromatiques volatils. Les informations sont alors transmises à d'autres cellules neuronales, les cellules mitrales, situées au niveau du bulbe olfactif, qui

transmettent à leur tour les informations aux régions hautes du cerveau. L'odorat dépend ainsi du nerf olfactif (I) (128,129).

ACE2 et TMPRSS2 sont exprimés par les différents types de cellules de la muqueuse nasale (130). Les cellules de soutien semblent être la principale cible du COVID-19 au sein de l'épithélium olfactif, contrairement aux neurones sensoriels olfactifs et aux neurones du parenchyme du bulbe olfactif (131,132). L'anosmie serait donc secondaire à l'infection des cellules de soutien. Les neurones sensoriels olfactifs en seraient affectés sans être contaminés par le virus. Mais d'autres études ont démontré le contraire, notamment en prouvant la présence du virus dans les neurones du bulbe olfactif chez le modèle animal (133,134), ou dans les neurones sensoriels olfactifs humains. Cette infection semble associée à une inflammation locale qui pourrait persister de façon prolongée, entraînant une anosmie de plus de 30 jours (135).

Les données sur l'origine de l'anosmie sont donc contradictoires, rendant difficile de statuer sur une pathogenèse précise. Il est toutefois tout à fait concevable que l'anosmie soit secondaire à une atteinte de ces différentes structures olfactives. Une anosmie brève pourrait être liée à une atteinte des cellules de soutien, avec une régénération rapide de ces cellules après l'infection, là où une anosmie prolongée serait liée à une atteinte neuronale surajoutée, avec une régénération plus lente des cellules de Schultz ou du bulbe olfactif. Une autre possibilité serait que la muqueuse olfactive, détruite par l'infection, soit remplacée par un épithélium respiratoire sans récepteurs olfactifs. Ce dernier mécanisme peut être observé dans les troubles de l'odorat post-infectieux d'autres viroses (130).

Malgré ces divergences, ces études s'accordent sur un point : l'anosmie liée au SARS-CoV-2 a une origine organique et non pas mécanique. Notre étude semble corroborer cette dernière hypothèse,

car nous pouvions observer qu'il n'existait pas d'association significative entre la dys/anosmie, la dys/agueusie, l'obstruction nasale ou la rhinorrhée lors de la consultation initiale de notre étude. Cette association devenait significative pour le questionnaire synthèse. Cela pourrait suggérer que l'anosmie et l'agueusie n'étaient pas secondaires à l'obstruction nasale (130), mais qu'il existait simplement une succession de ces symptômes durant l'épisode viral.

Les troubles du goût sont également un symptôme marquant du SARS-CoV-2. La langue est un organe musculaire, recouvert d'un épithélium pavimenteux stratifié replié en papille à intervalle régulier (136). C'est au niveau de ces papilles que se trouvent les bourgeons gustatifs, une structure cellulaire composée de cellules de soutien et de cellules gustatives présynaptiques. Ces dernières détectent les composés sapides et transmettent l'information au cerveau via les nerfs crâniens (137). Les papilles des deux tiers antérieurs de la langue transmettent les stimulus gustatifs via le nerf facial (VII) et ceux du tiers postérieur via le nerf glossopharyngien (IX) (129,138). La langue est capable de percevoir 5 saveurs différentes : l'amer, le doux, l'acide, le salé et l'umami.

Mais une autre composante participe à la perception du goût : les saveurs. Les saveurs sont la perception des molécules odorantes et volatiles des aliments par l'organe olfactif, soit par voie classique nasale dite orthonasale, soit par voie buccale, dite rétronasale (137). Ainsi, même si le goût semble entièrement perçu par la langue, il est en fait en grande partie perçu par le nez (139). Le sens du goût est donc le résultat de la perception des saveurs, dépendant des nerfs facial (VII) et glossopharyngien (IX), mais également de la perception des saveurs dépendant du nerf olfactif (I).

Concernant l'ACE2 au niveau du système gustatif, des études ont montré son expression par les cellules épithéliales au niveau des papilles gustatives chez le modèle animal (140). Parallèlement, la présence d'ARN du SARS-CoV-2 au niveau de ces papilles a été révélée par RT-PCR chez des

patients infectés (140). Cette infection était associée à une inflammation grave qui pourrait limiter la régénération de ces tissus sensoriels. Ainsi, l'agueusie pourrait être le résultat d'une altération du renouvellement des papilles après la tempête cytokinique induite par le SARS-CoV-2, altérant leur capacité à sentir les goûts. Une atteinte neurologique est également avancée dans certaines études (141), mais elle ne semble pas prédominante vu la forte prévalence de ce symptôme et l'atteinte plutôt limitée du SARS-CoV-2 au niveau central (130).

Cependant, une dernière hypothèse pourrait expliquer la prédominance de l'agueusie chez les patients atteints de COVID-19 : une confusion de perception par les patients entre l'agueusie et l'anosmie. Une étude a montré qu'il n'y avait aucune association entre l'auto-évaluation du goût par les patients et les scores gustatifs. Les patients se plaignaient d'une agueusie alors qu'ils avaient un score gustatif normal. Parallèlement, le score olfactif semblait plus représentatif du ressenti du patient sur ses troubles du goût (141). Avec la suppression des saveurs, le patient percevrait une altération des parfums alimentaires qu'il identifierait comme un trouble du goût, et ce malgré une intégrité de la perception des saveurs. Cela expliquerait la forte prévalence de ce symptôme dans notre étude, ainsi que son association significative avec l'anosmie. Mais une atteinte directe de l'appareil gustatif ne peut pas être exclue.

L'atteinte gustative reste peu abordée dans la littérature. Des études complémentaires sur l'infection buccale du SARS-CoV-2 sont nécessaires pour mieux comprendre sa pathogenèse.

3. Symptômes oculaires

a. *Nos résultats*

7,8 % de nos patients ont rapporté la présence d'une conjonctivite durant leur virose. Ce taux s'élève à 9,8 % à l'examen clinique, montrant que les patients n'étaient pas toujours sensibles à ce

symptôme. Une des méta-analyses (116) montrait des résultats de 5,5 %. Guan (118) trouvait un résultat de 0,8 %. Les études Covidom (72) et Carignan (119) mettaient respectivement en évidence une prévalence de 7,6 % et 0,7 %.

Pour la sensation de flou visuel, une des méta-analyses (116) montrait un résultat de 1,2 %. L'étude Carignan rapportait une prévalence de 4,5 %. Ces données étaient bien en deçà de nos 12,3 %.

Pour les douleurs oculaires, une des méta-analyses (116) trouvait un résultat de 6,9 %, là où nous retrouvions dans notre étude 17,8 % pour les douleurs aux mouvements oculaires.

Les signes oculaires étaient décrits dans la littérature, mais restaient peu abordés. Nos résultats leur étaient régulièrement divergents, mais l'étaient de façon plus importante avec l'étude de Carignan. Cette différence significative pourrait être liée aux mêmes raisons que pour l'anosmie et l'agueusie : le test de confirmation diagnostique nasal a pu délaissier certaines formes cliniques en sous-estimant leur prévalence vraie, au profit d'autres symptômes.

b. Physiopathologie oculaire

Une proportion non négligeable de nos patients ont présenté des symptômes oculaires. La conjonctive est considérée comme une voie possible de transmission de la COVID-19 (53). ACE2 est exprimé dans l'épithélium conjonctival, rendant possible sa contamination par le virus, mais le récepteur semble très peu exprimé dans les autres structures de l'œil (142). Dans une méta-analyse, la protection oculaire avait fourni une protection significative contre la COVID-19, appuyant la thèse d'une transmission infectieuse possible par ce biais (143).

Une inflammation conjonctivale pourrait expliquer les symptômes de prurit oculaire et d'érythème conjonctival. Dans notre étude, nous avons observé une association significative entre la

conjonctivite, la sensation de flou visuel et le prurit oculaire. La sensation de flou visuel pourrait donc être due à un larmoiement secondaire à l'inflammation conjonctivale, plutôt qu'à une atteinte de l'œil même.

Pour les douleurs au mouvement des yeux, il pourrait s'agir d'une myosite des muscles oculaires, mais nous n'avions pas mis en évidence d'association entre les courbatures et ce symptôme.

4. Symptômes respiratoires et thoraciques

a. Nos résultats

La toux était l'un des symptômes le plus fréquemment présents dans notre étude, avec une prévalence à 75,3 %. Les méta-analyses (115–117) rapportaient des résultats allant de 53,6 % à 60,4 %. Guan (118) trouvait 67,8 %. Pour les études Covidom (72) et de Carignan (119), ce symptôme concernait respectivement 61,9 % et 72,4 % de leur cohorte. Ces résultats sont globalement similaires aux nôtres. Mais si nous étudions les résultats des toux grasses, nos données étaient en dessous des autres études, avec 12,3 % dans notre cohorte, 22,2 % à 24,0 % pour les méta-analyses (115–117), 33,7 % pour Guan et 29,8 % pour Carignan. Les patients des méta-analyses et de l'étude de Guan étant des patients hospitaliers, ils présentaient une forme péjorative de la maladie et étaient donc plus à risque d'avoir une pneumopathie avec des expectorations. L'écart avec l'étude de Carignan pourrait être secondaire à un manque de puissance de leur étude ou de la nôtre.

Nos résultats concernant la toux objectivée durant l'examen ne représentaient que 48,8 % des patients, et seulement 5,6 % pour la toux grasse. Ces écarts entre l'interrogatoire et les signes cliniques pourraient être dus à un défaut de saisie par les médecins, ou simplement, que la toux était parfois peu fréquente et donc non objectivée en consultation.

La sensation de dyspnée était retrouvée chez 53,9 % de notre cohorte. Elle était majoritairement légère à modérée (soit 36,1 %) et donc sans grande répercussion sur l'activité. Les méta-analyses (115–117) trouvaient des résultats allant de 19,8 % à 30,8 %. Guan rapportait un résultat de 18,7 %. Pour les études Covidom (72) et Carignan, il s'agissait de 49,3 % et 41,8 %. Nos chiffres étaient similaires aux études ambulatoires, et supérieures aux études hospitalières. Il est probable que les études hospitalières ne prenaient en compte que les dyspnées sévères à très sévères, expliquant cette divergence. Mais même en ne prenant que en compte nos résultats de dyspnée sévères à très sévères (17,8 % dans notre cohorte), nos données ne correspondaient toujours pas aux résultats des méta-analyses. Il est probable que leurs cohortes concentraient les cas les plus graves, leurs patients étaient donc susceptibles de présenter une dyspnée plus importante, expliquant la divergence de nos résultats.

Pour les douleurs thoraciques, les méta-analyses (116,117) montraient des résultats allant de 5,8 % à 11,5 %. Si nous regardions les résultats de l'étude Covidom ou de l'étude de Carignan, ils rapportaient respectivement 26,4 % et 26,1 %, ce qui est plus proche de nos 34,7 %. Concernant les sensations d'oppression thoracique, une des méta-analyses (116) trouvait une prévalence de 12,7 %. L'étude Covidom apportait comme résultat 27,2 %, ce qui reste en deçà de nos 48,4 %. Il pourrait exister une confusion entre les douleurs thoraciques et la sensation d'oppression thoracique, rendant les comparaisons difficiles entre les études.

Pour les palpitations/tachycardie, les méta-analyses (116,117) exposaient des résultats allant de 2,1 % à 7,7 %. Notre étude a trouvé un résultat de 3,6 %, ce qui est similaire aux données des autres études. Il faut cependant être prudent quant à ces résultats, car les palpitations n'étaient pas incluses de base dans notre étude et ont été rapportées par les médecins dans la section « remarques ».

Les méta-analyses (115–117) rapportaient également des cas d'hémoptysie de l'ordre de 1,6 % à 3,3 %, et de 0,9 % pour Guan. Cette donnée était manquante dans notre étude, et n'a pas été rapportée par les médecins.

b. Physiopathologie pulmonaire et bronchique

Si la muqueuse nasale est l'une des premières cibles du COVID-19 dans les formes bénignes, c'est le parenchyme pulmonaire qui est l'un des principaux organes impliqués dans les formes sévères. En passant les barrières physiques et immunologiques des voies respiratoires supérieures, le SARS-CoV-2 arrive à pénétrer profondément dans les poumons, infectant les cellules de l'arbre trachéobronchique et des alvéoles (126). Il existe une faible concentration des récepteurs ACE2 au niveau des poumons, mais comme nous l'avons précisé plus haut, le COVID-19 serait capable de sensibiliser ces tissus cibles à sa contamination.

Au niveau pulmonaire, ses cibles sont :

- les cellules ciliées de l'arbre bronchique (126), responsables de l'ascension et de l'évaluation des sécrétions bronchiques par clairance mucociliaire ;
- les cellules épithéliales alvéolaires de type 1, qui sont des cellules épithéliales qui assurent les échanges oxygène/dioxyde de carbone (120) ;
- les cellules épithéliales alvéolaires de type 2, qui sont des cellules épithéliales qui secrètent le surfatant.

Toutes ces cellules expriment ACE2, TMPRSS2, et furine (124,144,145).

La toux sèche est l'un des symptômes les plus représentés dans notre étude. L'inflammation bronchique résultant de l'infection en est probablement la cause. Son évolution en toux grasse est certainement secondaire à la perte de ciliation des cellules épithéliales bronchiques, perturbant ainsi la vidange de l'arbre bronchique et pouvant causer un encombrement des voies respiratoires. Ce

défaut de clairance des glaires pourrait également faciliter la dissémination du virus au niveau pulmonaire en diminuant son élimination (126). Nous avons observé une association forte entre les douleurs thoraciques, l'oppression thoracique, la dyspnée et la toux. Ces associations pourraient signifier une origine bronchique ou pulmonaire à la sensation de douleur/oppression thoracique, et non pas une origine cardiaque. Nous nous sommes posé la question d'une origine pariétale via les muscles thoraciques, mais il n'existait pas d'association significative entre eux et les courbatures, semblant donc réfuter cette hypothèse.

L'atteinte des cellules épithéliales alvéolaires pourrait être à l'origine d'un défaut d'échange gazeux entraînant une hypoxémie à l'origine de la sensation de dyspnée ressentie par le patient. La réserve respiratoire et les mécanismes compensatoires, comme l'hyperventilation, seraient en mesure de corriger cette hypoxémie. Cela expliquerait les saturations souvent normales dans notre étude et la légère élévation de la fréquence respiratoire (146). En cas de progression avancée de la maladie, ces systèmes compensatoires peuvent être dépassés, entraînant une hypoxémie persistante et mesurable. Dans les formes graves de la maladie, la progression de l'infection et l'emballement du système immunitaire pourraient entraîner des lésions graves des alvéoles et du parenchyme pulmonaire, pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (121,123,126,145–147).

5. **Symptômes digestifs**

a. Nos résultats

Pour les nausées, les méta-analyses (115–117) montraient des résultats allant de 6,7 % à 9,0 %. Guan (118) trouvait un résultat de 5 %. Pour les études Covidom (72) et Carignan (119), il s'agissait respectivement de 22,3 % et de 29,8 %. Ces derniers résultats étaient similaires à nos 26,0 %. Pour les vomissements, nous retrouvons 3,6 %, là où Carignan exposait 6,7 % et une des méta-analyses (116) 5,5 %.

Pour les douleurs abdominales, les méta-analyses (116,117) rapportaient des résultats allant de 3,7 % à 5,1 %. Les études de Guan, Covidom ou Carignan n'ont pas relevé cette donnée. Dans notre étude, nous avons trouvé que 34,2 % des patients avaient eu des douleurs abdominales, dont 21,5 % à type de crampes.

Pour les diarrhées, les méta-analyses (115–117) exposaient des résultats allant de 8,1 % à 11,7 %. Guan trouvait 3,8 %. Les études Covidom et Carignan rapportaient 36 % et 44,8 %, ce qui était supérieur à notre prévalence de 26,0 %. Mais si nous ajoutions les patients n'ayant eu qu'un épisode unique de diarrhée liquide (9,6 %), nous obtenions une prévalence de 35,6 % similaire à l'étude Covidom. Notre étude relèvait également la présence de selles molles chez 34,7 % de nos patients.

Les études hospitalières semblaient sous-représenter les signes cliniques digestifs, mais si nous prenions des études plus récentes, la prévalence hospitalière de ces signes digestifs devenait similaire à nos données (148,149).

b. Physiopathologie digestive

Les entérocytes intestinaux expriment des niveaux élevés d'ACE2, ce qui les rendent sensibles à une contamination par le COVID-19 (126). Plusieurs études ont prouvé l'expression d'ARN viral dans les selles (126,150), notamment par les cellules glandulaires gastriques, iléales, duodénales, jéjunales et colorectales, exprimant toutes la protéine ACE2 (124,151). Cette invasion cellulaire par le virus semble être à l'origine d'une inflammation gastro-intestinale provoquant une malabsorption et entraînant des troubles intestinaux à type de diarrhées et de douleur abdominale (152). Il y avait une forte association entre les douleurs/crampes abdominales et les diarrhées dans notre étude, laissant supposer que ces deux symptômes sont étroitement liés sans pour autant identifier une pathogenèse claire sur l'origine et la causalité de ces symptômes.

6. Symptômes neurologiques

a. Nos résultats

Pour les céphalées, les méta-analyses (115,116) montraient des résultats allant de 10,0 % à 12,1 %. Si nous regardions les résultats de Carignan (119), ils apportaient 64,9 %, ce qui était plus proche de nos données qui exposaient une prévalence à 79,0 %. Il semblerait que les céphalées sont plus fréquemment présentes chez les patients jeunes (153), et chez ceux ayant une forme peu grave de la maladie ne nécessitant pas d'oxygénothérapie (de l'ordre de 55 % des cas chez les patients ambulatoires, contre 10 % chez les patients hospitalisés) (146). Ces données expliquent la différence de résultats entre notre étude et les méta-analyses (pour rappel, souvent basées sur des études hospitalières). De plus, notre questionnaire a permis de préciser la localisation des céphalées qui étaient majoritairement frontales.

Pour les vertiges, les méta-analyses (116,117) décrivaient des résultats allant de 6,15 % et 7,2 %. Guan (118) trouvait un résultat de 13,6 %, là où Carignan rapportait 20,1 %. Ce dernier résultat se rapprochait de nos données qui montraient 31,1 %. Il est à noter que dans notre étude, nous parlions de vertiges et de sensation ébrieuse sans préciser leur aspect giratoire ou non, ce qui fragilise la précision sémiologique de cet item.

Pour la confusion, une des méta-analyses (116) montrait 6,4 %, tandis que notre étude ne recensait que 0,9 % de patients présentant un score de Glasgow inférieur à 15. Cela illustre surtout que les patients hospitaliers étaient plus gravement atteints que ceux en ambulatoire, avec une fréquence plus élevée de troubles de la conscience

Les troubles de la mémoire immédiate et de la concentration étaient présents chez 6,8 % de notre cohorte. Mais il s'agissait d'un item rapporté par les médecins, et n'était donc pas soumis à toute la cohorte. Sa prévalence était donc très probablement sous-estimée. Mais ce symptôme a été décrit et analysé dans plusieurs études (154,155).

Une étude prospective de Teresa C Liu et coll. a montré que 36,1 % des patients se plaignaient de déficits cognitifs dans les 4 premières semaines de l'infection par le SARS-CoV-2 (156). Une méta-analyse trouvait que 22 % des malades se plaignaient de troubles cognitifs 12 semaines ou plus après le diagnostic de COVID-19 (157). Ils décrivaient un brouillard cérébral, des troubles de la concentration et de l'attention, un ralentissement psychique, un manque de mots et des troubles de la mémoire immédiate avec oublis. Une autre méta-analyse faisait état d'une prévalence des troubles cognitifs de 19,7 % pouvant persister jusqu'à 12 mois après l'infection (158). Dans notre étude, il n'existait pas de différence de moyenne d'âge entre les patients ayant ce symptôme et les autres. Il n'y avait pas non plus d'association significative entre cette plainte et l'asthénie. Les troubles de la mémoire et de la concentration semblaient donc indépendants de l'âge et de l'asthénie.

Nous avons trouvé une hyperesthésie cutanée chez 12,3 % des patients. 10,0 % avaient rapporté un cuir chevelu douloureux. Il existait une association forte entre ces deux items, pouvant laisser penser qu'il s'agissait du même symptôme, mais localisé sur des zones cutanées différentes. Il existe très peu de données dans la littérature concernant l'hyperesthésie cutanée dans la COVID. Elles se limitent à des rapports de cas (159,160) ou de très petites cohortes (9 patients) (161).

Nous avons rapporté des rachialgies chez 38,4 % de nos patients, associées de façon significative avec les courbatures, laissant supposer qu'il s'agissait de douleurs musculaires du rachis et non pas de douleurs osseuses vertébrales.

Quelques cas de lombosciatiques, principalement de trajet L5 et S1, ont été trouvés. Leur association significative avec les lombalgies était en faveur de sciatalgies vraies d'origine nerveuse, mais leur association significative avec les courbatures rend probable une confusion avec des douleurs musculaires. L'interprétation clinique de ces items reste donc difficile.

Enfin, l'item épisode de faiblesse d'un membre était associé de façon significative aux courbatures et à l'asthénie, semblant plutôt exclure une origine centrale à ce symptôme.

b. Physiopathologie neurologique

Les mécanismes de lésion par le SARS-CoV-2 du système nerveux central et périphérique sont actuellement assez mal connus et peu documentés. Des cas d'encéphalopathie à COVID-19 ont été rapportés et des études ont montré la présence d'ARN de SARS-CoV-2 dans des échantillons de liquide céphalo-rachidien et du parenchyme cérébral, confirmant une atteinte possible du système nerveux par la COVID (162).

L'ACE2 est exprimée par les cellules gliales et les neurones présents au niveau de différentes structures cérébrales comme : le tronc cérébral, le cortex moteur, les ventricules cérébraux ; ainsi que la substance noire : comme les noyaux hypothalamiques, les amygdales, les hippocampes et les cortex frontaux (162). Le SARS-CoV-2 pourrait donc envahir ces tissus cérébraux par l'intermédiaire d'ACE2. Des auteurs évoquent d'autres voies possibles de contamination, notamment via la rupture de la barrière hématoencéphalique pendant la virémie ou de l'invasion des terminaisons nerveuses périphériques (161).

Une atteinte des structures qui gèrent la mémoire et l'attention, comme les noyaux hypothalamiques, les amygdales, les hippocampes et le cortex frontal, pourrait expliquer la présence des troubles de la concentration et de la mémoire immédiate dans notre étude. Il est intéressant de noter que l'expression de l'ACE2 est significativement diminuée dans les tissus cérébraux affectés par la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les modèles murins transgéniques de maladie d'Alzheimer surexprimant l'amyloïde, pouvant laisser supposer un rôle important de cette protéine membranaire dans les fonctions de la mémoire (163).

Le bulbe rachidien, le tronc cérébral et le pont cérébral semblent avoir le niveau d'expression d'ACE2 le plus élevé au niveau central (163). Une atteinte de ces structures pourrait être à l'origine d'une « hypoxémie silencieuse » aussi appelée « happy hypoxia » (164,165), se traduisant par une hypoxémie sans dyspnée ou signes de détresse respiratoire clinique. Une des hypothèses avancées serait qu'une atteinte de ces centres respiratoires médullaires centraux, induirait un défaut des mécanismes compensatoires respiratoires, aggravant l'hypoxémie tout en préservant l'état clinique du patient dans un premier temps (146).

Pour les céphalées, il pourrait s'agir d'une altération du rapport vasculaire ACE/ACE2 par la COVID-19 en faveur d'une hypertension artérielle pouvant entraîner des céphalées. Les céphalées pourraient également être secondaires au relargage des cytokines inflammatoires par le système immunitaire (162).

L'hyperesthésie, quant à elle, pourrait avoir une origine neurogène, notamment par l'action du virus sur les chaînes neuronales sensibles via ACE2 (160,161). La sensation de cuir chevelu douloureux n'est pas sans nous rappeler les douleurs rencontrées dans la maladie de Horton (166), pouvant

évoquer une origine vasculaire à ce symptôme. En l'absence de données précises sur le sujet, des études supplémentaires sont nécessaires pour étayer ces hypothèses.

7. Symptômes cutanés

a. Nos résultats

Dans notre étude, les éruptions cutanées objectivées par les médecins concernaient 3,7 % de notre cohorte. En comparaison, l'une des méta-analyses (116) trouvait une prévalence de 14 %. Les études Covidom (72) et de Carignan(119) rapportaient respectivement 9,8 % et 6 %. L'écart entre nos résultats et ceux des autres études s'explique par la fréquence de réévaluation clinique des patients, plus fréquente chez ces derniers. Dans la méta-analyse, la plupart des études incluses étaient des cohortes hospitalières où les patients étaient probablement réévalués chaque jour. Quant à Covidom et Carignan, ces études étaient basées sur des interrogatoires téléphoniques réguliers. A contrario, nous nous étions basés sur une observation objective des lésions par le médecin lors d'une consultation, qui était donc moins fréquente que dans les études que nous avons citées. Il est donc vraisemblable que nous soyons passés à côté d'éruptions cutanées fugaces, qui n'étaient plus présentes lors des consultations.

L'une des méta-analyses (116) a décrit les types de lésions cutanées présentées par leurs patients : des lésions de type livedo, urticarien, papulosquame, vésiculeux et pétéchial. Une étude de Victoria Birlutiu (167) rapportait des éruptions maculopapuleuses, érythémateuses disséminées ou localisées sur le tronc, scarlatiniformes, pétéchiales, érythémateuses de type polymorphe, urticariennes, papulovésiculaires, érythémateuses de type livedo réticulaire transitoire, ainsi que des lésions nécrotiques des membres supérieurs lors de contextes de coagulopathie de consommation. La caractérisation des lésions était donc très variée, mais semblait se recouper avec celles rapportées par les médecins de notre étude.

Les engelures étaient également un symptôme recherché dans la littérature (167,168), estimé à 24,5 % dans une des méta-analyses (116), sa prévalence était de 2,0 % dans l'étude Covidom, ce qui était semblable aux 0,93 % de notre étude.

Nous rapportons également la présence d'une xérose cutanée globale chez 9,6 % de nos patients, mais nous n'avons pas trouvé d'étude comparative pour cet item.

b. Physiopathologie cutanée

Les lésions cutanées de la COVID-19 sont un sujet de la recherche clinique peu exploité. Il existe tout de même quelques études intéressantes.

Tout d'abord, il semblerait que les cellules cutanées expriment très peu ACE2 (169), laissant suggérer qu'elles ne sont pas la cible privilégiée du virus.

Des biopsies cutanées, réalisées sur les lésions, montrent qu'elles sont plutôt secondaires à des infiltrats par des cellules immunitaires des tissus périvasculaires ou du derme (167,168). Le système artériel étant riche en ACE2, une origine vasculaire à ces lésions semble tout à fait probable.

Il semblerait donc que les lésions cutanées dans la COVID-19 soient liées à des mécanismes para-infectieux, vasculaires ou microvasculaires, plutôt qu'à une action directe sur ces tissus.

Concernant la xérose cutanée, nous n'avons pas trouvé de données dans la littérature. Elle pourrait être secondaire à la fièvre ou au syndrome inflammatoire dû au virus.

8. Les traitements prescrits en ambulatoire

En 2020, une étude du professeur Raoult sur le traitement du COVID-19 par hydroxychloroquine a suscité un vif engouement médiatique et divisé la communauté médicale. Pourtant dans notre étude, seul un patient a bénéficié de la prescription de cette molécule, laissant penser que les médecins généralistes sont restés prudents quant aux conclusions soutenues par ce professeur. Depuis, plusieurs travaux ont démontré que ce traitement n'apportait aucun bénéfice dans le traitement de la COVID, voire même qu'il était associé à une surmortalité (170).

Un autre traitement a également fait débat au début de l'épidémie : l'azithromycine. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des macrolides, qui a également des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs au niveau des bronchioles pulmonaires (171,172). On supposait qu'il pourrait avoir un effet bénéfique immunomodulateur dans l'emballement inflammatoire des formes graves de COVID-19. L'azithromycine était l'antibiotique le plus fréquemment prescrit par les médecins généralistes dans notre étude. Cependant, il semblerait que nos médecins réservaient l'antibiothérapie pour les formes les plus bruyantes de la maladie, avec notamment une toux grasse ou une auscultation pulmonaire perturbée. Nous pouvons supposer que les médecins cherchaient à traiter une surinfection bactérienne. Ils n'ont donc pas prescrit d'azithromycine de manière importante ou systématique, mais ont néanmoins préféré cette molécule quand l'utilisation d'un antibiotique leur semblait nécessaire. Les données actuelles ont montré que son utilisation systématique n'était pas recommandée, qu'elle n'apportait pas de bénéfice significatif et qu'elle risquerait plutôt d'induire une antibiorésistance (173,174).

Enfin, un traitement qui a été souvent prescrit dans notre étude était les antiagrégants plaquettaires, et plus spécifiquement l'acide acétylsalicylique. Nous supposons qu'il a été prescrit pour son effet protecteur cardiaque et vasculaire, notamment devant les tableaux d'engelures cliniques et de

douleurs thoraciques rapportés par certains patients. Plusieurs méta-analyses ont révélé que l'utilisation de l'acide acétylsalicylique était associée à une réduction de la mortalité chez les patients atteints de COVID-19, sans augmentation du risque hémorragique (174,175).

La majorité des autres thérapeutiques semblaient avoir été prescrites à visée symptomatique.

E. Objectif secondaire

1. Facteur de risque d'hospitalisation

a. Caractéristiques physiques, antécédents et traitements de fond

L'âge est un des facteurs de risque clairement identifié dans la littérature (176,177). Nos données ont montré que les patients hospitalisés avaient une moyenne d'âge nettement supérieure, et de façon significative, par rapport au reste de notre échantillon. Ce sur-risque a été confirmé par d'autres études et semble être exponentiellement lié à l'âge. Les personnes âgées de plus de 80 ans présenteraient un risque de complications et de décès 20 fois supérieur à celui des personnes âgées de 50 à 59 ans (72,126). Cela pourrait être dû à une meilleure immunité innée chez le sujet jeune, ou à des anomalies liées à l'âge dans la fonction des lymphocytes T et B (72).

Le sexe masculin est également un facteur de risque identifié au début de l'épidémie, qui s'est confirmé grâce à d'autres travaux (176,177) et a également été mis en évidence dans notre étude. Une méta-analyse a montré que le sexe féminin est tout aussi sensible à une contamination par la COVID-19, mais le patient de sexe masculin semble être 2,8 fois plus à risque de nécessiter une prise en charge en unité de soins intensifs, et 1,4 fois plus à risque de décéder (178). Des différences

liées au sexe du système immunitaire inné et adaptatif, ou hormonal, pourrait expliquer cette différence.

Les maladies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, mais aussi la dyslipidémie et une hémopathie maligne, étaient associées à un risque d'hospitalisation dans notre étude. Ces résultats ont été observés dans d'autres travaux qui évoquaient également comme facteur de risque le diabète sucré, les troubles du rythme, l'asthme, les troubles hépatiques, l'insuffisance rénale, les accidents vasculaires cérébraux/démence, les maladies auto-immunes et d'autres affections immunosuppressives (72,126,176,177).

A contrario, l'IMC ne semble pas associé à un sur-risque d'hospitalisation dans notre études. Des travaux ont confirmé cette tendance, montrant que l'obésité seule n'augmentait pas le taux de complications cliniques après une infection à la COVID (179). Il semblerait que ce risque accru soit plutôt attribué aux complications de l'obésité sévère comme l'hypertension et le diabète (177).

De même, le tabagisme n'était pas associé à un sur-risque d'hospitalisation dans notre analyse, et était même parfois présenté comme légèrement protecteur dans certaines cohortes (72,177). Mais les affections induites par le tabac, comme la BPCO et plus généralement les pathologies respiratoires, sont quant à elles associées à un sur-risque de complications (126,176).

L'association entre les traitements de fond, notamment des ARA2, et le risque d'hospitalisation pourrait être liée à un biais de confusion, car les patients hospitalisés présentaient souvent de multiples antécédents, et plusieurs traitements de fond. Une méta-analyse semble d'ailleurs réfuter nos résultats, en démontrant que les IEC et ARA2 n'étaient pas un facteur de risque de complications de l'infection à SRAS-CoV-2 (180).

b. Symptômes, caractéristiques cliniques et traitements prescrits

Dans notre étude, les patients hospitalisés étaient plus susceptibles de présenter une dyspnée, des vomissements, des diarrhées liquides, une conjonctivite et une auscultation pulmonaire perturbée que le reste de la cohorte. Ils avaient également une tension artérielle systolique, diastolique et une fréquence respiratoire plus haute ainsi qu'une saturation en oxygène au doigt plus basse que les patients non hospitalisés. L'augmentation de la tension artérielle pourrait être secondaire à une activité du virus dans le système circulatoire sanguin. Le récepteur ACE2 se trouve en grande quantité au niveau des cellules endothéliales vasculaires. Un déséquilibre par le virus de la balance ACE/ACE2 en faveur de l'angiotensine II pourrait induire une hypertension artérielle.

Concernant la dyspnée et les diarrhées, elles ont été trouvées comme un facteur de risque dans d'autres études (72,153,176).

A contrario, nos patients hospitalisés étaient moins susceptibles de présenter des céphalées, ce qui a été confirmé dans d'autres travaux (153).

La toux grasse, qui était associée à la prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes et à une auscultation pulmonaire perturbée au cours du suivi, n'était pas associée à l'hospitalisation, contrairement à d'autres études (176).

Enfin, les associations significatives entre le critère de jugement secondaire versus l'antibiothérapie, la corticothérapie ou l'oxygénothérapie étaient très probablement fortuites. Ces thérapeutiques étaient initiées chez les patients les plus graves et donc plus à risque d'hospitalisation.

c. Synthèse des facteurs de risque

En conclusion, les patients à risque d'hospitalisation et de décès étaient les patients âgés, masculins, avec des pathologies cardiovasculaires et plus globalement avec de multiples pathologies chroniques. L'obésité modérée et le tabagisme ne semblaient pas être des facteurs de risque.

Les patients hospitalisés étaient plus susceptibles de présenter une dyspnée, des vomissements, des diarrhées, une auscultation pulmonaire perturbée, une tension artérielle systolique et diastolique haute, une fréquence respiratoire haute et une saturation en oxygène au doigt basse.

Cependant, il faut être très prudent quant à ces analyses, car il est clair que notre étude manque de puissance pour présenter des résultats fiables sur les facteurs de risque de complications du COVID-19.

2. Différence entre les vagues

Durant toute la durée de notre étude, les vagues épidémiques et les variants du SARS-CoV-2 se sont succédé (181), avec parfois des présentations cliniques différentes. La circulation des différents variants a été suivie et répertoriée sur le site « Santé Publique France » à partir des données de la SIDEP (Système d'Information de Dépistage) et du consortium EMERGEN (Consortium pour la surveillance et la recherche sur les infections à pathogènes EMERgents via la GENomique microbienne) (182), sous la direction de Santé Publique France et de l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida) (183).

Selon ces données :

– Du début de l'épidémie en 2020 jusqu'au 14 février 2021, le variant prédominant était la souche dite originelle ;

- Du 15 février 2021 au 27 juin 2021, c'est le variant Alpha qui était majoritaire ;
- Du 28 juin 2021 au 20 décembre 2021, c'est Delta qui devint le variant dominant ;
- Et après le 21 décembre 2021, c'est Omicron qui était le variant principalement circulant ;

Les autres variants du COVID-19, comme le variant Bêta et Gamma, n'ont jamais été présents de façon majoritaire sur le territoire français.

Lors de l'exploitation des données, nous avons réalisé des sous-groupes en classant les individus selon les vagues épidémiques, car le type de variant n'était généralement pas connu. Néanmoins, en croisant nos données avec ceux de la SIDEP, nous pouvons supposer le type de variant des patients en fonction de leur date d'inclusion dans notre étude.

Ainsi, notre groupe 1^{er} vague correspondait au variant dit « souche originelle ». Il s'agit de notre sous-groupe le plus important, mais également celui où la prévalence des tests COVID et des confirmations diagnostiques étaient la plus faible, la faute aux pénuries et à la limitation de réalisations des tests en milieu libéral. C'était dans ce groupe que la prévalence des symptômes oculaires et digestifs était la plus forte, mais cela pourrait être dû à l'inclusion de patients non-COVID.

Le groupe 2^e et 3^e vague correspondait à un groupe mixte avec la fin de l'épidémie de souche originelle et l'épidémie de la souche Alpha. C'était dans ce groupe que la prévalence de l'anosmie et de l'agueusie étaient la plus importante. Cela pourrait être dû au fait que nous avons été plus spécifiques sur l'inclusion des patients atteints de SARS-CoV-2.

Le groupe 5^e vague correspondait également à un groupe mixte, composé du variant Delta et Omicron. Il s'agissait du sous-groupe le plus petit. C'était dans ce sous-groupe que les symptômes

généraux de type fièvre, asthénie, courbatures et anorexie, ainsi que la proportion de confirmations diagnostiques, y étaient les plus fréquents. Il s'agissait également du sous-groupe où les signes oculaires et digestifs y étaient les plus rares. Enfin, c'est dans ce sous-groupe que la prévalence de l'anosmie et l'agueusie y étaient la plus faible, semblant corroborer la thèse que leur prévalence a diminué avec le temps et les variants successifs (184,185).

Ces variations de symptômes entre les vagues pourraient être liées à des spécificités cliniques des variants du SARS-CoV-2, à une meilleure sélection de patients atteints du COVID dans notre étude, ou au contraire à l'exclusion de certaines formes cliniques, en raison de l'inclusion majoritaire de patients présentant un test diagnostique nasal positif.

F. Synthèse

Notre étude est une bonne illustration de la population adulte française en termes de sexe, poids et habitudes de vie, mais souffre d'une sous-représentation des personnes de plus de 65 ans et des pathologies chroniques. Il existe bien entendu divers biais, mais ils sont bien identifiés et ne mettent pas en danger la fiabilité de nos résultats. Le principal défaut de notre étude est son manque d'inclusivité : nos travaux ne se focalisent que sur les patients symptomatiques vus en consultation de médecine libérale. Elle exclut les cas graves directement adressés à hôpital, ainsi que les cas asymptomatiques ou paucisymptomatiques ne nécessitant pas de consultation. Elle souffre également d'un manque de puissance, visible par l'absence de décès.

53 % de notre cohorte a bénéficié d'une confirmation diagnostique de COVID-19. Ce taux est dans la moyenne haute des études similaires, y compris en milieu hospitalier. Nos travaux ont démontré

la présence de tests COVID positifs chez des patients asymptomatiques, corroborée par d'autres études.

Concernant l'objectif principal de notre travail sur la prévalence des symptômes, nos résultats étaient en totale cohérence avec les études similaires, mais étaient souvent en désaccord avec les cohortes hospitalières. Cela reflète bien la différence de population et de tableaux cliniques entre les milieux libéral et hospitalier.

Nous avons couvert les signes cliniques connus, comme :

- Les symptômes généraux avec 44 % de fièvre, 93 % d'asthénie, 55 % d'anorexie et 70 % de courbatures dans notre cohorte ;
- Les signes ORL avec 68 % de rhinorrhée, 53 % de mal de gorge, 36 % d'anosmie, 39 % d'agueusie ;
- Les signes respiratoires avec 75 % de toux dont 12 % de toux grasses, 54 % de dyspnée et 12 % d'auscultation pulmonaire perturbée ;
- Les signes digestifs avec 26 % de nausée, 34 % de douleurs abdominales dont 21 % à type de crampes, 36 % de diarrhées, 4 % de vomissements ;
- Les signes neurologiques avec 79 % de céphalées et 31 % de vertiges/sensation ébrieuse.

Néanmoins, nous avons également recherché d'autres symptômes beaucoup moins décrits et pourtant significativement présents dans nos résultats, comme :

- Les symptômes oculaires avec 17 % de prurit oculaire, 10 % de conjonctivite clinique, 17 % de douleurs aux mouvements oculaires et 12 % de sensation de flou visuel ;
- Les symptômes cutanés avec 10 % de xérose cutanée et 4 % d'éruptions cutanées diverses ;

– Les symptômes sensitifs et nociceptifs avec 12 % d’hyperesthésie cutanée et 10 % de cuir chevelu douloureux.

Certains symptômes ont même été rapportés par les médecins eux-mêmes dans la section « Remarque », comme les troubles de la mémoire immédiate et de la concentration.

Nos données concordent avec les recherches physiopathologiques récentes du SARS-CoV-2, ajoutant du poids à nos résultats.

Concernant les objectifs secondaires, les patients à risque d’hospitalisation étaient les personnes âgées de plus de 55 ans, de sexe masculin, et ceux atteints de maladies cardio-vasculaires. L’analyse multivariée a pointé une forte association entre un âge de plus de 55 ans et l’hospitalisation. Les signes cliniques associés à une hospitalisation étaient la dyspnée, la présence d’une conjonctivite à l’examen clinique, des diarrhées, une auscultation pulmonaire perturbée, une saturation plus basse, ainsi qu’une tension artérielle systolique et diastolique significativement plus haute que le reste de la population. L’analyse multivariée a démontré une forte association entre une auscultation pulmonaire perturbée et l’hospitalisation. Ces données semblent en accord avec la littérature, mais manquent de puissance pour être fiables.

VII. Conclusion

L'épidémie mondiale de SARS-CoV-2 a été un événement marquant de ces dernières années. Au niveau mondial, elle a été à l'origine d'importantes pertes humaines, ainsi que d'une désorganisation sociétale et économique conséquente.

C'est au début de l'épidémie, alors que le COVID-19 était encore mal connu, que nous avons débuté notre étude. Son objectif était de répertorier et de calculer la prévalence des symptômes chez les patients symptomatiques de la COVID en milieu libéral. Secondairement, nous voulions également étudier les facteurs des risques d'hospitalisation et de décès pour cette maladie, et observer si nous trouvions des signes cliniques annonciateurs d'hospitalisation.

Notre étude était basée sur des questionnaires que les médecins complétaient durant les consultations avec les patients suspectés de SARS-CoV-2. Les questionnaires nous étaient retournés à la fin du suivi afin d'être analysés.

Notre travail a permis une représentation relativement fiable de la population adulte ambulatoire symptomatique de la SARS-CoV-2. Plusieurs biais ont été identifiés, comme le manque de puissance, la sous-représentation des personnes de plus de 65 ans ou ayant des pathologies chroniques, sans pour autant qu'ils compromettent nos résultats.

Nous avons montré que ce sont les symptômes généraux (asthénie, courbatures, anorexie, fièvre), respiratoires (toux et dyspnée), ORL (rhinorrhée, maux de gorge, anosmie et agueusie), digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, nausées) et neurologiques (céphalées, vertiges) qui sont les plus fréquemment présents chez les patients atteints par la COVID-19. Mais il existe également une

prévalence non négligeable des symptômes oculaires (prurit oculaire, conjonctivite, douleurs aux mouvements oculaires), cutanés (xérose cutanée et éruptions cutanées diverses) et sensitifs (hyperesthésie cutanée et cuir chevelu douloureux) chez ces mêmes patients. Ainsi, nous jouissons d'une diversité de données cliniques peu retrouvée dans la littérature pour une même étude.

Les facteurs et symptômes associés à une hospitalisation étaient l'âge de plus de 55 ans, le sexe masculin, les maladies cardio-vasculaires, ainsi que la présence d'une dyspnée, de diarrhées, d'une auscultation pulmonaire perturbée et d'une tension artérielle haute.

Notre étude confirme la difficulté de spécifier une nouvelle pathologie. En partant d'un syndrome, il faut réussir à définir une maladie de façon précise. La confirmation diagnostique est un élément central de ce processus, avec un risque d'inclure des symptômes ne relevant pas réellement de la maladie si trop permissive, mais d'exclure certaines formes cliniques si trop sévère. Dans les deux cas, cela entraîne une méconnaissance la maladie.

Nous avons montré que le sens clinique des médecins généralistes a permis de bien incriminer les symptômes variés du SARS-CoV-2, sans pour autant s'exempter d'une démonstration statistique, ainsi que de travaux de recherche vastes et multiples.

Les études hospitalières prédominent dans le milieu de la recherche clinique, mais nos résultats leur étaient très souvent divergents, ce qui n'était pas le cas avec les études ambulatoires. Cela exprime bien les limites de la transposition des résultats hospitaliers au milieu libéral, qui représente pourtant la très grande majorité de la population. Les études ambulatoires apparaissent donc indispensables dans le milieu de la recherche médicale afin de mieux comprendre et préciser une affection.

Finalement, notre étude révèle qu'il est tout à fait possible d'inclure les médecins généralistes dans un travail de recherche multicentrique. Cela pourrait même être optimisé avec plus de moyens ou avec des outils plus ergonomiques.

Il serait intéressant d'utiliser notre questionnaire en milieu hospitalier, afin de mieux préciser les formes cliniques graves et de les comparer à nos résultats. Notre questionnaire pourrait également être utilisé afin de préciser la chronologie d'apparition et de résolution des symptômes chez le patient atteint de COVID-19. Enfin, il serait pertinent de rechercher la prévalence des symptômes chez les patients suspectés de SARS-CoV-2 en fonction du type de prélèvement diagnostique réalisé. Cela permettrait de confirmer que les tests ont tendance à ne sélectionner que certaines formes cliniques, remettant en cause le gold standard diagnostique actuel qu'est le test RT-PCR nasal.

VU

Strasbourg, le.....19-05-2025.....

Le président du jury de thèse

Professeur Yves HANSMANN

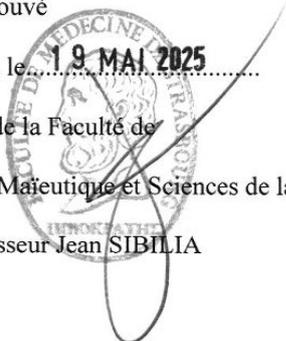


VU et approuvé

Strasbourg, le.....19 MAI 2025.....

Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



Annexes

1. Questionnaire Initial



RECIF-MG
RECIF-ALSACE
COVIDÉ STUDY
Investigateurs : Dr Louise FLUHR-IZRI, Nicolas OBRECHT
questionnairecovide@gmail.com



Date : _____
Pays : _____ Région : _____
Identifiant médecin : (0/3) _____ N° patient : (2/3) _____

Une feuille « Annexe 2 : Identification du patient » est à remplir dans le même temps et doit être conservée au cabinet du médecin généraliste.

Questionnaire Initial (4)

Contage : (cochez une ou plusieurs réponses)

- contact prolongé il y ajours avec une personne testée positive au Covid-19
- contage familial probable au Covid-19
- contage probable sur le lieu de travail
- le patient fait partie du personnel soignant (médecin hospitalier, médecin libéral, infirmier, AS, secrétaire médicale, étudiant,...) ayant un contact journalier avec des personnes testées positives au Covid-19 ou suspectées de l'être.
- pas de contage connu

Interrogatoire : (5/5*) symptômes présents ou apparus (y compris transitoirement) depuis le début de la maladie

Date de naissance : Code postal :
Patient vivant dans un établissement (IME, EHPAD ...): oui non
Sexe : M F Si femme enceinte :mois de grossesse
Taille : _____ cm Poids : _____ kg
Patient allergique au pollen : oui non
Tabac : actif :paquets/année sévère :paquets/année non
Alcool chronique : oui,verre(s)/jour non
Patient vu auème jour du début des symptômes
Prise d'AINS en auto-médication par le patient : oui non

1/4

Fièvre : Intermittente, pic de fièvre à °C, le/...../.....
 Continue, pic de fièvre à °C non

Asthénie : oui non Anorexie : oui non
Courbatures : oui non Mal de gorge : oui non

Rhinorrhée : abondante légère non
Obstruction nasale : oui non

Dys/anosmie : oui non Dys/agueusie : oui non
Toux : Séche, depuis jours Grasse, depuis jours
 à type de quinte de toux non

Dyspnée oui non si oui, échelle NYHA : I II III IV

Prurit oculaire : oui non Conjonctivite : oui non

Douleurs aux mouvements oculaires : oui non

Sensation de flou visuel : oui non

Nausées : oui non Vomissements : oui non

Douleurs abdominales : oui non dont crampes : oui non

Diarrhées liquides : oui non un épisode unique non

Selles molles : oui non un épisode unique non

Douleur cage thoracique : oui non

Oppression thoracique : oui non

Oralgies : Unilatérale Bilatérale non

Xérose cutanée globale : oui non

Hypersensibilité cutanée : oui non Cuir chevelu douloureux : oui non

Céphalées : Diffuses Frontales Occipitales Autres non

Vertiges : oui non

Rachialgies : Cervicalgies Dorsalgies Lombalgies non

Lombo-sciatique : L3 L4 L5 S1 mal définie non

Épisode de faiblesse d'un membre : oui non

Remarques :

2/4

Examen clinique :⁽⁶⁾ Consultation physique Téléconsultation

Température : °C avec prise de Paracétamol il y a moins de 6h : oui non
 TA :/..... mmHg FC : bpm
 Échelle de Glasgow :

Fréquence respiratoire : respirations par min SpO2 au repos : %

Conjonctivite : Unilatérale Bilatérale Légère non
 Adénopathies cervicales : oui non

Douleur à la pression sinusale :

Maxillaire Unilatérale Bilatérale non
 Frontale Unilatérale Bilatérale non
 Si otalgie(s), Oite : Unilatérale Bilatérale non

Toux durant la consultation : Sèche Grasse absente

Présence à l'auscultation pulmonaire : Auscultation normale/habituelle

Foyer(s) de Crépitations : Unilatéral(s) Bilatéral(s) Ronchis
 Sibilants Diminution du murmure vésiculaire Silence auscultatoire

Éruptions cutanées : oui non Acrosyndromes : oui non
 Érythème noueux : oui non

Remarques :

Traitement(s) prescrit(s) :

Antibiotique : Nom :
 Paracétamol Dosage : Durée : jours
 Autres :

Devant tout tableau d'infection, la prescription d'AINS ou de corticoïde **ABSOLUMENT**

CONTRE INDIQUÉ.

Hospitalisation :

Patient adressé aux urgences suite à la consultation : oui non

Antécédents du patient :⁽⁷⁾ oui non

Diabète type 1 (insulinodépendant) Diabète type 2 (non insulinodépendant)
 BPCO Asthme Mucoviscidose
 SAOS : appareillé par PPC non appareillé par PPC
 HTA AVC
 Coronaropathie Chirurgie cardiaque :
 Insuffisance cardiaque stade NYHA : I II III IV non connu
 Insuffisance rénale chronique : DFG mL/min/1,73 m²
 Cirrhose : stade A stade B stade C non connu

Cancer : évolutif rémission partielle avec métastase(s) rémission complète
 Hémapathie maligne : évolutive rémission partielle rémission complète
 Chimiothérapie en cours ancienne, dernière dose le
 Radiothérapie en cours ancienne, dernière dose le

VIH : PCR négative PCR positive stade SIDA compte CD4 :
 Greffe d'organe solide Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 Biothérapie, nom et dosage :
 Corticothérapie, nom et dosage :
 Immunodépression innée :
 Maladie auto-immune (lupus, Crohn, Horton ...):

Autre :

Traitement habituel du patient :⁽⁸⁾ oui non

(peut être joint au questionnaire sur papier libre)

Pour toutes remarques ou questions relatives à ce questionnaire, vous pouvez contacter l'adresse mail à questionnairecovid19@gmail.com ou rejoignez-nous sur le groupe Facebook « RECH-MG Etude Covid »
 Dr Louise FLUHR-ZRI e-mail : fluhrlouise@gmail.com
 Nicolas OBRECHT, Interne MG e-mail : nicolas.obrecht.strasbourg@gmail.com

2. Questionnaire de Résultats et de Réévaluation



RECIF-MG
RECIF-ALSACE
ETUDE COVIDÉ
 Investigateurs : Dr Louise FLUHR-IZRI, Nicolas OBRECHT
 questionnairecovidé@gmail.com



Date : _____
 Pays : _____ Région : _____
 Identifiant médecin : (1)(3) N° patient : (2)(3)

Questionnaire de Résultats et de Réévaluation⁽⁹⁾

Interrogatoire : (5)(5⁷) *symptômes persistants ou apparus (y compris transitoirement) depuis la dernière consultation*
 Patient vu auème jour du début des symptômes

- Prise d'AINS en auto-médication par le patient : oui non
 Fièvre : Intermittente, pic de fièvre à °C, le/...../.....
 Continue, pic de fièvre à °C non
- Asthénie : oui non Anorexie : oui non
 Courbatures : oui non Mal de gorge : oui non
- Rhinorrhée : abondante légère non
 Obstruction nasale : oui non
 Dys/anosmie : oui non Dys/agueusie : oui non
 Toux : Sèche, depuis jours Grasse, depuis jours
 à type de quinte de toux non
- Dyspnée oui non si oui, échelle NYHA : I II III IV
- Prurit oculaire : oui non
 Conjonctivite : oui non
 Douleurs aux mouvements oculaires : oui non
 Sensation de flou visuel : oui non

1/4

- Nausées : oui non Vomissements : oui non
 Douleurs abdominales : oui non dont crampes : oui non
 Diarrhées liquides : oui non un épisode unique non
 Selles molles : oui non un épisode unique non
- Douleur cage thoracique : oui non
 Oppression thoracique : oui non
 Oalgies : Unilatérale Bilatérale non
- Xérose cutanée globale : oui non
 Hyperesthésie cutanée : oui non
 Cuir chevelu douloureux : oui non
 Céphalées : Diffuses Frontales Occipitales Autres non
 Vertiges : oui non
- Rachialgies : Cervicalgies Dorsalgies Lombalgies non
- Lombo-sciatique : L3 L4 L5 S1 mal définie non
 Épisode de faiblesse d'un membre : oui non

Remarques :

Examen clinique : (6) Consultation physique Téléconsultation

- Température : °C avec prise de Paracétamol Il y a moins de 6h : oui non
 TA :/..... mmHg FC : bpm
 Échelle de Glasgow :
- Fréquence respiratoire : respirations par min SpO2 au repos : %
- Conjonctivite : Unilatérale Bilatérale Légère non
 Adénopathies cervicales : oui non

2/4

Douleur à la pression sinusale :

Maxillaire : Unilatérale Bilatérale non
 Frontale : Unilatérale Bilatérale non
 Si otalgie(s), Otite : Unilatérale Bilatérale non

Toux durant la consultation : Sèche Grasse absente

Présence à l'auscultation pulmonaire : Auscultation normale/habituelle

Foyer(s) de Crépitations : Unilatéral(s) Bilatéral(s) Ronchis

Sibilants Diminution du murmure vésiculaire Silence auscultatoire

Éruptions cutanées : oui non Acrosyndromes : oui non

Érythème noueux : oui non

Remarques :

Traitement(s) prescrit(s) :

Antibiotique : Nom : Durée : jours
 Paracétamol Dosage :
 Autres :

Devant tout tableau d'infection, la prescription d'AINS ou de corticoïde

ABSOLUMENT CONTRE INDIQUÉ.

Hospitalisation :

Patient adressé aux urgences suite à la consultation : oui non

Admission du patient en service hospitalier : oui non

Intubation et Ventilation mécanique du patient : oui non

Si comme :

Entré d'hospitalisation en service conventionnel le :

Admission en réanimation le :

Sortie de réanimation le :

Sortie d'hospitalisation le :

Traitement(s) médicamenteux initié(s) à l'hôpital :

Résultat virologique, fait le .../.../..... :

Prélèvement revenu positif :

Covid-19 : Prélèvement positif Prélèvement négatif non fait
 Diagnostic confirmé par imagerie

Grippe : Prélèvement positif Prélèvement négatif non fait

Examen complémentaire :

Biologie du .../.../.....(écrire ci-dessous ou joindre les résultats) :⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾

NFS : Leucocytes :G/l PNN :G/l

Lymphocytes :G/l Plaquettes :G/l

Ionogramme : Na+ : mmol/l K+ : mmol/l

CRP : mg/l ProCalcitonine : ng/ml

CPK : UI/l

Remarques :

Imagerie du .../.../..... (écrire ci-dessous ou joindre le contre-rendu) :⁽⁹⁾

Survie :

Patient vivant et considéré comme guéri⁽¹¹⁾ le :

avec symptômes résiduels **sans symptômes résiduels**

Patient décédé le :

Pour toutes remarques ou questions relatives à ce questionnaire, vous pouvez contacter l'adresse mail à questionnairecovid19@gmail.com ou rejoindre-nous sur le groupe Facebook « RECFE-MG Etude Covidé »
 Dr Louise FLUHR-IZRI e-mail : fluhrizlouise@gmail.com
 Nicolas OBRECHT, Interne MG e-mail : nicolas.obrecht.strasbourg@gmail.com

3. Annexe 1 Étude Covidé



RECIF-MG
RECIF-ALSACE
ETUDE COVIDÉ
 Investigateurs : Dr Louise FLUHR-IZRI, Nicolas OBRECHT
 questionnairecovidé@gmail.com



Annexe 1 Étude Covidé

Présentation :

L'étude Covidé est une étude épidémiologique prospective observationnelle ayant pour objectif de mieux systématiser les symptômes et signes cliniques présents chez les patients suspects d'avoir contracté le Covid-19. Cette étude a également pour second objectif de mieux repérer les patients Covid-19 à risque d'hospitalisation, d'intubation et de décès au travers de leurs antécédents, symptômes et signes présents à l'examen clinique. En fonction des résultats de l'étude, nous pourrions prioriser la prescription de traitement anti-covid19 (actuellement en développement) aux patients à fort risque de complications au stade précoce de la maladie, et ainsi mieux gérer les stocks de traitements qui seront sans doute en quantités limitées.

Ainsi, en fonction des retours sur le questionnaire et des résultats d'autres études, le questionnaire sera susceptible d'être modifié sur certains items afin d'être plus précis et systématique sur le dépistage du Covid-19.

Cette étude est soutenue par le RECIF (Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone) et a reçu l'autorisation de la CNIL dans sa réalisation.

Modalités d'utilisation du questionnaire :

- Ce questionnaire est à destination des médecins généralistes libéraux et pédiatres libéraux.
- Il est à réaliser pour tout patient **suspecté** (selon le jugement du médecin examinateur) d'avoir contracté le Covid-19, sans restriction, et notamment sans limite d'âge.
- Même si ce questionnaire est conçu pour les patients adultes, il peut être utilisé pour les enfants de tout âge. Les données recueillies seront d'autant plus précieuses qu'il y a peu d'études effectuées sur les enfants.

1

- L'étude Covidé est une étude NON interventionnelle. Il ne doit donc pas modifier vos habitudes de prescription (notamment votre prescription d'examen complémentaire biologique et d'imagerie).
- Cependant, tout résultat biologique ou d'imagerie est le bien venu et peut être joint au questionnaire.

Comment bien utiliser le questionnaire :

Ce questionnaire est ergonomiquement conçu pour tenir sur une feuille A4 recto-verso et avec 2 pages par côté.

(1) Pour qu'un identifiant médecin vous soit assigné (propre à l'étude et qui vous est personnel), il vous suffit d'envoyer la mention suivante « Je veux participer à l'étude Covidé » suivie de votre nom, prénom, spécialité, adresse de votre cabinet, numéro de téléphone et email, à l'adresse mail suivante : questionnairecovidé@gmail.com

Vous identifiant médecin vous sera alors communiqué par mail sous 24h.
 Ex. : OBNIC68

(2) Le N° patient correspond au nombre de questionnaires initiaux que vous aurez remplis. Ce décompte vous est propre et ne doit donc pas être partagé avec un autre médecin.
 Ex. : Pour le 1^{er} questionnaire initial que vous remplirez, le patient aura le N°1, pour le 2^e questionnaire initial que vous remplirez, le patient aura le N°2, etc.

(3) Lors de la récolte de données, le patient sera identifié grâce à l'**identifiant médecin et** à son **N° patient**. L'identifiant médecin et le N° patient doivent donc être identiques pour un patient donné, et ce, même si la réévaluation ou le report de données complémentaires sont effectués par un autre médecin ou soignant.
 Ex. : Je réévalue un patient vu par un confrère identifié DUMIC68. Ce confrère a rempli un questionnaire initial avec son identifiant DUMIC68 et le N° patient 11. Pour le questionnaire de réévaluation, les coordonnées du patient seront donc Identifiant médecin : DUMIC68 et N°patient : 11.

Il est donc **impératif**, que pour tout questionnaire **initial**, vous utilisiez votre propre identifiant médecin et votre propre décompte de N° patient, et ce, afin d'éviter toute double identification de patient ou toute identification identique pour deux patients différents.

2

Je vous invite donc à noter l'identifiant médecin et le N° patient propre au patient dans son dossier médical informatique/papier, afin qu'il soit facilement retrouvable par vous-même et vos collaborateurs.

(4) Le questionnaire initial, est à remplir lorsque le patient suspecté de coronavirus consulte pour la première fois. Le questionnaire initial doit être effectué par un médecin.

→ Une feuille « Annexe 2 : identification du patient » sera à remplir dans le même temps et devra être conservée au cabinet du médecin généraliste.

(5) Pour le questionnaire Initial : les items à cocher représentent les symptômes nouvellement apparus, y compris de façon sporadique, depuis le début des symptômes.

Pour le questionnaire de Réévaluation : les items à cocher représentent les symptômes persistants ou apparus depuis la dernière consultation.

(5*) Ce questionnaire est non exhaustif. Pour tous symptômes notoires non répertoriés qui vous paraîtraient récurrents chez les patients suspects de Covid-19, remplissez la section remarque et communiquez lesdits symptômes par mail.

(6) Ce questionnaire est non exhaustif. Pour tous signes ou mesures cliniques notoires non répertoriés qui vous paraîtraient récurrents chez les patients suspects de Covid-19, remplissez la section remarque et communiquez lesdits signes cliniques par mail.

(7) Cette liste est non exhaustive et est basée sur l'étude clinique chinoise « Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study ». Pour tout commentaire, remplissez la section remarque et communiquez-le par mail.

(8) Pour éviter tout travail de recopiage fastidieux et chronophage, vous pouvez imprimer la dernière ordonnance des traitements habituels/résultats biologiques/compte rendu de radiographie. y effacer l'identité du patient, y écrire l'identifiant médecin et le N° propre au patient, et joindre le tout au questionnaire.

(9) Le questionnaire de réévaluation, est à remplir lorsque le patient est réévalué et qu'un questionnaire initial a déjà été effectué. Il peut être complété par un soignant (Ex : infirmière asalée ou externe en médecine) sous la coordination et le contrôle du médecin.

(10) Ce questionnaire est non exhaustif. Pour tous résultats biologiques perturbés notoires non répertoriés qui vous paraîtraient récurrents chez les patients

suspects de Covid-19, remplissez la section remarque et communiquez lesdites résultats biologiques par mail.

(11) Le patient est considéré comme guéri à partir du moment où les tests à la recherche du Covid-19 reviennent négatifs OU à la disparition des symptômes (notamment toux).

Bien que très complet, ce questionnaire se veut ergonomique. Ainsi, **n'hésitez pas à multiplier les questionnaires pour un même patient** (en veillant bien à y référer la date, l'identifiant médecin et le N° patient propre au patient), et ce **même si** vous y rapportez uniquement la notion d'hospitalisation ou le résultat virologique.

Pour toutes remarques ou questions relatives à ce questionnaire, vous pouvez contacter l'adresse mail suivante : questionnairecovid19@gmail.com

En vous remerciant chaleureusement de votre aide, votre énergie et votre courage face à cette épidémie.

Classification NYHA :	
Stade I	Asymptomatique, pas de limitation de l'activité physique
Stade II	Asymptomatique au repos, dyspnée modérée pour les efforts importants
Stade III	Symptômes minimes au repos, dyspnée pour les efforts de la vie quotidienne
Stade IV	Dyspnée de repos s'aggravant au moindre effort

Échelle de Glasgow			
	Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
1	Null	Null	Null
2	À la douleur	Incompréhensible	Extension stéréotypée
3	Au bruit	Inappropriée	Flexion stéréotypée
4	Spontanée	Confuse	Évitement
5		Normale	Orientée
6			Aux ordres

4. Annexe 2 — Questionnaire Covidé : Identification du patient



RECIF-MG
RECIF-ALSACE
ETUDE COVIDÉ
 Investigateurs : Dr Louise FLUHR-IZRI, Nicolas OBRECHT

questionnairecovidé@gmail.com



Annexe 2 - Questionnaire Covidé : Identification du patient

L'**Annexe 2** est un document à remplir en même temps que le questionnaire Initial et doit être **conservée au cabinet du médecin généraliste**. Il doit **obligatoirement** y figurer l'identifiant médecin, le N° patient et le nom/prénom/date de naissance du patient. Cette feuille sera le document reliant l'identité réelle du patient à son identité anonyme.

Pays :

Région :

Identifiant médecin :

N° patient :

Nom du patient :

Prénom du patient :

Date de naissance :

Référence bibliographique

1. Fondation de la maison du Diaconat de Mulhouse. CP-HAS-Imagerie-mdicale-7-mai-2020.pdf [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.fondation-diaconat.fr/images/Presse/2020/CP-HAS-Imagerie-mdicale-7-mai-2020.pdf>
2. Gerbaud L, Guiguet-Auclair C, Breyse F, Odoul J, Ouchchane L, Peterschmitt J, et al. Hospital and Population-Based Evidence for COVID-19 Early Circulation in the East of France. *Int J Environ Res Public Health*. oct 2020 ; 17(19) : 7175.
3. Apolone G, Montomoli E, Manenti A, Boeri M, Sabia F, Hyseni I, et al. Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the prepandemic period in Italy. *Tumori*. oct 2021;107(5):446-51.
4. Carrat F, Figoni J, Henny J, Desenclos JC, Kab S, de Lamballerie X, et al. Evidence of early circulation of SARS-CoV-2 in France: findings from the population-based “CONSTANCES” cohort. *Eur J Epidemiol*. 1 févr 2021;36(2):219-22.
5. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. avr 2020;92(4):441-7.
6. WHO. Chronologie de l’action de l’OMS face à la COVID-19 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
7. Le Monde. Coronavirus : un troisième cas d’infection confirmé en France [Internet]. 24 janv 2020 [cité 9 mai 2025] ; Disponible sur : https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/01/24/coronavirus-deux-premiers-cas-confirmes-en-france-a-bordeaux-et-paris_6027158_3244.html
8. Le Monde. Coronavirus : plus de 70 000 contaminations, le nombre de morts dépasse les 1 700 [Internet]. 17 févr 2020 [cité 9 mai 2025] ; Disponible sur : https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/02/17/coronavirus-99-nouveaux-cas-sur-le-diamond-princess-les-etats-unis-evacuent-leurs-ressortissants_6029829_3244.html
9. Franceinfo. ENQUETE FRANCEINFO. « La majorité des personnes étaient contaminées » : de la Corse à l’outre-mer, comment le rassemblement évangélique de Mulhouse a diffusé le coronavirus dans toute la France [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/video-coronavirus-le-nombre-de-contaminations-lors-du-rassemblement-evangelique-de-mulhouse-a-ete-largement-sous-evalue_3889133.html
10. BFMTV. Emmanuel et Brigitte Macron au théâtre pour inciter les Français à sortir malgré le coronavirus [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.bfmtv.com/people/emmanuel-et-brigitte-macron-au-theatre-pour-inciter-les-francais-a-sortir-malgre-le-coronavirus_AN-202003070063.html

11. République française. Arrêté du 9 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus COVID-19. NOR : SSAZ2007069A.
12. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>
13. Elysee. Adresse aux Français, 16 mars 2020 [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/03/16/adresse-aux-francais-covid19>
14. Covidtracker. dashboard-departements [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://covidtracker.fr/dashboard-departements/>
15. Le Monde. La lente reprise de l'épidémie de COVID-19 en France en graphiques [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/07/25/la-lente-reprise-de-l-epidemie-de-COVID-19-en-france-en-graphiques_6047247_3244.html
16. Franceinfo. Fermeture de bars et restaurants, jauges réduites, rassemblements limités... Ce qu'il faut retenir des nouvelles restrictions sanitaires annoncées par le gouvernement [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/fermeture-de-bars-et-restaurants-jauges-reduites-rassemblements-limites-ce-qu-il-faut-retenir-des-nouvelles-restrictions-sanitaires-annoncees-par-le-gouvernement_4116075.html
17. France TV. COVID-19 : cinq questions sur la « règle des 6 » recommandée aux Français par Emmanuel Macron [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/COVID-19-cinq-questions-sur-la-regle-des-six_4142325.html
18. HAS. Vaccins COVID-19 : quelle stratégie de priorisation à l'initiation de la campagne ? [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221237/fr/vaccins-COVID-19-quelle-strategie-de-priorisation-a-l-initiation-de-la-campagne
19. Le Monde. Couvre-feu à 18 heures dans toute la France, vaccination des personnes à haut risque... Le détail des mesures annoncées par Jean Castex contre le COVID-19 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/01/14/couvre-feu-generalise-a-18-heures-vaccination-des-personnes-a-haut-risque-le-detail-des-mesures-annoncees-par-jean-castex_6066300_3244.html
20. Vie publique. Déclaration de M. Jean Castex, Premier ministre, sur la mise en œuvre de mesures complémentaires au couvre-feu face au COVID-19 pour se « donner une chance » d'éviter un troisième confinement, à Paris le 29 janvier 2021 [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/discours/278378-jean-castex-29012021-mesures-pour-eviter-le-3-confinement>
21. Franceinfo. CARTE COVID-19 : voici les 16 départements concernés par le confinement pour quatre semaines [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/confinement/carte-COVID-19-voici-les-16-departements-concernes-par-le-confinement-pour-quatre-semaines_4336873.html

22. Covidtracker. VaccinTracker – autorisation des vaccins [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://covidtracker.fr/vaccintracker/#autorisation-des-vaccins>
23. Covidtracker. VaccinTracker [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur : <https://dev.covidtracker.fr/syntheses/vaccintracker.html>
24. Covidtracker. Depistage [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://covidtracker.fr/france/#depistage>
25. Ministère de l'Économie et des Finances. Pass sanitaire : toutes les informations utiles [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/tousanticovid-signal-cahier-rappel-numerique>
26. Elysee. Adresse aux Français — 12 juillet 2021 [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2021/07/12/adresse-aux-francais-12-juillet-2021>
27. France Inter. Trois chiffres pour évaluer la montée « fulgurante » de la cinquième vague de COVID-19 en France [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.radiofrance.fr/franceinter/trois-chiffres-pour-evaluer-la-montee-fulgurante-de-la-cinquieme-vague-de-COVID-19-en-france-5172876>
28. Vie publique. Déclaration de M. Jean Castex, Premier ministre, sur l'importance du rappel vaccinal contre la COVID-19, le renforcement des mesures barrière à l'école, l'extension du télétravail et le contrôle des passe sanitaires, Paris le 6 décembre 2021 [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/discours/282822-jean-castex-06122021-vaccination-COVID-19-depistage-ecole-teletravail>
29. BFMTV. COVID-19 : 1,55 million de tests réalisés en 24 h le 23 décembre, un « record absolu » en France [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.bfmtv.com/sante/COVID-19-1-55-millions-de-tests-realises-en-24h-le-23-decembre-un-record-absolu-en-france_AV-202112240288.html
30. Franceinfo. Adoption du pass vaccinal par le Parlement : le point sur les nouvelles règles qui vont bientôt entrer en vigueur [Internet]. 2022 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/pass-sanitaire/adoption-du-pass-vaccinal-on-fait-le-point-sur-les-nouvelles-regles_4918931.html
31. Medscape. Décès hospitaliers et COVID-19 : Omicron tue désormais plus que Delta [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://francais.medscape.com/voirarticle/3608091>
32. Covidtracker. VaccinTracker [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur : <https://covidtracker.fr/vaccintracker/>
33. Les services de l'État dans le Gers. COVID19 Allègement des mesures sanitaires à compter du 14 mars 2022 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.gers.gouv.fr/Actualites/COVID-19-Point-sur-la-situation-dans-le-Gers/COVID19-Allègement-des-mesures-sanitaires-a-compter-du-14-mars-2022>
34. WHO. Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 - December 2021 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths-associated-with-COVID-19-january-2020-december-2021>

35. WHO. 14.9 millions de décès supplémentaires ont été associés à la pandémie de COVID-19 en 2020 et 2021 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-COVID-19-pandemic-in-2020-and-2021>
36. SPF. COVID-19 : troisième cause de décès en France en 2020, quand les autres grandes causes de décès baissent [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/COVID-19-troisieme-cause-de-deces-en-france-en-2020-quand-les-autres-grandes-causes-de-deces-baissent>
37. Vie publique. COVID-19 : troisième cause de décès en France en 2021 | vie-publique.fr [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/en-bref/292453-COVID-19-troisieme-cause-de-deces-en-france-en-2021>
38. Banque mondiale | Blogs. Actualisation des estimations de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur la pauvreté : retour sur 2020 et perspectives pour 2021 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://blogs.worldbank.org/fr/opendata/actualisation-des-estimations-impact-pandemie-COVID-19-sur-pauvrete>
39. Vie publique. Covid19 : le taux de pauvreté et les inégalités seraient stables en 2020 | vie-publique.fr [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/en-bref/282346-covid19-le-taux-de-pauvrete-et-les-inegalites-seraient-stables-en-2020>
40. SPF. Grandes causes de décès en France en 2021 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/grandes-causes-de-deces-en-france-en-2021>
41. Boson B, Legros V, Zhou B, Siret E, Mathieu C, Cosset FL, et al. The SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins modulate maturation and retention of the spike protein, allowing assembly of virus-like particles. *J Biol Chem*. 3 déc 2020;296:100111.
42. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. mai 2022 ; 20(5) : 270— 84.
43. Wang X, Xu G, Liu X, Liu Y, Zhang S, Zhang Z. Multiomics: unraveling the panoramic landscapes of SARS-CoV-2 infection. *Cell Mol Immunol*. oct 2021;18(10):2313-24.
44. Crits-Christoph A, Levy JI, Pekar JE, Goldstein SA, Singh R, Hensel Z, et al. Genetic tracing of market wildlife and viruses at the epicenter of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 19 sept 2024 ; 187(19) : 5468-5482.e11.
45. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. mai 2020 ; 581(7807) : 221— 4.
46. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.
47. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 13 nov 2020;370(6518):856-60.

48. Wei J, Alfajaro MM, DeWeirdt PC, Hanna RE, Lu-Culligan WJ, Cai WL, et al. Genome-wide CRISPR Screens Reveal Host Factors Critical for SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 7 janv 2021;184(1):76-91.e13.
49. Académie de Médecine. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=>
50. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 26 juill 2020;16(7):e9610.
51. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 4 déc 2002 ; 532(1— 2) : 107 — 10.
52. Rivière G. L'enzyme de conversion de l'angiotensine : une protéase conservée au cours de l'évolution. *J Soc Biol*. 2009 ; 203(4) : 281— 93.
53. Birgand G, Kerneis S, Lucet JC. Modes de transmission du SARS-CoV-2 : que sait-on actuellement ? *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*. janv 2022 ; 1(1) : 2— 12.
54. Ahn JH, Kim J, Hong SP, Choi SY, Yang MJ, Ju YS, et al. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. *J Clin Invest*. 1 juill 2021;131(13):e148517, 148517.
55. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. sept 2020 ; 20(9) : e238-44.
56. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. mai 2020 ; 26(5) : 672— 5.
57. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger%3FNomFichier%3Dhcspa20200305_coviprisenchardescasconf.pdf&ved=2ahUK Ewj_4ZbeiauNAxWJSKQEHZkEBvUQFnoECBAQAQ&usg=AOvVaw2ediYJ0qIn1ju9KC1ChOJX
58. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
59. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020) [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger%3FNomFichier%3Dhcspa20200323_coronsarscovrecomthrap.pdf&ved=2ahUKE wjm6LO7iquNAxVPTKQEHV3wGqUQFnoECBkQAQ&usg=AOvVaw3PFn-vttqiUTmNq5iUrVmY

60. SFORL. Alerte anosmie COVID-19 20 mars 2020 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2020/03/Alerte-anosmie-COVID-19.pdf>
61. JAMA. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1160659>
62. SFAR. Syndrome de detresse respiratoire aiguë [Internet]. 2018 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://sfar.org/syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue/>
63. Science et Avenir. La PCR, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/fondamental/la-pcr-qu-est-ce-que-c-est_161597
64. Biogroup. PCR : signification, définition, fonctionnement [Internet]. 2022 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://biogroup.fr/blog-sante/infectiologie/technique-pcr-signification-definition-fonctionnement/>
65. Haut Conseil de la santé publique. Recommandations relatives à la prévention et à la prise en charge du COVID-19 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger%3FNomFichier%3Dhcspace20200310_avprparidefosvdecoetprdureautede.pdf&ved=2ahUKEwi6r4Oa-ayNAxWGUaQEHRPeEUQFnoECBYQAQ&usg=AOvVaw2o4efHjvhx7h6mGesKmyqC
66. ARS. Prise en charge des patients COVID-19 en ville (version du 20/03/2020) [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/COVID-19_doctrine_ville_v16032020finalise.pdf
67. Mahsouli A, Grillo M, Amini N, Acid S, Coche E, Ghaye B. Imagerie thoracique du COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin ; 139 (05-06) : 360-367.
68. HAS. Place du scanner thoracique [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178626/fr/place-du-scanner-thoracique
69. Ameli. Les tests antigéniques du COVID-19 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/COVID-19/tests-de-depistage-du-COVID-19/les-tests-antigeniques-du-COVID-19>
70. Virologie pour tous. Principes du test antigénique anti SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : <https://viropourtous.ch/principes-du-test-antigenique-anti-sars-cov-2/>
71. Scienceano. Mise à jour de la strategie de test octobre 2020 utilisation de tests salivaires et de tests antigènes rapides [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur : https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/20201012_Advice%20RAG_testing_update%20October_Fr.pdf
72. Yordanov Y, Dinh A, Bleibtreu A, Mensch A, Lescure FX, Debuc E, et al. Clinical characteristics and factors associated with hospital admission or death in 43 103 adult outpatients with coronavirus disease 2019 managed with the Covidom telesurveillance solution: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* août 2021 ; 27(8) : 1158— 66.

73. Belabbas F, Bouaouli S. Présentations cliniques à la phase aiguë de la COVID-19 : suivi d'une cohorte de patients adultes en soins primaires à 1 mois des premiers symptômes. Thèse de médecine. Université de Grenoble 27 ; sept 2022 ; 82p.
74. Parnaudeau M. Analyse de la cohorte COCOA (Cohorte COVID-19 Ambulatoire) dans le Limousin = Analysis of the COCOA cohort (COVID-19 Ambulatory Cohort) in the Limousin [Internet]. Thèse de médecine. Université de Limoges ; 2022 ; 125p.
75. Calmels B, Marnier A. Symptômes persistants à 3, 6, 12 mois de la COVID-19 : description et analyse des facteurs associés au temps avant guérison au sein d'une cohorte de soins primaires suivie pendant 12 mois. Thèse de médecine. Université de Grenoble 27 ; 2022 ; 49p.
76. Meheut A. Le COVID long, une étude analytique rétrospective au sein de la cohorte Licorne. Thèse de médecine. Université de Lille ; 2022 ; 47p.
77. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juill 2020;7(7):CD013665.
78. Covidtracker. France [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur : <https://covidtracker.fr/covidtracker-france/>
79. Insee. Dossier complet – Département du Haut-Rhin (68) [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-68#tableau-POP_G2
80. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the “Ligue Contre l'Obésité”. *J Clin Med.* 25 janv 2023 ; 12(3) : 925.
81. DRESS. Troy L Surpoids et obésité : facteurs de risques et politiques de prévention [Internet]. 2024 [cité 16 mai 2025]. Disponible sur : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communique-de-presse/les-dossiers-de-la-drees/240717_DD-Surpoids-Obesit%C3%A9
82. DRESS. Castaing E L'état de santé de la population en France [Internet]. 2024 [cité 16 mai 2025]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-09/DD102EMB.pdf>
83. SPF. Tabac dans la région Grand est. Données régionales du baromètre 2021. [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/grand-est/documents/bulletin-regional/2023/tabac-dans-la-region-grand-est.-donnees-regionales-du-barometre-2021>
84. Ameli. Vaccination par âge, type de vaccin et département de résidence — Data vaccin Covid [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/type-vaccins/>
85. SPF. Vaccination en région Grand est. Bilan de la couverture vaccinale en 2023 [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/grand-est/documents/bulletin-regional/2024/vaccination-en-region-grand-est.-bilan-de-la-couverture-vaccinale-en-2023>

86. SPF. Bulletin de santé publique Grand EST vaccination [Internet]. avril 2022 [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/431186/document_file/bsp_vaccination_grandEst_avril_2022_.pdf&ved=2ahUKEwis_5_p_6yNAxXmcaQEHQ2BLz0QFnoECBUQAQ&usg=AOvVaw1SxHq_HDswV0cm9T6TaGw-
87. Ameli. Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD — 2008 à 2023 [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald>
88. Société française de Cardiologie. La prévalence de l'hypertension artérielle en France revue un peu à la baisse [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/La-prevalence-de-l-hypertension-arterielle-en-France-revue-un-peu-a-la-baisse>
89. ANSM. Expertise pharmacovigilance Anti-inflammatoires non stéroïdiens et COVID-19 [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/16/20200710-covid-ains-expertise-pharmacovigilance.pdf>
90. Zhou Q, Zhao S, Gan L, Wang Z, Peng S, Li Q, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and adverse outcomes during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. avr 2022;46:101373.
91. Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, Blin P, Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf*. sept 2021 ; 44(9) : 929— 38.
92. Marando M, Tamburello A, Gianella P, Taylor R, Bernasconi E, Fusi-Schmidhauser T. Diagnostic sensitivity of RT-PCR assays on nasopharyngeal specimens for detection of SARS-CoV-2 infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caspian J Intern Med*. 2022;13(Suppl 3):139-47.
93. Kokkinakis I, Selby K, Favrat B, Genton B, Cornuz J. Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du COVID-19 — Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques. *Rev Med Suisse*. 8 avr 2020 ; 689:699— 701.
94. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. mai 2020;115(5):790.
95. Jiang X, Luo M, Zou Z, Wang X, Chen C, Qiu J. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected case with viral detection positive in stool but negative in nasopharyngeal samples lasts for 42 days. *J Med Virol*. oct 2020;92(10):1807-9.
96. Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, Vance SE, Dahlen A, Hedlin H, et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med*. 10 juin 2022 ; 3(6) : 371-387.e9.
97. Morone G, Palomba A, Iosa M, Caporaso T, De Angelis D, Venturiero V, et al. Incidence and Persistence of Viral Shedding in COVID-19 Post-acute Patients With Negativized Pharyngeal Swab: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:562.

98. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol.* juill 2020 ; 92(7) : 833— 40.
99. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* juin 2020 ; 115(6) : 916— 23.
100. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe.* janv 2021;2(1):e13-22.
101. Furukawa NW, Brooks JT, Sobel J. Evidence Supporting Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 While Presymptomatic or Asymptomatic. *Emerg Infect Dis.* juill 2020;26(7):e201595.
102. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol.* nov 2020;92(11):2543-50.
103. ALIMOHAMADI Y, TOLA HH, ABBASI-GHAHRAMANLOO A, JANANI M, SEPANDI M. Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 30 juill 2021;62(2):E311— 20.
104. Drees. COVID-19 : troisième cause de décès en France en 2020, quand les autres grandes causes de décès baissent [Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-12/ER1250_0.pdf
105. ARS. COVID-19 Tableau de bord des données régionales au 23 décembre 2020[Internet]. [cité 10 mai 2025]. Disponible sur : https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2020-12/2020-12-23_Donn%C3%A9es%20du%20jour.pdf
106. Covidtracker. Covidexplorer [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur : <https://covidtracker.fr/covidexplorer/>
107. Souris M, Gonzalez JP. COVID-19 : Spatial analysis of hospital case-fatality rate in France. *PLoS One.* 15 déc 2020;15(12):e0243606.
108. Mahajan S, Caraballo C, Li SX, Dong Y, Chen L, Huston SK, et al. SARS-CoV-2 Infection Hospitalization Rate and Infection Fatality Rate Among the Non-Congregate Population in Connecticut. *Am J Med.* juin 2021 ; 134(6) : 812-816.e2.
109. Ganz-Lord FA, Segal KR, Rinke ML. COVID-19 symptoms, duration, and prevalence among healthcare workers in the New York metropolitan area. *Infect Control Hosp Epidemiol.* août 2021 ; 42(8) : 917— 23.
110. Lane A, Hunter K, Lee EL, Hyman D, Bross P, Alabd A, et al. Clinical characteristics and symptom duration among outpatients with COVID-19. *Am J Infect Control.* avr 2022;50(4):383-9.
111. Antonelli M, Penfold RS, Canas LDS, Sudre C, Rjoob K, Murray B, et al. SARS-CoV-2 infection following booster vaccination: Illness and symptom profile in a prospective, observational community-based case-control study. *J Infect.* déc 2023;87(6):506-15.

112. Rahman A, Ikram MT, Arif A, Khan BD, Azam KU, Fida MS, et al. Prevalence and difference of COVID-19 symptoms, post-COVID conditions and duration of illness among the vaccinated and unvaccinated population: a cross-sectional study in Peshawar. *Ann Med Surg (Lond)*. mai 2023 ; 85(5) : 1678— 84.
113. Hedin K, van der Velden AW, Hansen MP, Moberg AB, Balan A, Bruno P, et al. Initial symptoms and three months follow-up after acute COVID-19 in outpatients: An international prospective cohort study. *Eur J Gen Pract*. déc 2023;29(2):2154074.
114. Armange L, Bénézit F, Picard L, Pronier C, Guillot S, Lentz PA, et al. Prevalence and characteristics of persistent symptoms after non-severe COVID-19: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. nov 2021;40(11):2421-5.
115. Al Maqbali M, Al Badi K, Al Sinani M, Madkhali N, Dickens GL. Clinical Features of COVID-19 Patients in the First Year of Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Res Nurs*. avr 2022;24(2):172-85.
116. Luo X, Lv M, Zhang X, Estill J, Yang B, Lei R, et al. Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. *J Evid Based Med*. 31 juill 2022;10.1111/jebm.12483.
117. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8):377-82.
118. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
119. Carignan A, Valiquette L, Grenier C, Musonera JB, Nkengurutse D, Marcil-Héguy A, et al. Anosmie et dysgueusie associées à l'infection au SRAS-CoV-2 : étude cas-témoins appariée selon l'âge. *CMAJ*. 16 nov 2020 ; 192(46) : E1487— 92.
120. Zhao F, Ma Q, Yue Q, Chen H. SARS-CoV-2 Infection and Lung Regeneration. *Clin Microbiol Rev*. 35(2) : e00188-21.
121. Gheware A, Ray A, Rana D, Bajpai P, Nambirajan A, Arulselvi S, et al. ACE2 protein expression in lung tissues of severe COVID-19 infection. *Sci Rep*. 8 mars 2022 ; 12:4058.
122. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*. 1 juin 2020 ; 7(6) : 998-1002.
123. Qu L, Chen C, Yin T, Fang Q, Hong Z, Zhou R, et al. ACE2 and Innate Immunity in the Regulation of SARS-CoV-2-Induced Acute Lung Injury: A Review. *Int J Mol Sci*. 25 oct 2021;22(21):11483.
124. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 28 mai 2020 ; 181(5) : 1016-1035.e19.

125. Aziz M, Goyal H, Haghbin H, Lee-Smith WM, Gajendran M, Perisetti A. The Association of “Loss of Smell” to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of the Medical Sciences*. févr 2021;361(2):216-25.
126. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. mai 2022 ; 20(5) : 270— 84.
127. Grinstein-Koren O, Lusthaus M, Tabibian-Keissar H, Kaplan I, Buchner A, Ilatov R, et al. Pathological changes in oral epithelium and the expression of SARS-CoV-2 entry receptors, ACE2 and furin. *PLoS One*. 15 mars 2024 ; 19(3) : e0300269.
128. Anatomie FMPM. Le nerf olfactif [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur : <https://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2022/02/le-nerf-olfactif.pdf>
129. CEN. Chapitre 9 : Sémiologie des nerfs crâniens | www.cen-neurologie.fr [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/les-fondamentaux-de-la-pathologie-neurologique/la-semiologie-neurologique-et-ses-bases-anatomofonctionnelles/chapitre-9-semiologie-des-nerfs-craniens>
130. Pénicaud L. COVID-19, sens chimiques et pathologies métaboliques. *Médecine Des Maladies Métaboliques*. oct 2022 ; 16(6) : 537— 42.
131. Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, Backaert W, Vanstapel A, Speleman K, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*. 24 nov 2021;184(24):5932-5949.e15.
132. Klingenstein M, Klingenstein S, Neckel PH, Mack AF, Wagner AP, Kleger A, et al. Evidence of SARS-CoV2 Entry Protein ACE2 in the Human Nose and Olfactory Bulb. *Cells Tissues Organs*. 22 janv 2021;1-10.
133. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case. *Acta Neurol Taiwan*. mars 2006 ; 15(1) : 26— 8.
134. Dias de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*. 2 juin 2021 ; 13(596) : eabf8396.
135. Cousyn L, Sellem B, Palich R, Bendetowicz D, Agher R, Delorme C, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 outpatients: A prospective cohort study. *Infect Dis Now*. août 2021 ; 51(5) : 440— 4.
136. Université de Nice. Histologie de la muqueuse buccale — Dermatologie buccale [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur : <https://dermatologiebuccale-nice.fr/anatomie-et-histologie-de-la-muqueuse-buccale/histologie-de-la-muqueuse-buccale/>
137. Delompré T, Leloup C, Salles C, Briand L. Goût et olfaction : des récepteurs au cerveau. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 oct 2022 ; 16(6) : 491— 501.
138. Leston JM. Anatomie fonctionnelle du nerf trijumeau. *Neurochirurgie*. 1 avr 2009 ; 55(2) : 99 — 112.
139. Spence C. Multisensory flavor perception. *Cell*. 26 mars 2015 ; 161(1) : 24— 35.

140. Wang Z, Zhou J, Marshall B, Rekaya R, Ye K, Liu HX. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is Enriched in a Subpopulation of Mouse Tongue Epithelial Cells in Nongustatory Papillae but Not in Taste Buds or Embryonic Oral Epithelium. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 14 août 2020 ; 3(4) : 749— 58.
141. Le Bon SD, Payen L, Prunier L, Steffens Y, Horoi M, Vaira LA, et al. Making scents of loss of taste in COVID-19: Is self-reported loss of taste due to olfactory dysfunction? A prospective study using psychophysical testing. *Int Forum Allergy Rhinol.* oct 2021;11(10):1504-7.
142. Bräutigam K, Reinhard S, Galván JA, Wartenberg M, Hewer E, Schürch CM. Systematic Investigation of SARS-CoV-2 Receptor Protein Distribution along Viral Entry Routes in Humans. *Respiration.* 17 janv 2022;1-9.
143. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 27 juin 2020 ; 395(10242) : 1973 — 87.
144. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell.* 23 juill 2020;182(2):429-446.e14.
145. Gerard L, Lecocq M, Bouzin C, Hoton D, Schmit G, Pereira JP, et al. Increased Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Loss of Alveolar Type II Cells in COVID-19–related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 204(9):1024-34.
146. Garnier M, Quesnel C, Constantin JM. Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19. *La Presse Médicale Formation.* 1 févr 2021;2(1, Part 1):14-24.
147. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, De Sarro G, Pelaia G. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620933508.
148. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, Merchant AA, Howard EF, Patel VA, et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* juill 2021 ; 19(7) : 1355-1365.e4.
149. Cárdenas-Jaén K, Sánchez-Luna SA, Vaillo-Rocamora A, Castro-Zocchi MR, Guberna-Blanco L, Useros-Brañas D, et al. Gastrointestinal symptoms and complications in patients hospitalized due to COVID-19, an international multicentre prospective cohort study (TIVURON project). *Gastroenterol Hepatol.* 2023;46(6):425-38.
150. Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* juill 2020;5(7):629-30.
151. Chen F, Dai Z, Huang C, Chen H, Wang X, Li X. Gastrointestinal Disease and COVID-19: A Review of Current Evidence. *Dig Dis.* 10 sept 2021 ; 1— 9.
152. Lei HY, Ding YH, Nie K, Dong YM, Xu JH, Yang ML, et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother.* janv 2021;133:111064.

153. Li J, Chen Z, Nie Y, Ma Y, Guo Q, Dai X. Identification of Symptoms Prognostic of COVID-19 Severity: Multivariate Data Analysis of a Case Series in Henan Province. *Journal of Medical Internet Research*. 30 juin 2020 ; 22(6) : e19636.
154. HAS Muriel D. Gestion des troubles cognitifs associés aux symptômes prolongés de la COVID-19 [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/fiche_troubles_cognitifs.pdf
155. Quan M, Wang X, Gong M, Wang Q, Li Y, Jia J. Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. *Lancet Reg Health West Pac*. 5 juill 2023;38:100836.
156. Liu TC, Yoo SM, Sim MS, Motwani Y, Viswanathan N, Wenger NS. Perceived Cognitive Deficits in Patients With Symptomatic SARS-CoV-2 and Their Association With Post-COVID-19 Condition. *JAMA Netw Open*. 1 mai 2023 ; 6(5) : e2311974.
157. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. mars 2022 ; 101:93— 135.
158. Zeng N, Zhao YM, Yan W, Li C, Lu QD, Liu L, et al. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Mol Psychiatry*. 2023;28(1):423-33.
159. Harsch IA, Atudorei I, Frank K. Is there a link between COVID-19 and cutaneous hyperesthesia? Confirmation of a recent observation. *GMS Hyg Infect Control*. 12 janv 2021;16:Doc01.
160. Krajewski PK, Szepietowski JC, Maj J. Cutaneous hyperesthesia: A novel manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. juill 2020;87:188.
161. KRAJEWSKI PK, MAJ J, SZEPIETOWSKI JC. Cutaneous Hyperaesthesia in SARS-CoV-2 Infection: Rare but not Unique Clinical Manifestation. *Acta Derm Venereol*. 5 janv 2021;101(1):1489.
162. Soltani Zangbar H, Gorji A, Ghadiri T. A Review on the Neurological Manifestations of COVID-19 Infection: a Mechanistic View. *Mol Neurobiol*. 2021 ; 58(2) : 536— 49.
163. Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol*. janv 2022;42(1):217-24.
164. González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is « happy hypoxia » in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res*. 1 août 2020 ; 30(4) : 331— 3.
165. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*. 28 juill 2020;21(1):198.
166. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins — Artérite à Cellules Géantes (Horton) [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/pnds_acg_vf_1.pdf

167. Birlutiu V, Feiereisz AI, Oprinca G, Dobritoiu S, Rotaru M, Birlutiu RM, et al. Cutaneous manifestations associated with anosmia, ageusia and enteritis in SARS-CoV-2 infection – A possible pattern ? Observational study and review of the literature. *Int J Infect Dis.* juin 2021 ; 107:72— 7.
168. Mahieu R, Tillard L, Le Guillou-Guillemette H, Vinatier E, Jeannin P, Croué A, et al. No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* oct 2020;34(10):e546-8.
169. Ricardo Criado P, Pincelli TPH, Criado RFJ, Abdalla BMZ, Belda Junior W. Potential interactions of SARS-CoV-2 with human cell receptors in the skin: Understanding the enigma for a lower frequency of skin lesions compared to other tissues. *Exp Dermatol.* oct 2020;29(10):936-44.
170. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Van't Hooft J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 15 avr 2021;12(1):2349.
171. SPLF. Azithromycine et exacerbations de BPCO, comment ça marche ? — Société de Pneumologie de Langue Française [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur : <https://splf.fr/azithromycine-et-exacerbations-de-bpco-comment-ca-marche/>
172. Widikker I, Rochat T. *Pneumologie. Rev Med Suisse.* 18 janv 2012;324(2):120-4.
173. Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, Magdy N, Farid SF. Efficacy and safety of azithromycin in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Med Virol.* janv 2022;32(1):e2258.
174. Ayerbe L, Risco-Risco C, Forgnone I, Pérez-Piñar M, Ayis S. Azithromycin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2 févr 2022;77(2):303-9.
175. Wijaya I, Andhika R, Huang I, Purwiga A, Budiman KY. The effects of aspirin on the outcome of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;12:100883.
176. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis. *SSRN.* 21 avr 2020;3566166.
177. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature.* 1 août 2020 ; 584(7821) : 430— 6.
178. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun.* 9 déc 2020;11(1):6317.
179. Recalde M, Pistillo A, Fernandez-Bertolin S, Roel E, Aragon M, Freisling H, et al. Body Mass Index and Risk of COVID-19 Diagnosis, Hospitalization, and Death: A Cohort Study of 2 524 926 Catalans. *J Clin Endocrinol Metab.* 19 nov 2021;106(12):e5030-42.

180. Grover A, Oberoi M. A systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical outcomes in COVID-19 patients on angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 15 mars 2021 ; 7(2) : 148— 57.
181. Dao TL, Hoang VT, Nguyen NN, Delerce J, Chaudet H, Levasseur A, et al. Clinical outcomes in COVID-19 patients infected with different SARS-CoV-2 variants in Marseille, France. *Clin Microbiol Infect.* oct 2021;27(10):1516.e1-1516.e6.
182. SPF. Consortium EMERGEN [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-COVID-19/consortium-emergen>
183. SPF. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-COVID-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-COVID-19-en-france-et-dans-le-monde>
184. Bonfils P. Trouble de l'odorat et SARS-CoV2. *Bull Acad Natl Med.* 2023;207:1075-83.
185. Bouzid S. Troubles de l'odorat liés à la COVID-19. Thèse de médecine. Université de Montpellier ; 2024 ; 127p.
186. Bowman GL. Biomarkers for early detection of Parkinson disease. *Neurology.* 3 oct 2017;89(14):1432-4.
187. Kumar R, Srivastava Y, Muthuramalingam P, Singh SK, Verma G, Tiwari S, et al. Understanding Mutations in Human SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein: A Systematic Review & Meta-Analysis. *Viruses.* 27 mars 2023 ; 15(4) : 856.

Attestation sur l'honneur

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : OBRECHT Prénom : NICOLAS

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale : 

À AMMERSCHWIMER, le 16/05/2025

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

L'épidémie mondiale de SARS-CoV-2 a été un événement marquant de ces dernières années. Au niveau mondial, elle a été à l'origine d'importantes pertes humaines, ainsi que d'une désorganisation sociétale et économique conséquente. C'est au début de l'épidémie, alors que la COVID-19 était encore mal connu, que nous avons débuté notre étude. Son objectif était de répertorier et de calculer la prévalence des symptômes chez les patients symptomatiques de la COVID en milieu libéral. Notre étude était basée sur des questionnaires que les médecins complétaient durant les consultations avec les patients suspectés de SARS-CoV-2. Les questionnaires nous étaient retournés à la fin du suivi afin d'être analysés. Notre travail a permis une représentation relativement fiable de la population adulte ambulatoire symptomatique de la SARS-CoV-2. Plusieurs biais ont été identifiés, comme le manque de puissance, la sous-représentation des personnes de plus de 65 ans ou ayant des pathologies chroniques, sans pour autant qu'ils compromettent nos résultats. Les prévalences observées pour chaque symptôme dans notre étude étaient les suivantes : fièvre 44 %, d'asthénie 93 %, d'anorexie 55 %, courbatures 70 %, rhinorrhée 68 %, mal de gorge 53 %, anosmie 36 %, d'agueusie 39 %, toux 75 %, toux grasses 12 %, dyspnée 54 %, auscultation pulmonaire perturbée 12 %, nausée 26 %, douleurs abdominales 34 %, diarrhées 36 %, vomissements 4 %, céphalées 79 %, vertiges/sensation ébrieuse 31 %, prurit oculaire 17 %, conjonctivite clinique 10 %, douleurs aux mouvements oculaires 17 %, sensation de flou visuel 12 %, xérose cutanée 10 %, éruptions cutanées diverses 4 %, hyperesthésie cutanée 12 %, cuir chevelu douloureux 10 %. Nos résultats étaient en totale cohérence avec les études similaires, mais étaient souvent en désaccord avec les cohortes hospitalières. Les facteurs et symptômes associés à une hospitalisation étaient l'âge de plus de 55 ans, le sexe masculin, les maladies cardio-vasculaires, ainsi que la présence d'une dyspnée, de diarrhées, d'une auscultation pulmonaire perturbée et d'une tension artérielle haute. Les études hospitalières prédominent dans le milieu de la recherche clinique, mais nos résultats leur étaient très souvent divergents, ce qui n'était pas le cas avec les études ambulatoires. Cela exprime bien les limites de la transposition des résultats hospitaliers au milieu libéral, qui représente pourtant la très grande majorité de la population. Les études ambulatoires apparaissent donc indispensables dans le milieu de la recherche médicale afin de mieux comprendre et préciser une affection. Notre étude révèle qu'il est tout à fait possible d'inclure les médecins généralistes dans un travail de recherche multicentrique. Enfin, nous jouissions d'une diversité de données cliniques peu retrouvée dans la littérature pour une même étude avec des symptômes souvent peu décrits comme les signes oculaires ou sensitifs. Des études complémentaires sur ces derniers semblent indispensable pour mieux comprendre le SARS-CoV-2.

Rubrique de classement : DES de médecine générale

Mots-clés : SARS-CoV-2, COVID-19, prévalence, symptômes, médecine générale, libéral, ambulatoire.

Président :

Monsieur Yves HANSMANN, Professeur

Directeur de thèse :

Madame Louise FLUHR-IZRI, Docteur

Assesseurs :

Madame Aude ROUSSEAU, Docteur

Monsieur François-Xavier SCHELCHER, Docteur

Adresse de l'auteur : 10 Rte de Kientzheim, 68770 Ammerschwihr