



SÉQUELLES DE LA COVID-19 : REVUE INTÉGRATIVE DE LA LITTÉRATURE

ARTICLE DE REVUE

LOPES, Luiz Thiago Oliveira¹, OLIVEIRA, Marcelus de Andrade², GONÇALVES, Willian Guilherme Lobato³, DAHER, Donizete Vago⁴, BRITO, Irma da Silva⁵, DENDASCK, Carla Viana⁶, DIAS, Cláudio Alberto Gellis de Mattos⁷, FECURY, Amanda Alves⁸, ARAÚJO, Maria Helena Mendonça de⁹

LOPES, Luiz Thiago Oliveira. *et al.* **Séquelles de la COVID-19 : revue intégrative de la littérature.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Année. 08, Éd. 08, Vol. 01, pp. 68-87. Août 2023. ISSN : 2448-0959, Lien d'accès: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/sante/sequelles-de-la-covid>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/sante/sequelles-de-la-covid

RÉSUMÉ

La grande affinité entre la protéine Spike du virus SARS-CoV-2 et le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 est postulée comme l'une des principales raisons de la forte taux de transmission virale, ce qui a conduit l'OMS à déclarer la COVID-19 comme une Urgence de Santé Publique d'Intérêt International, ainsi qu'à adopter des mesures de contenances de la propagation virale. De plus, grâce au mécanisme physiopathologique du virus, on observe généralement des symptômes non spécifiques, une évolution atypique, principalement chez les personnes âgées et immunodéprimées, ainsi qu'une progression plus rapide et létale. De même, avec l'avancement des connaissances sur l'histoire naturelle de l'infection virale, des symptômes persistants et/ou des séquelles ont été constatés, entraînant des dysfonctionnements organiques et ayant un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Ainsi, l'objectif de l'article était de présenter une revue intégrative sur les principales séquelles de la COVID-19 pour les années 2021 et 2022. À cette fin, des articles complets ont été recherchés dans les bases de données de recherche *Scientific Electronic Library Online*, *Biblioteca Virtual em Saúde* et PubMed, en portugais et en anglais, et la méthodologie PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) a été utilisée, avec la sélection de 14 articles. Parmi les résultats, on peut noter : la physiopathogénèse de la COVID-19 persistante repose sur la théorie des phénomènes immunitaires secondaires à l'infection, une réponse immunitaire anormale et la présence du virus dans des endroits immunologiquement privilégiés ; la fatigue, la dyspnée, les altérations cognitives subjectives, les séquelles neurologiques, les maladies inflammatoires du système



nerveux central et les dysfonctions olfactives post-virales sont des complications courantes ; des preuves d'une relation causale entre la COVID-19 et la thyroïdite subaiguë ont été présentées ; un plus grand nombre de complications et d'hospitalisations a été démontré chez les patients présentant une carence en vitamine D ; ainsi que la présence de symptômes neuropsychiatriques dans la population des professionnels de la santé. En conclusion, la rareté des travaux portant directement sur les séquelles de la COVID-19 a été constatée, rendant nécessaire un approfondissement de ces recherches en vue de la création de protocoles plus spécifiques pour le diagnostic.

Mots-clés : SARS-CoV-2, COVID-19, Séquelles et Réhabilitation, Syndrome post-COVID-19.

1. INTRODUCTION

Les virus dépendent de l'infrastructure et du métabolisme de la cellule hôte tout au long de leur cycle de réplication, en particulier du cytosquelette et de la membrane cellulaire (CORTINES, 2019). Ils utilisent, dans une certaine mesure, le système de synthèse des cellules, ce qui entraîne le transfert du génome viral vers d'autres cellules. Les virus sont composés, au moins, du génome d'acide nucléique ARN ou ADN et d'une enveloppe protéique. Beaucoup d'entre eux possèdent une membrane externe supplémentaire appelée enveloppe (ANDINO, 2017 ; MAERTENS, 2022).

La transmission virale se produit de manière indirecte, par le contact avec les sécrétions/l'excrétion d'un animal infecté, ou directe par le biais de vecteurs mécaniques ou biologiques. Il existe cependant ce qu'on appelle la transmission verticale (colostrum, périnatale ou transplacentaire) de la mère à la progéniture. Les autres formes sont appelées transmission horizontale (ANDINO, 2017 ; LI, 2022).

Le processus de reproduction des virus implique des mécanismes d'adhésion, de pénétration et de dépouillement viral ; synthèse de polyprotéines, réplication du génome, assemblage et exocytose de nouveaux virions (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

En ce qui concerne le virus SARS-CoV-2, le cycle de réplication commence par l'interaction de la glycoprotéine S, située dans l'enveloppe virale, avec le récepteur cellulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) présent à la surface



de la cellule cible. Cette interaction est responsable du tropisme du virus pour la cellule hôte, le conduisant à son adhérence (DE ALMEIDA *et al.*, 2020 ; LAMERS, 2022).

Sur la base des preuves, on postule que l'infection par le SARS-CoV-2 peut commencer par les voies respiratoires supérieures, comme l'épithélium nasal. Ainsi, les voies d'endocytose, auxquelles sont associées les étapes d'adhésion et de pénétration virale, dépendront de l'expression de protéines endocytiques, telles que la GTPase (abondante dans l'épithélium nasal) et les protéines impliquées dans la macropinocytose (présentes dans les pneumocytes) (LAMERS, 2022 ; GONZALEZ *et al.*, 2023).

On peut classer le SARS-CoV-2 comme un virus appartenant à la famille des Coronaviridae et au groupe des bêtacoronavirus comme le MERS (Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient) et le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), responsables de provoquer une maladie respiratoire aiguë appelée COVID-19 (OMS, 2022).

Compte tenu de la dissémination généralisée de l'ECA2 dans de multiples organes, on a un possible motif pour le taux élevé de transmission du SARS-CoV-2, qui s'est répandu sur presque tous les continents, conduisant à la déclaration par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'une Urgence de Santé Publique d'Intérêt International (USPPI) le 30 janvier 2020 (YESUDHAS *et al.*, 2021).

À partir de ce point, il a été constaté qu'il était nécessaire d'adopter des mesures pour contenir la propagation du virus. Ainsi, les principales mesures adoptées ont été la distanciation sociale d'au moins un mètre, l'utilisation de masques de protection individuelle et l'isolement des personnes infectées. De plus, l'OMS publie sur son site officiel des règles de base à suivre pour éviter la contagion, mettant en évidence d'autres points tels que : éviter les lieux clos et les grandes foules, se laver les mains avec de l'eau et du savon ou de l'alcool, et éviter de se toucher les yeux, la bouche et le nez (OMS, 2022).



Selon le mécanisme physiopathologique mentionné, on peut constater que les symptômes présentés sont le résultat d'un processus inflammatoire qui affecte l'endothélium de divers organes. La libération excessive de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) et l'interféron- α (TNF- α) entraîne des dommages aux fonctions endothéliales, provoquant une thrombose, une extravasation de liquide et une perte de la barrière endothéliale pulmonaire, hépatique, rénale, cardiaque et du système nerveux central (LIBBY, 2020).

La plupart des personnes infectées auront des présentations légères de la maladie, avec des symptômes tels que fièvre, malaise, légère dyspnée, fatigue, myalgie, toux, mal de gorge, maux de tête, congestion nasale, diarrhée, nausées et vomissements. En revanche, les patients fragiles, tels que les immunodéprimés et les personnes âgées, peuvent présenter une condition atypique avec une évolution rapide et grave, pouvant entraîner la mort. Ainsi, les principaux symptômes sont caractéristiques d'un Syndrome Grippal (SG), mais lorsqu'il évolue vers un syndrome grave, il est appelé Syndrome Respiratoire Aigu Grave (SRAG), caractérisé par une dyspnée/un inconfort respiratoire persistant ou une pression persistante dans la poitrine, une saturation en O₂ inférieure à 95 % dans l'air ambiant ou une cyanose des lèvres et du visage (ISER *et al.*, 2020).

Avec l'avancement des connaissances sur l'histoire naturelle de l'infection par le SARS-CoV-2, des séquelles d'atteinte systémique ont été observées, caractérisées par des modifications du fonctionnement et/ou de la forme des cellules et/ou des organes, provoquant des dysfonctionnements permanents ou non chez l'individu (CHAVES *et al.*, 2021).

Dans cette optique, des séquelles au niveau du Système Nerveux Central (SNC) ont déjà été constatées, se manifestant sous forme de changements de comportement, d'anosmie et d'augmentation de l'incidence des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC). Dans le système cardiovasculaire, il y a des rapports de lésions cardiaques aiguës, de myocardite, d'inflammation vasculaire, d'arythmies, ainsi que d'élévation des enzymes cardiaques associées à la réponse inflammatoire systémique ou localisée dans la plaque artérielle. Au niveau du foie, une insuffisance hépatique et



une microvascular steatosis peuvent survenir. Dans les reins, une possibilité de nécrose tubulaire et d'insuffisance rénale. Des troubles de la coagulation, tels que des altérations thrombotiques, une augmentation de la probabilité de forme sévère de thrombopénie et de coagulation intravasculaire disséminée, peuvent également être observés (CAMPOS *et al.*, 2020).

L'étude de l'infection post-phase aiguë a indiqué que les symptômes persistants et/ou les séquelles peuvent se manifester différemment en fonction de la gravité de l'état aigu, présentant des différences entre les patients qui ont été hospitalisés en Unité de Soins Intensifs (USI) et ceux qui ne l'ont pas été (ALBU *et al.*, 2021).

2. OBJECTIF

Présenter une revue intégrative de la littérature, pour les années 2021 et 2022, sur les principales séquelles de la COVID-19.

3. MÉTHODE

Une revue intégrative de la littérature sur les séquelles de la COVID-19 a été réalisée, en utilisant les bases de données de recherche *Scientific Electronic Library Online – SciELO*, *Biblioteca Virtual em Saúde-BVS* et PubMed. Pour cela, dans un premier temps, le 19 octobre 2022, les descripteurs de santé "SARS-CoV-2", "COVID-19" et "Séquelles et Réadaptation" ont été utilisés, liés par le connecteur logique "ET". De plus, des filtres de temps ont été appliqués, fixant la période des publications entre 2021 et 2022 ; de langue, pour les publications en portugais et en anglais ; et de type d'étude, en sélectionnant des articles de "Revue Systématique", d'"Études de Prévalence" et de "Recherche Qualitative".

À la fin de ces étapes, 23 articles ont été obtenus dans la BVS, 03 articles dans PubMed et 01 article dans SciELO. Enfin, une étape de sélection des articles a été réalisée en utilisant comme critères d'inclusion les articles disponibles en intégralité et correspondant aux objectifs de la recherche, et d'exclusion les articles incomplets ou



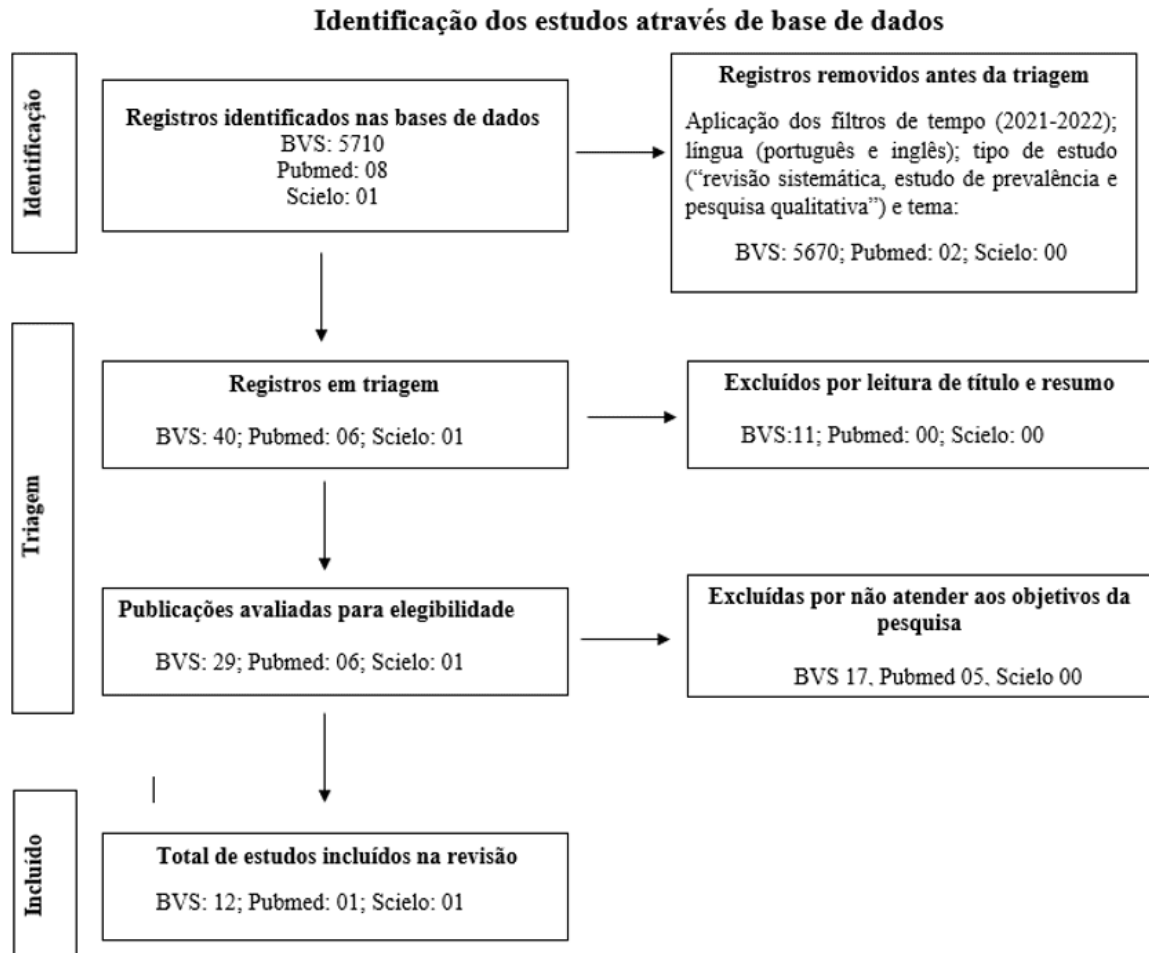
ne répondant pas à l'objectif. Ainsi, 06 articles de la BVS et 01 de SciELO ont été retenus.

Dans une deuxième étape, le 8 décembre 2022, une nouvelle recherche a été effectuée en utilisant le descripteur "Syndrome post-COVID-19", en répétant toutes les étapes précédemment décrites. À la fin de cette étape, 06 articles de la BVS et 01 de PubMed ont été ajoutés, totalisant un échantillon de 14 articles pour la revue intégrative.

Enfin, le 28 décembre 2022, dans le but de mieux systématiser le choix des articles pour cette revue, la méthodologie PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) a été utilisée. Cette méthodologie fournit un flux de travail (Figure 1) en trois étapes : "Identification", "Examen" et "Inclus", où à chaque étape, le nombre d'articles exclus dans chaque base de données est enregistré, ainsi que ceux qui continueront à l'étape suivante d'analyse jusqu'au nombre final qui sera utilisé dans la revue.

À l'étape "Identification", des filtres de temps, de langue, de type d'étude et de thème ont été appliqués. À l'étape "Examen", les publications ont été exclues après la lecture du titre et du résumé, et après la lecture du texte complet, les publications ne répondant pas aux objectifs de la recherche ont été exclues. L'étape "Inclus" consolide le nombre total d'articles dans chaque base de données qui seront utilisés dans la revue (MOHER *et al.*, 2009).

Figure 1 : Flux de travail PRISMA, de la recherche effectuée le 19 octobre 2022 et le 8 décembre 2022



Source : auteurs, 2022.

4. RÉSULTATS

Les principaux résultats liés à la physiopathogénèse de la COVID-19 persistante reposent sur la théorie des phénomènes immunitaires secondaires à l'infection, une réponse immunitaire anormale et la présence du virus dans des endroits immunologiquement privilégiés.

Les complications prévalentes étaient la fatigue, la dyspnée, les altérations cognitives subjectives, les séquelles neurologiques, la dysfonction olfactive post-virale (PVOD), les maladies inflammatoires du SNC (encéphalite, méningoencéphalite ou encéphalomyélite) avec des présentations cliniques différentes de leurs formes



classiques, ainsi que les symptômes d'anxiété, d'insomnie et de dépression chez la population des professionnels de la santé.

En outre, des preuves d'une relation causale entre la COVID-19 et la thyroïdite subaiguë (SAT) ont été trouvées. De plus, le SARS-CoV-2 montre des signes de capacité à déclencher un plus grand nombre de complications et d'hospitalisations chez les patients présentant une carence en vitamine D. Ces constats ont été synthétisés dans le Tableau 01 en conjonction avec les méthodes et conclusions obtenues dans les articles sélectionnés pour cette revue.

Tableau 1. Synthèse des résultats trouvés dans les articles sélectionnés pour les années 2021 et 2022

AUTEUR, ANNÉE	TYPE DE MÉTHODE	RÉSULTATS	CONCLUSION
MARTÍN-GARRIDO, 2022	Revue systématique	Meta-analyse avec 47 910 patients, incluant 15 publications jusqu'au 01/01/2021. Cinquante-cinq effets à long terme ont été détectés : 80 % (IC à 95 % : 65-92 %) des infectés ont développé un ou plusieurs symptômes à long terme : fatigue (58 %), maux de tête (44 %), difficulté d'attention (27 %), perte de cheveux (25 %) et dyspnée (24 %).	La qualité des preuves des études incluses dans cette revue est faible, avec un risque élevé de biais et une hétérogénéité étendue en termes de prévalence de la maladie. De plus, leur validité externe est très limitée, sans groupes témoins et avec peu d'études incluant les enfants. Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études de cohortes prospectives contrôlées incluant différentes populations et contextes à risque.
ALBU <i>et al.</i>, 2021	Étude observationnelle transversale à centre unique	Patients présentant de la fatigue (86,6 %), de la dyspnée (66,7 %), un compromis cognitif subjectif (46,7 %) et des séquelles neurologiques (33,3 %). Les patients post-USI présentaient des séquelles de myopathie et de polyneuropathie de la maladie critique, des AVC, de l'encéphalopathie et une capacité vitale forcée plus faible par rapport aux patients non hospitalisés en USI. Un compromis cognitif était observé chez 63,3 % des patients.	La variabilité de l'atteinte physique et neuropsychologique post-COVID-19 nécessite un processus de dépistage complexe pour les patients en USI et hors USI. L'impact élevé des symptômes persistants sur les activités quotidiennes et la qualité de vie souligne la nécessité de rééducation.



KOZATO et al., 2021	Rapport de cas	Symptômes d'insuffisance respiratoire avant de développer des symptômes psychotiques (pensées paranoïaques avec hallucinations auditives et tactiles).	Ce cas met en évidence l'importance de l'identification précoce et du traitement des complications neuropsychiatriques dues à la COVID-19 dans un environnement hospitalier. Des recherches sont nécessaires dans ce domaine pour aider à prévenir et traiter ces complications.
FONTES et al., 2022	Consultation téléphonique avec 99 survivants. Les questionnaires suivants ont été utilisés : EuroQol Five-Dimensional Five-Level et World Health Disability Assessment Schedule 2.0 - 12 items.	Population étudiée avec une moyenne d'âge de 63 ans. La moyenne de l'échelle visuelle analogique d'EuroQol était de 65 %, avec seulement 35,3 % des survivants ne présentant pas de problèmes ou ayant des difficultés à effectuer leurs activités habituelles. Le World Health Disability Assessment Schedule 2.0 - 12 items a montré un handicap marqué dans la reprise du travail habituel ou des activités communautaires et dans la mobilité.	L'utilisation des deux outils suggère que l'état de santé des survivants serait moins bon que leur perception. L'identification précoce des séquelles peut aider à définir les flux et les priorités pour la rééducation et la réinsertion après une COVID-19 grave.
CÉNAT et al., 2021	Meta-analyse	La majorité des études ont été menées en Chine (k = 45) et dans la population générale (k = 41), le reste a été réalisé dans d'autres pays et auprès des professionnels de la santé, respectivement. Les données ont permis des comparaisons entre la population générale et les professionnels de la santé pour tous les symptômes de santé mentale, ainsi que des comparaisons entre les sexes (masculin et féminin) et les régions géographiques (Chine et autres pays) pour la dépression et l'anxiété. La prévalence de la dépression (15,97 %), de l'anxiété (15,15 %), de l'insomnie (23,87 %), du trouble de stress post-traumatique (21,94 %) et de la souffrance psychique (13,29 %). Les différences entre les groupes n'ont été trouvées que chez les professionnels de la santé (z = 2,69, p < 0,05), qui présentaient une prévalence	Les résultats suggèrent que les conséquences à court terme sur la santé mentale liées à la COVID-19 sont tout aussi élevées dans les pays touchés et chez tous les genres. Cependant, les rapports d'insomnie sont significativement plus élevés parmi les professionnels de la santé que dans la population générale.



		plus élevée de l'insomnie que les autres.	
SOUSA et al., 2022	Revue Systématiques de la Littérature	La prévalence des séquelles était : dépression (27,5 %), anxiété et insomnie (35,8 %) et stress (51,9 %). Dans trois des études incluses, les professionnels de la santé ont signalé un stress post-traumatique, une somatisation et des symptômes obsessionnels-compulsifs.	La pandémie de la COVID-19 a un impact psychologique significatif sur les professionnels de la santé, avec des prévalences importantes de dépression, d'anxiété, d'insomnie et de stress.
ALEMANNNO et al., 2021	Étude transversale, quantitative avec application d'un questionnaire	Parmi les 87 patients, 80 % présentaient des déficits neuropsychologiques et 40 % une dépression légère à modérée. Des altérations des fonctions visuospatiales/exécutives, de la nomination, de la mémoire à court et long terme, de l'abstraction et de l'orientation ont été mises en évidence. Les déficiences cognitives étaient corrélées à l'âge des patients.	Les patients présentant de graves altérations fonctionnelles montraient d'importantes déficits cognitifs et émotionnels liés principalement au vieillissement. Ces constatations doivent être prises en compte pour une prise en charge neuropsychiatrique adéquate des patients atteints de la COVID-19 à la phase subaiguë de la maladie et mettent en évidence la nécessité d'un soutien psychologique et d'un traitement à long terme pour les patients post-COVID-19.
ZAMANI et al., 2022	Revue systématique	26 patients ont été diagnostiqués avec une méningo-encéphalite. Une raideur de la nuque et une photophobie ont été décrites chez 4 patients. Le déclin de la conscience a été le symptôme clinique le plus courant, comprenant 6 cas de récupération tardive de la conscience après la sédation. On a trouvé 11 cas d'encéphalopathie hémorragique aiguë, avec crises convulsives et dysautonomie associées. 12 patients ont été diagnostiqués avec une encéphalite nécrosante aiguë, dont 5 cas avec hémorragie. Au total, 49 études ont rapporté 109 patients avec une encéphalite dans le contexte de l'infection	Nos preuves regroupées suggèrent que l'encéphalite liée à la Covid-19 se manifeste tardivement, principalement par des symptômes psychiatriques, de conscience, moteurs et/ou des nerfs crâniens. Les encéphalopathies aiguës démyélinisantes, hémorragiques ou nécrosantes sont souvent rapportées chez les adultes atteints de la Covid-19 et doivent être prises en considération dans la prise en charge des patients neuro-Covid. Il est crucial d'élaborer des lignes directrices et des



		<p>par le SARS-CoV-2. Sur les 109 patients, 12 cas d'encéphalite étaient suspectés d'être d'origine auto-immune, dont 7 ont été confirmés. Les troubles cognitifs, psychiatriques, de la conscience et moteurs étaient les manifestations neurologiques les plus fréquentes, suivies des déficits des nerfs crâniens et des convulsions.</p>	<p>considérations globales pour aborder la neuroinflammation dans le contexte de la Covid-19, en suivant et évaluant les patients récupérés pendant des mois et des années après l'infection.</p>
ZELADA-RIOS et al., 2021	Revue Systématique et Rapport de Cas	<p>Sept cas (77,8 %) d'encéphalomyélite aiguë disséminée modérée/grave. D'autres constats neurologiques comprenaient des signes pyramidaux (44,4 %), des signes du tronc cérébral (11,1 %), des signes cérébelleux (22,2 %), des crises (33,3 %) et une atteinte des nerfs périphériques (11,1 %).</p> <p>Chez les adultes, 73,68 % étaient des hommes (14 cas). Le nombre moyen de jours entre l'infection par la COVID-19 et le diagnostic d'ADEM était de 23,2 jours (de 4 à 60 jours). En ce qui concerne les symptômes de la COVID-19, 66,7 % étaient graves, 22,2 % légers et 11,1 % asymptomatiques.</p>	<p>La présentation clinique et neuro-imagerie de l'ADEM était similaire aux rapports pré-COVID-19, mais avec des cas graves plus fréquents et quelques changements démographiques dus à l'influence de l'épidémiologie du COVID-19 (personnes âgées et hommes). Aucune association n'a été trouvée entre la gravité de la COVID-19 et la gravité de l'ADEM lors de l'hospitalisation. Le taux de récupération était très faible chez les adultes, mais élevé chez les enfants.</p>
MANZANO et al., 2021	Revisão sistemática	<p>Quarante-six patients (28 hommes, âge médian de 49,5 ans, 1/3 >50 ans) ont été analysés, provenant de 26 rapports de cas ou séries de 8 pays ainsi que de 4 cas provenant des archives hospitalières des auteurs. L'infection à la COVID-19 a été confirmée biologiquement dans 91 % des cas, et la gravité de l'infection a nécessité des soins intensifs dans 67 % des cas. L'ADEM est survenue dans 31 cas, tandis que l'AHLE est survenue dans 15 cas.</p>	<p>Contrairement aux cas d'ADEM et d'AHLE de l'ère pré-pandémique, les rapports post-COVID-19 présentaient généralement un âge avancé au début, une infection antérieure grave, des hémorragies importantes à l'imagerie cérébrale, des atteintes neurologiques et un taux de mortalité élevé. Les résultats sont limités par des rapports de cas non standardisés, des informations de suivi tronquées et un biais de publication présumé.</p>
WANG et al., 2022	Revue systématique	<p>Un total de 48 patients atteints de la COVID-19 et diagnostiqués avec</p>	<p>En conclusion, le tableau clinique de l'ADEM associée à la COVID-19 a été</p>



		ADEM/AHLE ont été utilisés pour les analyses provenant de 37 rapports de cas et séries de cas publiés entre le 1er décembre 2019 et le 5 juin 2020.	présenté, révélant ainsi que cette association est rare. Le SARS-CoV-2 - ADEM semble partager la plupart des symptômes de l'ADEM classique, avec des différences modérées.
ZHANG et al., 2021	Revue systématique et méta-analyse	Étant donné que la dysfonction olfactive post-virale est la cause la plus courante des troubles de l'odorat et que les coronavirus font partie des nombreux agents pathogènes, il est raisonnable de considérer les troubles de l'odorat dans la COVID-19 comme une forme de DOPV (Dysfonction Olfactive Post-Virale).	L'étude a tenté de fournir des preuves pour prouver l'efficacité et la sécurité de l'entraînement olfactif chez les patients présentant des troubles de l'odorat liés à la COVID-19, nécessitant ainsi une poursuite de l'étude dans ce but.
CHRISTENSEN et al., 2022	Revue systématique narratif court	On a trouvé 17 cas de thyroïdite subaiguë (SAT) associée à la COVID-19 dans 15 publications. Les caractéristiques cliniques les plus courantes étaient : douleur et sensibilité du cou (13/17 ; 82 %) et tachycardie (8/17 ; 47 %).	Il est important de considérer la thyroïdite subaiguë chez les personnes atteintes de la COVID-19 et de demander des tests de fonction thyroïdienne dans ce contexte.
AFAGHI et al., 2021	Étude de cohorte rétrospective	Les cas de plus de 60 ans avaient une probabilité de 6,2 fois supérieure de décéder de la COVID-19 par rapport aux plus jeunes. Les patients masculins avaient environ 2 fois plus de chances de décéder de la maladie que les femmes. Un faible taux de vitamine D indiquait que les personnes présentant une carence en vitamine D avaient environ 3,3 fois plus de chances de décéder.	Un faible taux de vitamine D a augmenté indépendamment le risque de mortalité chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19.

Source : auteurs, 2022.

5. DISCUSSION

Selon Martín-Garrido (2022), la COVID-19 persistante ou le Long COVID est défini comme la présence de signes et de symptômes qui persistent ou se développent après la phase aiguë de la COVID-19. C'est une découverte significative qui affecte divers organes et systèmes du corps. Selon l'auteur cité, l'explication de la pathogenèse est



basée sur trois théories : les phénomènes immunitaires secondaires à l'infection, la réponse immunitaire anormale et la présence du virus dans des sites privilégiés.

En ce qui concerne les phénomènes immunitaires secondaires à l'infection et la réponse immunitaire anormale, le terme "tempête cytokinique" a été utilisé pour décrire le niveau élevé de cytokines inflammatoires présentes chez les patients atteints de formes graves de la COVID-19. Cet état inflammatoire peut aggraver les conditions préexistantes ou en provoquer de nouvelles, conduisant aux séquelles de la COVID-19 (BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY, 2020).

Concernant la présence du virus dans des sites privilégiés, on sait que le SARS-CoV-2 peut entraîner des problèmes à long terme par des lésions tissulaires directes, conduisant à la fibrose, ou par des dommages collatéraux dus à une inflammation excessive ou à des complications thrombotiques (BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY, 2020). Ainsi, les théories concernant la pathogenèse rejoignent ce qui a été présenté par García-Salido (2020).

Martín-Garrido (2022) indique que, dans un groupe de personnes âgées de 17 à 87 ans, les cinq symptômes les plus courants étaient la fatigue (58%), les maux de tête (44%), les difficultés d'attention (27%), la perte de cheveux (25%) et l'essoufflement (24%). *Albu et al.* (2021), en plus des résultats de Martín-Garrido (2022), ont montré une prévalence plus élevée de la fatigue (86,6%), de l'essoufflement (66,7%), de troubles cognitifs subjectifs (46,7%) et de séquelles neurologiques (33,3%) chez les patients infectés par le virus de la COVID-19.

Les séquelles les plus fréquentes étaient la fatigue, mentionnée à la fois par Martín-Garrido (2022) et *Albu et al.* (2021). Une explication possible est la gravité de l'état clinique, la tempête cytokinique en phase aiguë et les médicaments utilisés, tels que les corticostéroïdes (*LAM et al.*, 2009). Une autre explication est que cette séquelle a un impact direct sur la qualité de vie, principalement en influençant les activités physiques et cognitives essentielles de la vie quotidienne (*CEBAN et al.*, 2022). Enfin, la fatigue est l'un des principaux facteurs influençant les complications psychologiques, selon *Albu et al.* (2021).



Concernant les troubles psychologiques, Kozato *et al.* (2021) ont documenté le cas d'un homme sans antécédents de trouble psychiatrique, mais atteint de diabète de type 2, d'hypertension artérielle systémique, de stéatose hépatique non alcoolique, de tabagisme et d'antécédents d'alcoolisme, qui, après avoir contracté l'infection à la COVID-19, a passé 8 jours en unité de soins intensifs et a développé des attaques de panique, de l'insomnie, des hallucinations auditives et tactiles.

Indépendamment du sexe, du groupe ou de la région, on a observé une prévalence élevée de dépression, d'anxiété, d'insomnie et de troubles psychiatriques (KULAGA, 2021 ; FONTES *et al.*, 2022 ; CÉNAT *et al.*, 2021). Cependant, les symptômes neuropsychiatriques peuvent être déclenchés par divers agents pathogènes autres que la COVID-19.

Selon Sousa *et al.* (2022), la présence de symptômes isolés ou concomitants de dépression, d'anxiété, d'insomnie, de stress et de somatisation après la COVID-19 était remarquable chez les professionnels de la santé. Ces résultats sont étayés par l'étude menée par Pappa *et al.* (2020), dans laquelle ces symptômes étaient les principales complications observées chez ces professionnels pendant la pandémie de la COVID-19. Ainsi, il s'agit d'une population particulièrement vulnérable aux troubles psychiatriques, car elle est directement impliquée dans le diagnostic et la prise en charge des patients, étant soumise à des exigences extrêmes menaçant la résilience professionnelle.

Dans la revue d'Alemanno *et al.* (2021), qui a examiné l'impact de la COVID-19 sur les fonctions cognitives des patients hospitalisés et utilisé des outils d'évaluation neuropsychologique tels que le *Mini-Mental State Examination* (MMSE), le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) et l'échelle de dépression de Hamilton (HRSD), une corrélation a été observée entre les altérations cognitives et l'âge, avec une plus grande sévérité chez les patients plus âgés.

Des altérations ont été observées dans les domaines visuospatiaux/exécutifs, la nomination, la mémoire à court et à long terme, l'abstraction, l'orientation, la



dépression et l'anosmie ; cependant, selon Schou *et al.* (2021), il n'est pas clair si les déficits cognitifs initiaux sont liés aux effets à long terme de la COVID-19.

En ce qui concerne les séquelles liées au SNC, Zamani *et al.* (2022) ont cherché à déterminer le profil et les mécanismes déclenchants possibles des maladies inflammatoires dans le contexte de la COVID-19, notamment l'inflammation immunitaire médiée par la migration d'agents inflammatoires vers le SNC ; la synthèse intrathécale ou systémique d'autoanticorps résultant de la mimétisme moléculaire/de l'hyperactivité immunitaire ; l'invasion virale hématogène directe à travers la rupture de la barrière hémato-encéphalique ; l'invasion neuronale directe par le bulbe olfactif/autres nerfs crâniens, ce mécanisme étant directement lié à l'altération de l'odorat.

Ces mécanismes physiopathologiques expliquent les résultats trouvés par Zelada-rios *et al.* (2021), qui ont décrit et évalué qualitativement la relation entre l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) et la COVID-19, en rapportant la gravité de l'infection aux résultats. Globalement, l'ADEM classique a une incidence plus élevée chez les enfants ; cependant, dans les cas précédés par une infection au SARS-COV-2, il y avait une prédominance de la population adulte.

Cette disparité pourrait être une conséquence de la moindre susceptibilité des enfants à l'infection, ainsi que du développement d'une maladie asymptomatique ou bénigne. Dans tous les cas, le pourcentage de cas pédiatriques, soit 30% du total, suggère la nécessité d'une surveillance neurologique lors de l'évaluation post-COVID-19 chez les enfants. En ce qui concerne la population adulte, on a constaté que l'âge moyen était d'environ 50 ans, alors que dans l'ADEM classique, il serait compris entre 33 et 41 ans (Zelada-Rios *et al.*, 2021). Ce fait s'explique par la fréquence plus élevée des cas de COVID-19 chez les personnes âgées et par l'influence de la gravité de l'infection sur le développement de l'ADEM.

De plus, Manzano *et al.* (2021) ont trouvé une relation entre le développement de l'ADEM et de l'encéphalite leucoencéphalique hémorragique aiguë (AHLE) après l'infection par le SARS-COV-2. Ainsi, en ce qui concerne le moment, le développement



de l'ADEM et de l'AHLE a eu lieu dans la plage de 15 à 30 jours, avec comme principaux signes et symptômes neurologiques l'encéphalopathie (confusion, léthargie et difficulté à se réveiller après sédation), les déficits moteurs focaux, les déficits sensoriels focaux, les déficits des nerfs crâniens, les déficits cérébelleux et les convulsions.

Ainsi, il a été démontré que les cas d'ADEM post-COVID-19 partagent plusieurs symptômes avec le modèle classique, avec les différences suivantes : début de la COVID-19 et des symptômes de l'ADEM (25 jours après la COVID-19 et 7 à 14 jours dans la forme classique), distribution d'âge plus élevée des patients (médiane de 44 ans dans le post-COVID-19 et plus fréquente chez les enfants dans la forme classique), taux de récupération plus bas, distribution plus fréquente des lésions cérébrales dans la substance blanche péri-ventriculaire et le corps calleux, et lésions moins fréquentes dans la substance noire profonde (MANZANO *et al.*, 2021 ; WANG *et al.*, 2022 ; ZELADA-RIOS *et al.*, 2021).

Zhang *et al.* (2021) ont identifié les principaux mécanismes des troubles olfactifs dans l'infection par le SARS-COV-2 : le syndrome de la fente olfactive avec obstruction de la muqueuse, le syndrome anosmie post-viral, la tempête cytokinique et le sens altéré en raison de dommages directs aux neurones olfactifs et/ou d'une altération de la perception dans le centre olfactif du cerveau. De plus, étant donné que le coronavirus est l'un des nombreux agents pathogènes provoquant un dysfonctionnement olfactif post-viral (PVOD) et compte tenu de l'impact important de l'anosmie sur la qualité de vie des patients, il est nécessaire d'établir un protocole pour son traitement, comme l'ont également mentionné Chaves *et al.* (2021).

L'étude de Christensen *et al.* (2022) a fourni des résultats satisfaisants concernant la relation entre les faibles taux de vitamine D et l'aggravation de l'infection par la COVID-19. Dans cette étude, les patients ont été répartis en groupes de déficience, d'insuffisance et de suffisance en vitamine D. Un plus grand nombre de complications et des durées d'hospitalisation plus longues ont été observés chez les patients déficients en cette vitamine. De plus, 46,8% des patients déficients sont décédés, contre 29,4% de ceux qui étaient insuffisants et 5,5% de ceux qui étaient suffisants.



Ces données étayent la compréhension selon laquelle des concentrations sériques plus élevées de vitamine D sont associées à un risque réduit et à une moindre sévérité de la COVID-19 (MERCOLA *et al.*, 2020). Cependant, il n'a pas été prouvé que la déficience en cette vitamine puisse survenir comme séquelle de la COVID-19.

6. CONCLUSION

Les séquelles de la COVID-19 sont des troubles causés par le virus SARS-CoV-2 qui persistent longtemps même après la résolution de l'infection, affectant la vie des patients et leurs activités quotidiennes.

La fatigue et l'essoufflement ont été les séquelles les plus citées dans les études évaluées. Cependant, d'autres séquelles peuvent être observées, telles que les troubles psychologiques et neurologiques. Cette variété de séquelles et leur gravité, indépendamment de l'évolution de l'infection, démontrent la nécessité d'une évaluation minutieuse au sein d'un centre de rééducation spécifique.

De plus, il existe des indications que certains facteurs peuvent aggraver la maladie et augmenter les risques de complications, comme la déficience en vitamine D, qui mérite d'être examinée dans de futures études.

Dans ce contexte, le développement de nouvelles recherches scientifiques est nécessaire pour spécifier les séquelles et approfondir la connaissance à leur sujet, en comprenant leur évolution au fil des années. Cette pratique devrait viser à créer des protocoles efficaces pour le diagnostic des patients ayant contracté la COVID-19 et présentant des séquelles.

RÉFÉRENCES

AFAGHI, Siamak *et al.* Prevalence and clinical outcomes of vitamin D deficiency in COVID-19 hospitalized patients: a retrospective single-center analysis. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 255, n. 2, p. 127-134, 2021.

ALBU, Sergiu *et al.* What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. **NeuroRehabilitation**, v. 48, n. 4, p. 469-480, 2021.



ALEMANNI, Federica *et al.* COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. **Plos one**, v. 16, n. 2, p. e0246590, 2021.

ANDINO, Raul; DIAMOND, Michael. Editorial overview: Viral pathogenesis: Strategies for virus survival—Acute versus persistent infections. **Current Opinion in Virology**, v. 23, p. v, 2017.

British Society for Immunology. **Long-term immunological health consequences of COVID-19**, 2020 [acesso em 12 junho de 2023]. Disponível em: <https://www.immunology.org/coronavirus/immunology-and-covid-19/report-long-term-immunological-health-consequences-covid-19>

CAMPOS, Mônica Rodrigues *et al.* Burden of disease from COVID-19 and its acute and chronic complications: reflections on measurement (DALYs) and prospects for the Brazilian Unified National Health System. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

CEBAN, Felicia *et al.* Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 101, p. 93-135, 2022.

CÉNAT, Jude Mary *et al.* Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Psychiatry research**, v. 295, p. 113599, 2021.

CHAVES, Ieda Bezerra *et al.* Sequelas do COVID 19 em gustação e olfato: uma breve revisão bibliográfica. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano. 06, Ed. 11, Vol. 01, pp. 150-166. Novembro 2021.

CHRISTENSEN, Jacob *et al.* Risk factors, treatment, and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. **Internal Medicine Journal**, v. 52, n. 4, p. 522-529, 2022.

CORTINES, Juliana Reis; PREVELIGE JR, Peter. Editorial overview: Virus structure and expression. **Current opinion in virology**, v. 36, p. iii-v, 2019.

DE ALMEIDA, J. O. *et al.* COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Rev. Virtual Quim.** ISSN, v. 12, n. 6, p. 1464-1497, 2020.

FONTES, Liliana Cristina da Silva Ferreira *et al.* Impacto da COVID-19 grave na qualidade de vida relacionada com a saúde e a incapacidade: uma perspectiva de follow-up a curto-prazo. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 34, p. 141-146, 2022.



GARCÍA-SALIDO, Alberto. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. In: **Anales de Pediatría. Elsevier Doyma**, 2020. p. 60. e1-60. e7.

GONZALEZ-GARCIA, Pablo *et al.* From Cell to Symptoms: The Role of SARS-CoV-2 Cytopathic Effects in the Pathogenesis of COVID-19 and Long COVID. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 8290, 2023.

ISER, Betine Pinto Moehlecke *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

KOZATO, Nana; MISHRA, Monisha; FIRDOSI, Mudasir. New-onset psychosis due to COVID-19. **BMJ Case Reports CP**, v. 14, n. 4, p. e242538, 2021.

KULAGA, Stephanie S.; MILLER, Christopher WT. Viral respiratory infections and psychosis: a review of the literature and the implications of COVID-19. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 127, p. 520-530, 2021.

LAM, Marco Ho-Bun *et al.* Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 22, p. 2142-2147, 2009.

LAMERS, Mart M.; HAAGMANS, Bart L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature reviews microbiology**, v. 20, n. 5, p. 270-284, 2022.

LI, Na; RANA, Tariq M. Regulation of antiviral innate immunity by chemical modification of viral RNA. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, v. 13, n. 6, p. e1720, 2022.

LIBBY, P. Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **Eur Heart J**, v. 41, p. 3038-3044, 2020.

MAERTENS, Goedele N.; ENGELMAN, Alan N.; CHEREPANOV, Peter. Structure and function of retroviral integrase. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 20-34, 2022.

MANZANO, Giovanna S. *et al.* **Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis.** *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, v. 8, n. 6, 2021.

MARTÍN-GARRIDO, I.; MEDRANO-ORTEGA, F. J. Beyond acute SARS-CoV-2 infection: A new challenge for Internal Medicine. **Revista Clínica Española (English Edition)**, 2022.

MERCOLA, Joseph; GRANT, William B.; WAGNER, Carol L. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3361, 2020.



MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Conselhos sobre doença coronavírus (COVID-19) para o público**. 2022 Disponível em: <
https://www.who.int/pt/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAkMGcBhCSARIsAIW6d0Aq800D4W_6rzawkloiA663gy1wyD9gQgOARMqeG5_zj-ZTgL2CRyAaAu9vEALw_wcB>. Acesso em: 12 Jan 2023.

PAPPA, Sofia *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 88, p. 901-907, 2020.

SCHOU, Thor Mertz *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19—A systematic review. **Brain, behavior, and immunity**, v. 97, p. 328-348, 2021.

SOUSA, Liliana *et al.* Impacto psicológico da COVID-19 nos profissionais de saúde: revisão sistemática de prevalência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021.

WANG, Yumin *et al.* SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 3, p. 1071-1092, 2022.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, p. 199-213, 2021.

ZAMANI, Raha; POUREMAMALI, Rozhina; REZAEI, Nima. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. **Reviews in the Neurosciences**, v. 33, n. 4, p. 397-412, 2022.

ZELADA-RÍOS, Laura *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis and COVID-19: A systematic synthesis of worldwide cases. **Journal of Neuroimmunology**, v. 359, p. 577674, 2021.

ZHANG, Yu *et al.* Smell disorders in COVID-19 patients: role of olfactory training: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 100, n. 8, 2021.

Envoyé le 19 mai 2023.

Approuvé le 21 juin 2023.



¹ Étudiant en médecine à l'Université fédérale de l'Amapá (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3070-4823>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3498035518296432>. E-mail: llopesfc@gmail.com.

² Étudiant en médecine à l'Université fédérale de l'Amapá (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9251-1263>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2490105327753523>. E-mail: marcelusandrade15@hotmail.com.

³ Étudiant en médecine à l'Université fédérale de l'Amapá (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2383-7695>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0973533830971228>. E-mail: Willianglg@gmail.com.

⁴ Infirmière. Post-doctorat en santé publique avec double affiliation au Programme de troisième cycle de la Faculté des sciences infirmières de l'UERJ, RJ et à l'École supérieure des sciences infirmières de Coimbra, Portugal. Doctorat en santé collective de l'Université d'État de Campinas. Maîtrise en éducation de l'Université de l'État de Rio de Janeiro. Professeur à l'École de soins infirmiers Aurora de Afonso Costa de l'Université fédérale de Fluminense. Professeur du Programme académique en sciences des soins de santé de l'UFF. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6249-0808>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6800822152435035>. E-mail: donidaher@gmail.com.

⁵ Infirmière. Post-doctorat à l'Institut des sciences biomédicales Abel Salazar : Porto, Portugal. Professeur à l'École supérieure des sciences infirmières de Coimbra, Portugal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-4923>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4260250781663255>. E-mail: irmabrito@esenfc.pt.

⁶ Doctorat en psychologie et psychanalyse clinique. Doctorat en cours en communication et sémiotique à l'Université pontificale catholique de São Paulo (PUC/SP). Master en sciences de la religion à l'Université presbytérienne Mackenzie. Master en psychanalyse clinique. Licence en sciences biologiques. Licence en théologie. Il travaille depuis plus de 15 ans sur la méthodologie scientifique (méthode de recherche) dans l'orientation de la production scientifique des étudiants en master et doctorat. Spécialiste en études de marché et en recherches dans le domaine de la santé. ORCID: 0000-0003-2952-4337. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2008995647080248>.

⁷ Biologiste. Doctorat et master en théorie et recherche du comportement à l'Université fédérale du Pará. Enseignant et chercheur à l'Institut fédéral de l'Amapá – IFAP et au Programme de troisième cycle PROF-EPT. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0840-6307>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8303202339219096>. E-mail: claudio.gellis@ifap.edu.br.

⁸ Biomédical. Doctorat et master en maladies tropicales de l'Université fédérale du Pará. Enseignante à l'Université fédérale de l'Amapá. Professeur du Programme de troisième cycle en sciences de la santé de l'Université fédérale de l'Amapá. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5128-8903>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9314252766209613>. E-mail: amanda@unifap.br.

⁹ Superviseur. Médecin, maîtrise en enseignement des sciences de la santé. Étudiante au doctorat en sciences des soins de santé à l'Université fédérale Fluminense, École de soins infirmiers Aurora de Afonso Costa. Niterói, Rio de Janeiro, Brésil. Enseignante au cours de médecine de l'Université fédérale de l'Amapá (UNIFAP), Macapá, Amapá, Brésil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7742-144X>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8427706088023830>. E-mail: ma.helenama@gmail.com.