

COVID LONG



ENSEIGNEMENTS DE L'ENQUÊTE PAR ÉCHANTILLON ALÉATOIRE EN POPULATION GÉNÉRALE À L'AUTOMNE 2022

Les facteurs associés au COVID long*

POINTS CLÉS

- De nombreux facteurs de risque de COVID long ont été rapportés dans la littérature, mais l'hétérogénéité des définitions du COVID long et des schémas d'étude utilisés a complexifié la compréhension et la prévention de cette pathologie.
- Utilisant un modèle conceptuel tenant compte des relations entre les différents facteurs de risque de COVID long, et les données issues d'un échantillon aléatoire en population générale à l'automne 2022, nous avons mis en évidence un large spectre de facteurs associés au COVID long, liés d'une part, à l'infection par le SARS-CoV-2, et d'autre part, au contexte pathologique, psychologique et socio-économique de l'infection.
- Les résultats obtenus incitent à considérer le COVID long comme une affection dont les facteurs sont multiples et qui doivent être davantage pris en compte pour la prévention, l'accompagnement et la prise en charge des personnes atteintes de COVID.
- Dans la perspective de la préparation de la réponse aux menaces infectieuses émergentes, la population en âge de travailler, qui a porté la majeure partie du fardeau du COVID long pendant la pandémie de COVID-19, apparaît comme une cible prioritaire des stratégies de prévention des syndromes post-infectieux.

INTRODUCTION

Dès le milieu de l'année 2020, un état caractérisé par des symptômes divers et prolongés a été observé chez une partie des personnes infectées par le SARS-CoV-2. Cet état, qui peut durer plusieurs mois ou années et entraîner des limitations fonctionnelles chez les personnes touchées, a été qualifié d'« affection post-COVID-19 », de « séquelles post-aigües de la COVID-19 » ou plus communément de « COVID long ». De nombreuses définitions ont été utilisées pour étudier cet état, la plupart basées sur la persistance de symptômes apparus pendant l'infection ou dans les suites de celle-ci [1-5]. Par conséquent, les estimations de prévalence du COVID long sont très variables [6]. Différents facteurs de risque du COVID long ont été rapportés : sociodémographiques (sexe, âge, origine ethnique,

niveau d'étude, revenu, lieu de résidence), professionnels (statut, type et changements d'activité, infections en milieu professionnel), liés à l'état de santé (comorbidités physiques et psychiques préexistantes), aux comportements en matière de santé (consommation de tabac et d'alcool, activité physique, vaccination), aux infections par le SARS-CoV-2 (nombre, gravité, type de symptômes lors de la phase aiguë), aux contacts avec le système de santé et aux perceptions de la gravité et de l'information sur la COVID-19 [7-20]. Toutefois, ces différents facteurs de risque ont habituellement été évalués sans tenir compte de leurs interrelations potentielles. Ces limites méthodologiques ont également impacté la pertinence des revues systématiques et des méta-analyses [21]. Par ailleurs, la plupart des études sur le COVID long ont analysé des données recueillies au niveau des systèmes de santé, entraînant une surreprésentation

* Cette synthèse rassemble les principaux enseignements tirés des résultats du volet étiologique de l'enquête sur le COVID long réalisée en population générale à l'automne 2022, publiés dans trois articles : Coste J, Delpierre C, Robineau O, Rushyizekera M, et al., A multidimensional network of factors associated with long COVID in the French population. *Commun Med (Lond)* 2025;5:114; Makovski TT, Steichen O, Rushyizekera M, van den Akker M, Coste J. Relationship between multimorbidity, SARS-CoV-2 infection and long COVID: a cross-sectional population-based French survey. *BMC Med* 2025;23:222; 25; Rushyizekera M, Delpierre C, Makovski TT, Coste J. Occupational and non-occupational factors of post-COVID-19 condition: a cross-sectional survey in the French general working population. *BMJ Public Health* 2025;3(1):e001613. Une autre synthèse (à venir) concernera les impacts du COVID long sur la qualité de vie des personnes atteintes.

des personnes présentant des formes sévères ou hospitalisées de COVID-19. La plupart des patients souffrant de COVID long n'ayant pas été hospitalisés à la phase aiguë, les résultats de ces études ne permettent pas d'appréhender la complexité de la maladie et notamment les facteurs de risque de COVID long qui peuvent être différents selon les formes initiales. L'étude du phénomène en population générale, indépendamment de la sévérité lors de la phase aiguë, est donc indispensable.

Utilisant les données de l'enquête par échantillonnage aléatoire réalisée en France métropolitaine à l'automne 2022 par Santé publique France avec Ipsos [6], nous avons cherché à remédier aux limites des études antérieures et à évaluer les facteurs associés au COVID long dans le cadre d'une analyse épidémiologique structurée : nous avons ainsi utilisé plusieurs définitions du COVID long, comparé le groupe des personnes atteintes de COVID long à deux groupes contrôle (infectés sans COVID long et jamais infectés) et analysé les facteurs associés selon un modèle conceptuel prenant en compte les relations entre ces facteurs.

MÉTHODES

Réalisée entre le 2 septembre et le 31 décembre 2022, l'enquête a porté sur 10 615 adultes résidant en France métropolitaine (Hexagone et Corse), sélectionnés selon un échantillonnage aléatoire sur numéros de téléphone fixe et mobile [6]. Des informations ont d'abord été recueillies par entretien téléphonique (phase CATI) sur les caractéristiques socio-économiques, les infections par le SARS-CoV-2 (date d'apparition, diagnostic, infection en milieu professionnel, hospitalisation et admission dans une unité de soins intensifs), les symptômes présents (dans une liste de 31), avec des détails sur leur date d'apparition, les diagnostics alternatifs, l'impact sur les activités quotidiennes, et enfin la perception d'avoir eu un COVID long. Trois sous-échantillons de participants ont été invités à poursuivre l'enquête en ligne (phase CAWI) pour recueillir des informations sur les maladies chroniques préexistantes (dans une liste de 20), les comportements en matière de santé, la vaccination contre le SARS-CoV-2, le recours aux soins, les relations sociales et l'impact de la pandémie de COVID-19 sur les revenus et l'activité professionnelle. Des ratios d'échantillonnage adaptés ont été utilisés pour obtenir trois groupes (COVID long, infectés sans COVID long et jamais infectés) de taille suffisante pour permettre leur comparaison.

DÉFINITIONS DU COVID LONG

Quatre définitions ont été utilisées :

- 1) la définition de l'affection post-COVID-19 (APC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) exigeant au moins un symptôme apparu dans les trois mois suivant une infection probable par le SARS-CoV-2, ayant duré au moins deux mois, ayant un impact (même léger) sur les activités quotidiennes et non expliqué par un autre diagnostic [2];

- 2) une définition plus stricte de l'APC, avec au moins un symptôme ayant un impact au moins modéré sur les activités quotidiennes (quatre niveaux d'impact sur les activités quotidiennes ont été distingués : léger, modéré et fort et très fort);
- 3) une des deux définitions du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) exigeant au moins deux symptômes apparus après l'infection par le SARS-CoV-2, ayant duré au moins douze semaines et non expliqués par un autre diagnostic [3];
- 4) le COVID long « perçu » défini par une réponse positive à la question « Pensez-vous avoir eu une forme longue de COVID-19 ? ».

MODÈLE CONCEPTUEL DES FACTEURS DE RISQUE DE COVID LONG

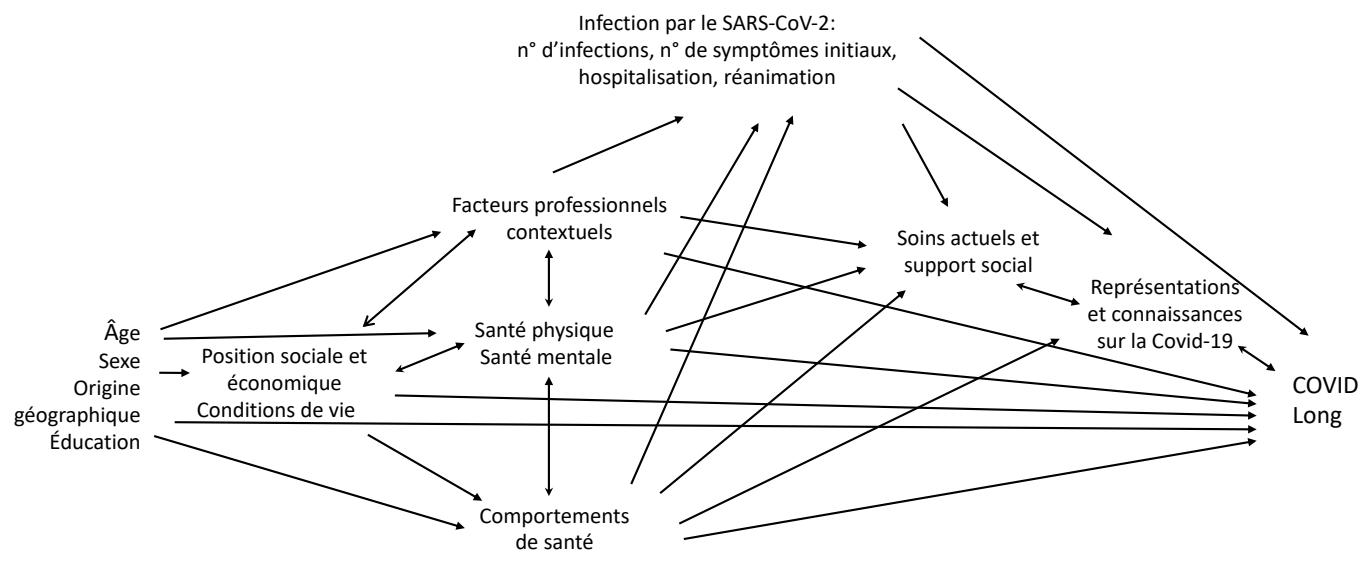
Un modèle conceptuel, représentant les facteurs de risque de COVID long et leurs interrelations, a été construit à partir d'une revue de la littérature dans le but de 1) définir des groupes pertinents de facteurs de risque potentiels et les principales relations entre ces ensembles ; et 2) identifier l'ensemble minimal de variables de confusion potentielles à contrôler (ajuster) pour chaque groupe de facteurs de risque et, symétriquement, identifier les variables susceptibles d'avoir un effet médiateur du risque de COVID long. Huit groupes de facteurs, opérant dans un ordre chronologique et potentiellement causal (Figure 1), ont ainsi été distingués [22] :

- 1) caractéristiques sociodémographiques de base ou précocement déterminées : âge, sexe, lieu de naissance et niveau d'étude ;
- 2) position socio-économique et conditions de vie : taille du ménage, statut de l'emploi, profession, revenu du ménage, sécurité financière, région de résidence, niveau d'urbanisation et de défavorisation de la commune de résidence [23] ;
- 3) comorbidités physiques et psychiques chroniques (diagnostiquées par un médecin) : nombre de maladies et type de maladies ;
- 4) comportements en matière de santé : tabagisme, consommation d'alcool, activité physique importante et modérée, sédentarité et vaccination contre le SARS-CoV-2 (nombre d'injections) ;
- 5) facteurs conjoncturels liés au travail : type d'employeur, impact de la pandémie de COVID-19 sur l'activité professionnelle et les conditions de travail, prise en charge d'un parent âgé ou handicapé ;
- 6) facteurs liés à l'infection par le SARS-CoV-2 : nombre d'infections, hospitalisation pour COVID-19, nombre et type de symptômes initiaux, infection sur le lieu de travail et ses circonstances ;
- 7) soins et relations sociales : nombre de consultations de médecins généralistes, nombre de spécialistes consultés et contacts avec la famille et les amis ;
- 8) représentations et connaissances sur la COVID-19 : perception de la gravité de la COVID-19 indépendamment de sa propre situation et information sur le COVID long.

ANALYSE STATISTIQUE

Sur la base du modèle conceptuel construit, plusieurs séries d'analyses statistiques utilisant des modèles de régression de Poisson avec variance robuste ont été conduites pour obtenir des rapports de prévalence (RP) et des intervalles de confiance (IC) à 95 % du COVID

FIGURE 1 | Modèle conceptuel du risque de COVID long



long ajustés de manière optimale. Deux groupes contrôle ont été considérés: 1) les sujets précédemment infectés par le SARS-CoV-2 sans COVID long, selon le paradigme classique faisant du COVID long une complication spécifique de l'infection par le SARS-CoV-2; et 2) les participants jamais infectés selon le paradigme alternatif du COVID long comme syndrome potentiellement dû également à des causes autres que l'infection par le SARS-CoV-2. Seuls les facteurs statistiquement associés au risque de COVID long ($p < 0,05$) à une étape donnée de l'analyse ont été considérés à l'étape suivante. Les huit groupes de facteurs ont été analysés en six étapes. En effet, les troisième, quatrième et cinquième groupes de facteurs ont été testés au cours d'une seule et même troisième étape de l'analyse, car aucun ordre chronologico-logique ne pouvait être établi en raison des relations bidirectionnelles entre les facteurs de ces ensembles.

À chaque étape, des interactions ont été testées entre les facteurs associés au COVID long. La définition de l'APC de l'OMS a été utilisée pour l'analyse principale, tandis que les trois autres définitions ont été utilisées pour les analyses de sensibilité. Pour minimiser le risque de causalité inverse du COVID long sur certains facteurs étudiés (par exemple, le faible revenu du ménage et l'insécurité financière peuvent augmenter le risque de COVID long, mais ce dernier peut aussi réduire le revenu et affecter la sécurité financière), une quatrième analyse de sensibilité n'a pris en compte que les participants ayant contracté des infections à SARS-CoV-2 depuis moins d'un an [22].

Deux analyses complémentaires ont été réalisées pour préciser 1) les comorbidités physiques et psychiques chroniques (ainsi que leurs combinaisons les plus prévalentes, observées chez plus de 30 sujets) associées au COVID long chez les sujets infectés [24]; et 2) les facteurs professionnels et non professionnels associés au COVID long dans la population des sujets actifs (ayant exercé une

activité professionnelle ou ayant été demandeurs d'emploi au cours des 12 derniers mois) [25].

Toutes les estimations de ratios de prévalence ont été pondérées pour tenir compte à la fois de la probabilité de sélection des participants et de la structure de la population française.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS DE L'ENQUÊTE

Au total, 1813 participants ont répondu à l'entretien détaillé (CAWI), avec un taux de réponse de 43 %, similaire dans les trois groupes de sujets échantillonnés (COVID long, infectés sans COVID long et jamais infectés). Parmi les participants infectés, 7 % répondaient à la définition de l'APC de l'OMS, dont 64 % avec au moins un symptôme ayant un impact au moins modéré sur les activités quotidiennes (définition stricte de l'APC). En outre, parmi ces mêmes participants infectés, 7 % répondaient à la définition du COVID long du NICE et 13 % estimaient avoir un COVID long. Parmi les sujets ayant une APC selon l'OMS, 71 % étaient des femmes, 82 % étaient âgés de 25 à 64 ans et 67 % avaient un emploi.

ANALYSE PRINCIPALE

Les modèles finaux obtenus à chaque étape de l'analyse principale (facteurs associés à l'APC) sont présentés dans le Tableau 1. Le sexe est très fortement et positivement associé à l'APC, avec un rapport de prévalence de plus de deux pour la femme par rapport à l'homme. L'âge de plus de 65 ans est négativement associé à l'APC.

TABLEAU 1 | Modèles finaux des facteurs associés à l'affection post-COVID-19 de l'OMS (définition standard), rapports de prévalence (RP) et intervalles de confiance (IC) à 95 % (IC) obtenus à chaque étape*

| | | Risque vs. infectés non-APC RP (IC 95 %) | Risque vs. non infectés RP (IC 95 %) |
|--|---|---|---|
| Étape 1 | | | |
| Sexe | Femme | 2,05 (1,45-2,89) | 2,15 (1,43-3,21) |
| | Homme | 1,00 | 1,00 |
| Âge | 18-24 ans | 0,52 (0,25-1,08) | 0,50 (0,21-1,21) |
| | 25-34 ans | 1,00 | 1,00 |
| | 35-44 ans | 0,84 (0,50-1,41) | 0,81 (0,43-1,53) |
| | 45-54 ans | 1,06 (0,65-1,72) | 0,97 (0,53-1,78) |
| | 55-64 ans | 0,94 (0,57-1,55) | 0,58 (0,32-1,07) |
| | 65-74 ans | 0,62 (0,33-1,18) | 0,25 (0,12-0,51) |
| | ≥ 75 ans | 0,25 (0,07-0,88) | 0,05 (0,01-0,20) |
| Étape 2 | | | |
| Sécurité financière du ménage | Forte | 0,52 (0,38-0,71) | 0,58 (0,40-0,85) |
| | Faible | 1,00 | 1,00 |
| Taille du ménage | 1 personne | | 0,56 (0,34-0,94) |
| | ≥ 2 personnes | - | 1,00 |
| Étape 3 | | | |
| Impact négatif de la pandémie sur l'activité et les conditions de travail | Oui | 1,42 (1,02-1,98) | 1,53 (1,02-2,28) |
| | Non | 1,00 | 1,00 |
| Nombre de maladies chroniques préexistantes | 0 | 1,00 | 1,00 |
| | 1 | 1,61 (0,97-2,66) | 1,57 (0,89-2,76) |
| | 2+ | 2,58 (1,57-4,24) | 2,82 (1,57-5,06) |
| Maladie respiratoire chronique | Oui | | 2,01 (1,19-3,38) |
| | Non | | 1,00 |
| Troubles visuels et auditifs | Oui | 1,70 (1,16-2,49) | |
| | Non | 1,00 | |
| Troubles mentaux | Oui | 1,95 (1,36-2,80) | 2,70 (1,67-4,35) |
| | Non | 1,00 | 1,00 |
| Statut vaccinal contre le SARS-CoV-2 | 0 ou 1 dose | | 1,00 |
| | ≥ 2 doses | | 0,44 (0,30-0,64) |
| Interactions*** | Nombre de maladies chroniques × Age | pos (0,01) | |
| | Maladies mentales × Sexe | | neg (0,04) |
| Étape 4 | | | |
| Nombre d'infections par le SARS-CoV-2 | 1 | | 1,00 |
| | 2 | | 1,71 (1,18-2,47) |
| | ≥ 3 | | 3,32 (2,04-5,42) |
| Nombre de symptômes de COVID-19 à la phase aiguë | 1 à 5 | | 1,00 |
| | 6 à 7 | | 1,42 (0,95-2,13) |
| | ≥ 8 | | 1,79 (1,17-2,75) |
| Myalgies à la phase aiguë | Oui | | 1,72 (1,11-2,67) |
| | Non | | 1,00 |
| Interactions*** | Nombre de maladies chroniques × Myalgies à la phase aiguë | | neg (0,03) |
| | | | |
| Étape 6** | | | |
| Perception de la gravité du COVID-19 | 0 à 5/10 | 1,00 | 1,00 |
| | 6 à 10/10 | 1,74 (1,26-2,40) | 1,89 (1,32-2,71) |
| Niveau d'information sur le COVID long | Bien ou très bien informé | | 0,57 (0,39-0,83) |
| | Mal ou non informé | | 1,00 |

APC : affection post-COVID-19

* Étape 1 : caractéristiques sociodémographiques de base et précocement déterminés ; Étape 2 : Étape 1 plus position sociale et économique actuelle et conditions de vie ; Étape 3 : Étape 2 plus comorbidités physiques et mentales préexistantes, comportements de santé et facteurs liés au travail conjoncturels ; Étape 4 : Étape 3 plus facteurs liés à l'infection par le SARS-CoV-2 ; Étape 5 : Étape 4 plus soins et soutien social ; Étape 6 : Étape 5 plus représentations liées au COVID-19

** Étant donné qu'aucun des facteurs testés à l'étape 5 n'a été associé de manière indépendante au COVID long, le modèle final à cette étape est le même qu'à l'étape 4.

*** Signe et p-value du coefficient d'interaction. Un signe positif (pos) indique un risque plus élevé fourni par l'association de facteurs (effet super-multiplicatif), tandis qu'un signe négatif (neg) indique un risque plus faible fourni par l'association de facteurs (effet sous-multiplicatif).

Parmi les facteurs socio-économiques, seules la taille du ménage (≥ 2 personnes) et surtout l'insécurité financière étaient associées positivement à l'APC. Le nombre de comorbidités chroniques pré-existantes était associé positivement à l'APC, avec une relation dose-réponse. Outre le nombre de comorbidités, les troubles mentaux, les troubles sensoriels et les maladies respiratoires chroniques étaient associés positivement à l'APC. Chez les sujets infectés, le nombre d'infections et de symptômes à la phase aiguë de la COVID-19 était fortement associé à l'APC avec des relations dose-réponse. Parmi les symptômes initiaux du SARS-CoV-2, les myalgies étaient positivement associées de manière indépendante à l'APC. Les contacts avec le système de santé, évalués par les nombres de consultations de médecins généralistes et de spécialistes, n'étaient pas associés indépendamment à l'APC. Les contacts avec la famille et les amis n'étaient pas non plus associés à l'APC, contrairement à la perception globale de la sévérité de la COVID-19 et du niveau (moindre) d'information sur le COVID long. Très peu d'interactions étaient significatives à chaque étape de la modélisation (Tableau 1) et il n'a pas été observé d'ensembles cohérents d'interactions.

ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Par rapport à l'analyse principale utilisant la définition « standard » de l'APC de l'OMS, les associations étaient parfois plus fortes avec les définitions alternatives et en particulier pour la définition stricte (par exemple, pour le nombre de maladies chroniques individuelles, les troubles mentaux, la vaccination) [22]. L'analyse basée sur le COVID long perçu a révélé des associations avec des symptômes initiaux de la COVID-19 différentes de celles retrouvées dans l'analyse principale, telles qu'avec la fatigue, la dyspnée et l'anxiété-agueuse, et a mis en évidence une association du COVID long avec une hospitalisation à la phase aiguë et à un niveau d'étude inférieur chez les participants infectés. Des interactions ont également été rarement observées dans ces analyses [22].

MORBIDITÉS ET MULTIMORBIDITÉ PRÉEXISTANTES ASSOCIÉES AU COVID LONG

L'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde, les troubles du rythme cardiaque, les troubles de l'audition et de la vue non corrigés, la dépression, l'anxiété, la lombalgie et l'arthrose périphérique sont positivement et indépendamment associées à l'APC chez les personnes infectées (Tableau 2). Des associations positives avec l'APC sont observées pour 19 des 26 dyades les plus prévalentes et pour la triade anxiété, dépression et lombalgie (Tableau 2) avec des rapports de prévalence particulièrement élevés en présence de trouble du rythme cardiaque, de lombalgie et d'anxiété [24].

TABLEAU 2 | Associations entre les maladies individuelles et les combinaisons de maladies et l'affection post-COVID-19 chez les sujets infectés. Rapports de prévalence (RP) et intervalles de confiance (IC) à 95 % (IC) ajustés sur l'âge, le sexe, la sécurité financière du ménage et le nombre d'infections

| | RP (IC 95 %) |
|--|--------------------------|
| Maladies individuelles | |
| Hypertension | 1,34 [0,80-2,27] |
| Angine de poitrine ou infarctus du myocarde | 4,14 [1,17-14,70] |
| Accident vasculaire cérébral | 2,15 [0,40-11,41] |
| Troubles du rythme cardiaque | 2,63 [1,60-4,33] |
| Cancer solide ou hémopathie | 0,64 [0,16-2,52] |
| Bronchite chronique et emphysème | 1,68 [0,83-3,37] |
| Asthme | 1,48 [0,83-2,65] |
| Atteintes de l'audition | 1,76 [1,07-2,90] |
| Troubles de la vue non corrigés | 2,60 [1,72-3,93] |
| Dysthyroïdies (hypo- et hyperthyroïdies) | 1,02 [0,58-1,79] |
| Dépression | 2,93 [2,02-4,25] |
| Anxiété | 2,55 [1,84-3,54] |
| Lombalgie | 1,89 [1,36-2,62] |
| Arthrose des articulations périphériques | 2,08 [1,38-3,12] |
| Ostéoporose | 1,33 [0,60-2,93] |
| Insuffisance rénale | 0,99 [0,24-4,14] |
| Séquelle de blessure | 1,26 [0,66-2,40] |
| Diabète | 1,68 [0,91-3,08] |
| Obésité | 1,09 [0,74-1,59] |
| Combinaisons de maladies | |
| Hypertension + lombalgie | 2,48 [1,26-4,89] |
| Hypertension + arthrose des articulations périphériques | 1,55 [0,65-3,67] |
| Hypertension + obésité | 1,80 [0,87-3,75] |
| Anxiété + dépression | 2,75 [1,81-4,19] |
| Anxiété + lombalgie | 2,29 [1,50-3,50] |
| Anxiété + obésité | 1,99 [1,15-3,44] |
| Lombalgie+ arthrose des articulations périphériques | 2,80 [1,67-4,69] |
| Lombalgie+ obésité | 0,90 [0,43-1,90] |
| Hypertension + troubles du rythme cardiaque | 2,61 [1,05-6,50] |
| Hypertension + atteintes de l'audition | 2,56 [1,03-6,34] |
| Hypertension + anxiété | 2,12 [0,93-4,83] |
| Hypertension + diabète | 2,62 [1,02-6,76] |
| Troubles du rythme cardiaque + Anxiété | 3,73 [1,98-7,01] |
| Troubles du rythme cardiaque + lombalgie | 4,17 [2,03-8,53] |
| Troubles du rythme cardiaque + arthrose des articulations périphériques | 2,82 [1,14-6,95] |
| Atteintes de l'audition + anxiété | 2,35 [1,17-4,74] |
| Atteintes de l'audition + lombalgie | 2,66 [1,26-5,62] |
| Atteintes de l'audition + arthrose des articulations périphériques | 2,32 [1,07-5,04] |
| Troubles de la vue non corrigés + Anxiété | 2,90 [1,70-4,92] |
| Troubles de la vue non corrigés + lombalgie | 2,34 [1,27-4,30] |
| Troubles de la vue non corrigés + arthrose des articulations périphériques | 3,70 [2,15-6,37] |
| Dysthyroïdies + lombalgie | 1,67 [0,76-3,65] |
| Dépression + lombalgie | 2,72 [1,56-4,75] |
| Anxiété + arthrose des articulations périphériques | 3,30 [2,02-5,38] |
| Arthrose des articulations périphériques + obésité | 1,01 [0,41-2,47] |
| Diabète + obésité | 1,44 [0,66-3,16] |
| Anxiété + dépression + lombalgie | 2,73 [1,54-4,84] |

TABLEAU 3 | Modèles finaux incluant les facteurs professionnels et non professionnels de l'affection post-COVID-19 de l'OMS (définition standard) dans la population active. Rapports de prévalence (RP) et intervalles de confiance (IC) à 95 % obtenus à l'étape 4 et à l'étape 2 pour les comparaisons avec les participants infectés sans APC et les participants non infectés, respectivement

| | | Risque vs. infectés non-APC RP (IC 95 %) | Risque vs. non infectés RP (IC 95 %) |
|--|---------------|---|---|
| Sexe | Femme | 1,55 (1,03-2,33) | 1,85 (1,18-2,90) |
| | Homme | 1 [ref] | 1 [ref] |
| Âge | 18-24 ans | 1,02 [0,60-1,72] | 0,83 [0,48-1,45] |
| | 25-34 ans | 1 [ref] | 1 [ref] |
| | 35-44 ans | 1,10 [0,69-1,76] | 0,86 [0,51-1,48] |
| | ≥ 55 ans | 1,17 [0,70-1,97] | 0,63 [0,34-1,16] |
| Taille du ménage | 1 personne | | 0,49 (0,25-0,97) |
| | ≥ 2 personnes | | 1 [ref] |
| Sécurité financière du ménage | Forte | 0,68 (0,48-0,97) | |
| | Faible | 1 [ref] | |
| Nombre de maladies chroniques préexistantes | 0 | 1 [ref] | 1 [ref] |
| | 1 | 2,17 (1,24-3,80) | 1,86 (1,00-3,46) |
| | ≥ 2 | 3,38 (1,91-5,97) | 3,55 (1,74-7,24) |
| Anxiété | Oui | 1,64 (1,09-2,47) | 2,98 (1,68-5,30) |
| | Non | 1 [ref] | 1 [ref] |
| Séquelles de blessure | Oui | | 2,31 (1,08-4,91) |
| | Non | | 1 [ref] |
| Statut vaccinal contre le SARS-CoV-2 | 0 ou 1 dose | | 1 [ref] |
| | ≥ 2 doses | | 0,42 (0,28-0,61) |
| Perception de la gravité du COVID-19 | 0 à 5 octobre | 1 [ref] | |
| | 6 à 10/10 | 1,72 (1,19-2,48) | |
| Contexte de l'infection à SARS-CoV-2 sur le lieu de travail | | | |
| Infection au contact de clients ou du public | Oui | 0,23 (0,07-0,76) | |
| | Non | 1 [ref] | |
| Infection lors de soins de malades | Oui | 2,06 (1,08-3,94) | |
| | Non | 1 [ref] | |
| Infection au contact d'un collègue | Oui | 1,61 (1,04-2,48) | |
| | Non | 1 [ref] | |
| Impact de la pandémie sur l'activité et les conditions de travail | | | |
| Augmentation de la charge de travail | Oui | | 2,85 (1,12-7,24) |
| | Non | | 1 [ref] |

APC : affection post-COVID-19

FACTEURS DE COVID LONG DANS LA POPULATION ACTIVE

Dans cette analyse portant sur 1131 participants en situation d'activité, les infections par le SARS-CoV-2 contractées lors d'une activité professionnelle de soins, au contact d'un collègue ou en cas d'augmentation de la charge de travail sont positivement associées à l'APC, tandis que l'infection contractée lors du contact avec le public ou les clients l'est négativement (Tableau 3). Le sexe féminin, la taille du ménage (≥ 2 personnes), l'insécurité financière du ménage, le nombre de maladies chroniques préexistantes, l'anxiété, les séquelles de blessures et la gravité perçue de l'infection par le SARS-CoV-2 sont également associées positivement à l'APC dans cette population [25].

DISCUSSION

L'enquête par échantillon aléatoire réalisée en population générale à l'automne 2022 a permis de confirmer ou de révéler 15 facteurs associés au COVID long en population générale relevant 1) des caractéristiques sociodémographiques de base (sexe féminin, âge < 65 ans), 2) de la position socio-économique (taille du ménage ≥ 2 personnes, insécurité financière), 3) de la préexistence de comorbidités chroniques (troubles du rythme cardiaque, troubles sensoriels, dépression, anxiété, lombalgie et arthrose périphérique) et de leur accumulation, 4) des comportements en matière de santé (absence de vaccination contre le SARS-CoV-2), 5) des facteurs conjoncturels liés au travail (impact de la pandémie de COVID-19 sur les conditions de travail, et notamment la charge de travail, l'infection lors d'une activité professionnelle de soins), 6) de l'infection par le SARS-CoV-2 (nombre d'infections, nombre de symptômes lors de la phase aiguë, infection en milieu professionnel) et 7) des représentations et connaissances sur la COVID-19 (gravité et information sur les formes longues). Ce large spectre de facteurs associés au COVID long incite à considérer celui-ci non seulement comme une complication de l'infection par le SARS-CoV-2, mais aussi comme pouvant résulter de l'action de facteurs contextuels. Aucune interaction entre les facteurs n'ayant été mise en évidence de manière reproductible, le modèle conceptuel relativement simple utilisé (Figure 1) a été conforté à l'exception du septième groupe de facteurs (liés aux soins et aux relations sociales non retrouvés associés au COVID long).

L'augmentation du risque de COVID long des femmes a été plusieurs fois rapportée [7-10] et peut être en partie expliquée par les infections par le SARS-CoV-2, et les comorbidités, notamment psychiques, plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes [26-28]. Une réduction du risque de COVID long chez les sujets âgés de plus de 65 ans et surtout de plus 75 ans (ou les participants retraités dans certaines analyses) a également été observée dans plusieurs études en population [5,6], en lien avec des infections par le SARS-CoV-2, moins fréquentes dans cette tranche d'âge. L'insécurité financière ressentie est apparue comme le facteur social le plus fortement associé au COVID long, davantage que le niveau d'étude, la profession, les revenus du ménage ou le niveau de défavorisation de la commune de résidence rapportés dans certaines études antérieures [8,9,17,18]. Plus que le type de profession et d'employeur, l'impact négatif de la pandémie de COVID-19 sur les conditions de travail a été trouvé associé au risque de COVID long. Ce résultat, qui n'avait pas été rapporté auparavant, souligne l'importance des mauvaises conditions de travail causées par la pandémie et sa gestion [25,29]. Le nombre de comorbidités préexistantes est positivement associé au COVID long mais certaines de ces comorbidités sont plus fortement associées que les autres, particulièrement les troubles mentaux [7-20,30]. Cette étude a également retrouvé une association plus forte du COVID long avec diverses pathologies cardiaques, respiratoires chroniques et à des troubles sensoriels non corrigés préexistants, et à leurs associations, qui pourraient refléter la fragilité biologique et sociale des personnes atteintes [22,24]. À l'exception de la vaccination, dont l'effet protecteur contre l'infection par le SARS-CoV-2, et les formes graves en cas d'infection, et donc indirectement contre le COVID long, est

indiscutable [16,31,32], les comportements en matière de santé n'ont pas été trouvés associés au risque de COVID long après ajustement sur les comorbidités, contrairement à certaines études rapportant le tabagisme comme un facteur de risque indépendant. Nos analyses ont également confirmé que le nombre d'infections aiguës et le nombre de symptômes lors de la phase aiguë sont des facteurs importants de COVID long [7,10,19], sans qu'aucun des symptômes initiaux ne ressorte de manière claire. Ces résultats peuvent faire évoquer les conséquences d'une infection multisystémique ou bien la propension de certains sujets à ressentir des symptômes somatiques [33].

Les contacts avec le système de santé et les relations sociales ne sont pas apparus associés au COVID long, à la différence des représentations et connaissances sur la COVID-19 et le COVID long. Bien qu'ils puissent résulter de mécanismes psychologiques reliant les préoccupations liées à la COVID-19 au risque de COVID long, comme cela a déjà été rapporté [19], ces derniers facteurs peuvent aussi résulter de l'expérience du COVID long qui conduit les personnes atteintes à réévaluer la gravité de la COVID-19 et à avoir des attentes augmentées d'informations sur cette affection.

L'enquête réalisée a plusieurs forces. D'abord, une approche épidémiologique structurée a été utilisée pour évaluer de manière exhaustive les facteurs de risque du COVID long selon les deux paradigmes principaux 1) celui d'une complication spécifique de l'infection par le SARS-CoV-2 et 2) celui d'un syndrome non spécifique tel que, par exemple, le syndrome de fatigue chronique [34,35]. Ensuite, l'étude a porté sur un échantillon aléatoire avec un taux de participation satisfaisant, qui a permis de faire des inférences à la population générale. Enfin, une évaluation complète et détaillée des symptômes a été menée avec l'utilisation de plusieurs définitions du COVID long, soit basées sur les symptômes (avec plusieurs seuils de gravité), soit autodéclarée (« perçue »), ayant permis d'évaluer la robustesse des résultats obtenus (grâce à des analyses de sensibilité) en intégrant le point de vue des personnes concernées. Plusieurs limites doivent toutefois être soulignées. Tout d'abord, la nature transversale de l'étude limite la portée des inférences causales. Malgré la chronologie peu discutable de l'exposition à de nombreux facteurs étudiés, les ajustements effectués en fonction de cette chronologie et l'analyse de sensibilité limitée aux participants récemment infectés (qui a donné des résultats similaires), la prudence est requise pour l'interprétation causale des associations constatées. Plusieurs relations dose-effet observées, notamment entre le nombre de morbidités chroniques préexistantes, le nombre d'infections, le nombre de symptômes lors de la phase aiguë et le COVID long fournissent néanmoins des arguments solides en faveur d'une relation forte, voire causale, entre ces facteurs et le COVID long. D'autre part, la nature rapportée des données, bien qu'elles aient été collectées par des professionnels expérimentés lors de l'étape CATI, soulève la question des erreurs de classification. Les participants n'ayant pas été informés des objectifs précis de l'étude, ces erreurs sont probablement non différentielles, et tendent à atténuer les associations observées. Ensuite, en raison de la guérison spontanée des patients atteints de COVID long au fil du temps, il n'a pas été possible d'évaluer l'effet des différentes vagues ou variants de SARS-CoV-2. L'étude ne permet donc pas de confirmer

si la première vague était associée à un risque plus élevé de COVID long que la seconde, malgré la circulation du même variant [11], ou si les vagues omicron étaient associées à un risque plus faible, comme cela a été suggéré [36,37]. Enfin, malgré la taille importante de l'échantillon, la puissance était limitée pour la détection d'effets faibles ou même modérés associés à une exposition rare (par exemple, l'hospitalisation pour COVID-19).

CONCLUSION

Cette enquête apporte des preuves épidémiologiques de l'existence d'un réseau multidimensionnel de facteurs associés au COVID long. Si plusieurs facteurs sont liés à l'infection par le SARS-CoV-2, d'autres ressortent du contexte individuel (caractéristiques sociodémographiques, conditions de travail, comorbidités chroniques pré-existantes et expérience globale du COVID-19) qui pourraient exacerber ou entretenir les symptômes. Cette enquête fournit ainsi des arguments quantitatifs en faveur de l'utilisation d'une perspective intégrative et non réductrice du COVID long, avec la prise en compte des processus biologiques, psychologiques et sociaux [38], qui s'est avérée depuis longtemps utile dans le domaine des maladies chroniques [39], et pourrait l'être également pour les autres syndromes post-infectieux. Outre le rôle des infections à SARS-CoV-2 et de leur prévention efficace par la vaccination et d'autres mesures protectrices, l'enquête suggère fortement le rôle joué par les comorbidités physiques et psychiques, les mauvaises conditions de travail et l'insécurité financière, ainsi que la perception de la gravité de la COVID-19 et le niveau moindre d'information sur le COVID long. Ces facteurs, dont certains ont été aggravés par la gestion de l'épidémie, révèlent un contexte défavorable à la récupération [40], alors que plus des deux tiers des adultes atteints de COVID long sont professionnellement actifs.

Les résultats de cette enquête enrichissent les connaissances sur les facteurs du COVID long mais apportent également des enseignements pour la préparation de la réponse aux menaces infectieuses émergentes. Il est en effet nécessaire de considérer pour celles-ci un « double fardeau » incluant les infections aiguës mais aussi les formes longues ou « syndromes post-infectieux », en lien avec la vulnérabilité biologique, psychologique et socio-économique d'une partie de la population et particulièrement celle en situation d'activité, qui devrait bénéficier d'une attention particulière en termes de vaccination et d'information. ●

RÉFÉRENCES

- [1] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-615.
- [2] Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e102-e107.
- [3] NICE COVID-19 guideline scope: Management of the long-term effects of COVID-19 October 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/documents/final-scope> (accessed 2025/05/28).
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions. Available at: <https://www.covid.gov/be-informed/longcovid/about#term> (accessed 2025/05/28 redirection automatique <https://www.whitehouse.gov/lab-leak-true-origins-of-covid-19/#term>).
- [5] National Center for Health Statistics. U.S. Census Bureau, Household Pulse Survey, 2022–2023. Long COVID. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm> (accessed 2025/05/28).
- [6] Coste J, Delpierre C, Richard JB, Alleaume C, Gallay A, Tebeka S, *et al.* Prevalence of long COVID in the general adult population according to different definitions and sociodemographic and infection characteristics. A nationwide random sampling survey in France in autumn 2022. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30:924-929.
- [7] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27:626-631.
- [8] Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, *et al.* Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun* 2022;13:1957.
- [9] Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, *et al.* Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* 2022;28:1706-1714.
- [10] Robineau O, Zins M, Touvier M, Wiernik E, Lemogne C, de Lamballerie X, *et al.*; Santé, Pratiques, Relations et Inégalités Sociales en Population Générale Pendant la Crise COVID-19—Sérologie (SAPRIS-SERO) Study Group. Long-lasting Symptoms After an Acute COVID-19 Infection and Factors Associated With Their Resolution. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2240985.
- [11] Pastorello A, Meyer L, Coste J, Davisse-Paturet C, de Lamballerie X, Melchior M, *et al.*; EpiCov study group. Temporal changes in the risk of six-month post-COVID symptoms: a national population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 2025;194:162-171.
- [12] Wang S, Quan L, Chavarro JE, Slopen N, Kubzansky LD, Koenen KC, *et al.* Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. *JAMA Psychiatry* 2022;79:1081-91.

- [13] Matta J, Robineau O, Wiernik E, Carrat F, Severi G, Touvier M, et al. Depression and anxiety before and at the beginning of the COVID-19 pandemic and incident persistent symptoms: a prospective population-based cohort study. *Mol Psychiatry* 2023;28:4261-71.
- [14] Tebeka S, Carcaillon-Bentata L, Decio V, Alleaume C, Beltzer N, Gallay A, et al. Complex association between post-COVID-19 condition and anxiety and depression symptoms. *Eur Psychiatry* 2023;67:e1
- [15] Wang S, Li Y, Yue Y, Yuan C, Kang JH, Chavarro JE, et al. Adherence to Healthy Lifestyle Prior to Infection and Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med* 2023;183:232-241.
- [16] Lundberg-Morris L, Leach S, Xu Y, Martikainen J, Santosa A, Gisslén M, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against post-covid-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population based cohort study. *BMJ* 2023;383:e076990.
- [17] Perlis RH, Lunz Trujillo K, Safarpour A, Santillana M, Ognyanova K, Druckman J, et al. Association of Post-COVID-19 Condition Symptoms and Employment Status. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2256152.
- [18] Westerlind E, Palstam A, Sunnerhagen KS, Persson HC. Patterns and predictors of sick leave after Covid-19 and long Covid in a national Swedish cohort. *BMC Public Health* 2021;21:1023.
- [19] Nehme M, Braillard O, Chappuis F; CoviCare Study Team; The chronification of post-COVID condition associated with neurocognitive symptoms, functional impairment and increased healthcare utilization. *Sci Rep* 2022;12:14505.
- [20] Milde C, Glombiewski JA, Wilhelm M, Schemer L. Psychological Factors Predict Higher Odds and Impairment of Post-COVID Symptoms: A Prospective Study. *Psychosom Med* 2023;85:479-487.
- [21] Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023;183:566-580.
- [22] Coste J, Delpierre C, Robineau O, Rushyizekera M, Richard JB, Alleaume C, et al. A multidimensional network of factors associated with long COVID in the French population. *Commun Med [Lond]*. 2025;5:114.
- [23] Rey G, Jouglé E, Fouillet A, Hemon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009;9:33.
- [24] Makovski TT, Steichen O, Rushyizekera M, van den Akker M, Coste J. Relationship between multimorbidity, SARS-CoV-2 infection and long COVID: a cross-sectional population-based French survey. *BMC Med*. 2025;23:222.
- [25] Rushyizekera M, Delpierre C, Makovski TT, Coste J. Occupational and non-occupational factors of post-COVID-19 condition: a cross-sectional survey in the French general working population. *BMJ Public Health*. 2025;3:e001613.
- [26] Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorb* 2019;9:2235042X19870934.
- [27] Coste J, Valderas JM, Carcaillon-Bentata L. The epidemiology of multimorbidity in France: Variations by gender, age and socioeconomic factors, and implications for surveillance and prevention. *PLoS One* 2022;17:e0265842.
- [28] Matta J, Pignon B, Kab S, Wiernik E, Robineau Or, Carrat F, et al. Depressive symptoms and sex differences in the risk of post-COVID-19 persistent symptoms: a prospective population-based cohort study. *Nat. Mental Health* 2024;2:1053-1061.
- [29] Bluedorn J, Caselli F, Hansen NJ, Shibata I, Tavares MM. Gender and employment in the COVID-19 recession: Cross-country evidence on 'she-cessions'. *Labour Economics* 2023;81.
- [30] Reme BA, Gjesvik J, Magnusson K. Predictors of the post-COVID condition following mild SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2023;14:5839.
- [31] Byambasuren, O., Stehlik, P., Clark, J., Alcorn, K., Glasziou, P. Effect of COVID-19 vaccination on long COVID: systematic review. *BMJ Med*. 2023; 2: e000385.
- [32] Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, Roel E, Burn E, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 :225-36.
- [33] Löwe B, Toussaint A, Rosmalen JGM, Huang WL, Burton C, Weigel A, et al. Persistent physical symptoms: definition, genesis, and management. *Lancet*. 2024;403:2649-2662.
- [34] Dinos S, Khoshaba B, Ashby D, White PD, Nazroo J, Wessely S, et al. A systematic review of chronic fatigue, its syndromes and ethnicity: prevalence, severity, co-morbidity and coping. *Int J Epidemiol* 2009;38:1554-70.
- [35] Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 2022;28:911-23.
- [36] Antonelli M, Capdevila Pujol J, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022;399:2263-4.
- [37] Morioka S, Tsuzuki S, Suzuki M, Terada M, Akashi M, Osanai Y, et al. Post COVID-19 condition of the Omicron variant of SARS-CoV-2. *J Infect Chemother* 2022;28:1546-51.
- [38] Stanton AL, Revenson TA, Tennen H. Health psychology: psychological adjustment to chronic disease. *Annu Rev Psychol* 2007;58:565-92.
- [39] Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996;74:511-44.
- [40] Stanton A, Hoyt MA. Psychological adjustment to chronic disease In Guillemin F, Leplege A, Briancon S, Spitz E, Coste J. (eds.). *Perceived Health and Adaptation in Chronic Disease*; Routledge, 2017, 46-59.

AUTEURS

Joël Coste¹, Cyrille Delpierre², Olivier Robineau^{3,4}, Melissa Rushyizekera¹, Anne Gallay¹, Jean-Baptiste Richard¹, Sarah Tebeka^{5,6}, Olivier Steichen^{4,7}, Cédric Lemogne^{8,9}, Tatjana T. Makovski¹

1. Santé Publique France, Saint-Maurice, France

2. Cerpop, UMR 1295, Inserm et Université Toulouse III, Toulouse, France

3. Service universitaire des maladies infectieuses, Centre hospitalier Gustave Dron, Tourcoing, France

4. Sorbonne Université, Inserm, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Ipesp, UMR-S 1136, Paris, France

5. Université Paris Cité, Inserm UMR1266, Institut de psychiatrie et neurosciences, Équipe 1, Paris, France

6. Service de psychiatrie, AP-HP, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France

7. Service de médecine interne, AP-HP, Hôpital Tenon, Paris, France

8. Université Paris Cité et Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, Inrae, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques (Cress), Paris, France

9. Service de psychiatrie de l'adulte, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France

CORRESPONDANCE

Pr. Joël Coste, Santé publique France, 12 rue du Val d'Osne, 94410 Saint-Maurice, France,
joel.coste@santepubliquefrance.fr, Tel: + 33 1 41 79 67 00

MOTS CLÉS :

COVID LONG

SARS-COV-2

POPULATION GÉNÉRALE

FACTEURS DE RISQUE

FACTEURS INDIVIDUELS

CONTEXTE SOCIO-ÉCONOMIQUE

CONDITIONS DE TRAVAIL

COMORBIDITÉS

VACCINATION

SYNDROMES POST-INFECTIEUX