



# **COVID long**

## **De l'infection aux séquelles : quels mécanismes ?**

**Pr France Roblot**  
**CHU de Poitiers, INSERM U1070**

# Déclaration des liens d'intérêts 2017 – 2022

- Intervenante au titre d'orateur  
Janssen, MSD, Pfizer, Sanofi
- Participation à des groupes de travail  
Astellas, Pfizer
- Invitation congrès/journées scientifiques (2 à 3/an)  
Astellas, Eumedica, Pfizer
- Vice présidente de la SPILF
- Membre du bureau de Conseil National Professionnel des maladies infectieuses et tropicales
- Vice présidente de la Cs MIME du HCSP

# Contexte

- Information « en continu »
- Plaintes multiples + symptômes non spécifiques (hors anosmie)
- Risque :
  - Attribuer au COVID des symptômes partagés avec d'autres causes
    - Retard diagnostic pour d'autres pathologies
  - Ne pas attribuer au COVID certains symptômes
    - Multiplication d'examens et anxiété ++
- Objectif : identifier les symptômes associés au COVID
  - + Fréquents que dans d'autres situations
  - Aussi ou + fréquents que dans des situations comparables (autres viroses)



Post COVID-19 condition occurs in individuals with a **history of probable or confirmed SARS CoV-2 infection**, usually **3 months from the onset of COVID-19** with symptoms and that **last for at least 2 months** and **cannot be explained by an alternative diagnosis**. Common symptoms include **fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction** but also others and generally have an **impact on everyday functioning**. Symptoms may be **new onset** following initial recovery from an acute COVID-19 episode or **persist** from the initial illness. Symptoms may also fluctuate or relapse over time.

*Achieved consensus in : round 1, round 2, round 3 after panel discussion*

# Définition « internationale » Post COVID

Antécédent d'infection **probable ou confirmée** par le SARS-CoV-2

- Symptômes persistant **au moins 2 mois**
  - ne pouvant être expliqués par un autre diagnostic
  - **apparaissant** en général dans les **3 mois**
- Symptômes
  - **apparition nouvelle** après un rétablissement initial à la suite d'un épisode aigu de COVID
  - **persistance** depuis la maladie initiale.
- **Fluctuations ou récives au fil du temps.**

Problème de la sur-attribution des symptômes

- risque de négliger des diagnostics différentiels
- risque de négliger l'impact des comorbidités déjà présentes

# Définition « française »

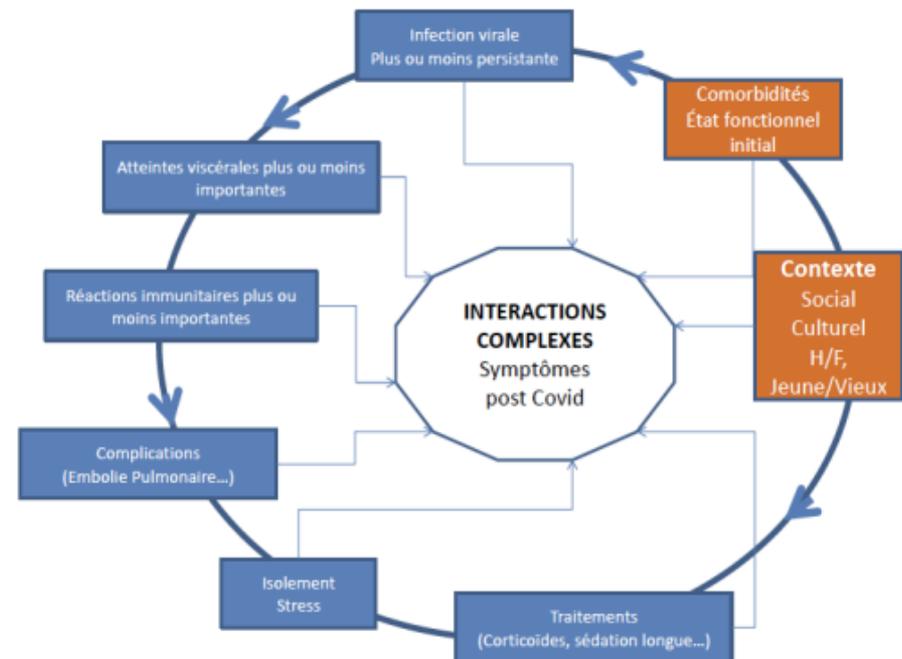
- **HAS :**

- épisode initial symptomatique Covid-19 confirmé ou probable
- présence d'au moins 1 des symptômes initiaux au-delà de **4 semaines** suivant le début de la phase aiguë de la maladie
- symptômes initiaux et prolongés non expliqués par un autre diagnostic.

- **HCSP : symptômes persistants**

- Covid long > **3 mois**

**Figure 7 :** représentation schématique de la causalité multiple des symptômes au décours d'un Covid-19



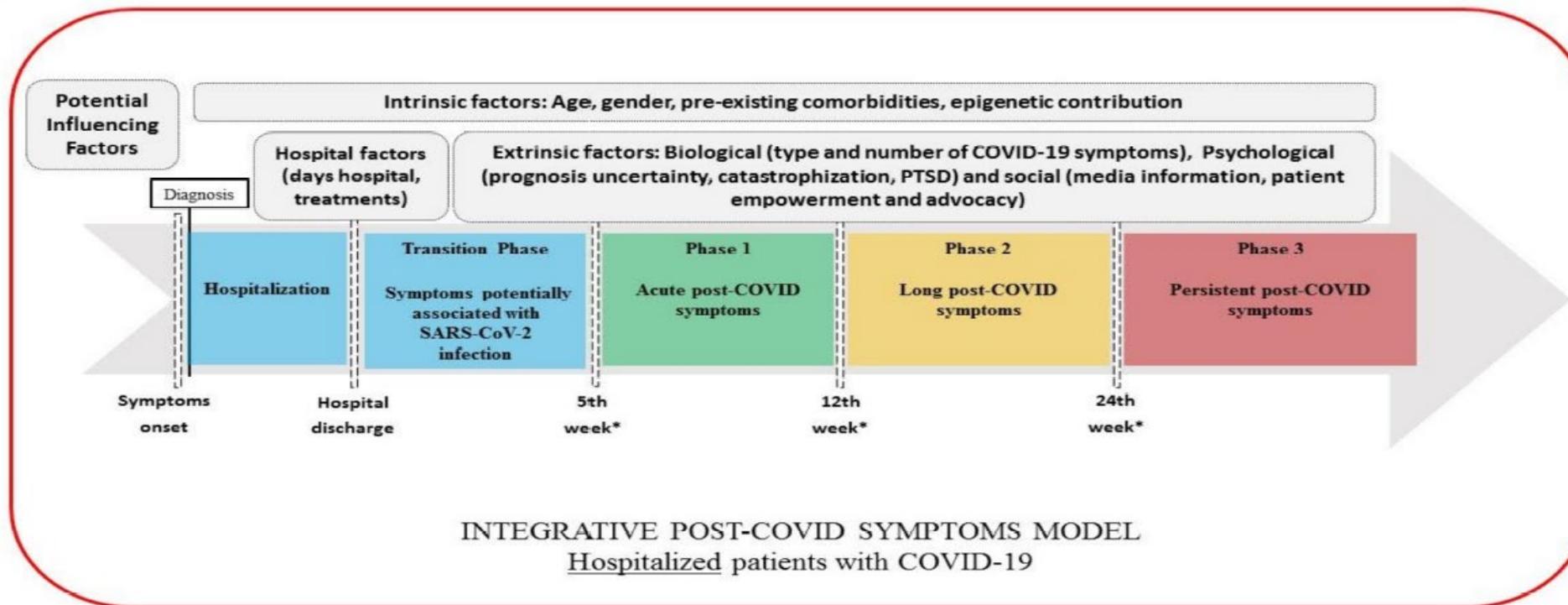
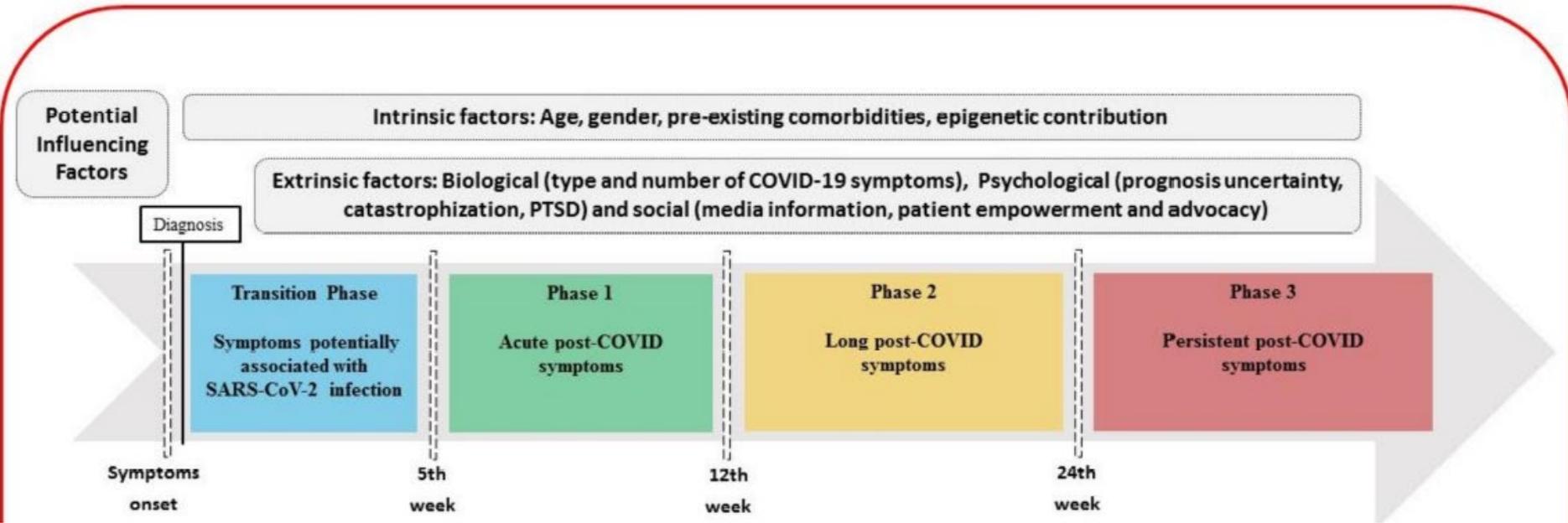
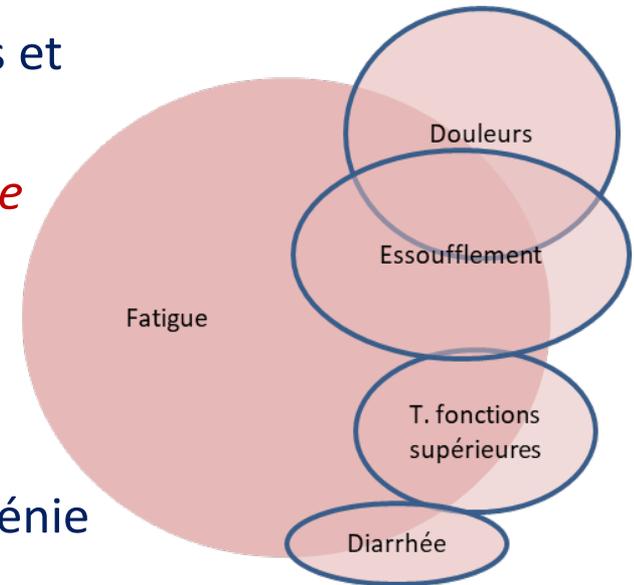


Figure 2. Integrative post-COVID symptoms model in hospitalized patients showing transition phase (blue), and phases 1 (green), 2 (yellow), and 3 (red) of post-COVID symptoms. PTSD, post-traumatic stress disorder.

# Affection post-covid : des symptômes extrêmement variés

- Symptômes persistants **les plus prévalents** :
  - Asthénie, anosmie, céphalées, dyspnée, myalgies et toux<sup>1</sup>
  - **NB : Symptômes fréquents en population générale**
    - quelle est la part attribuable au Sars-CoV-2?
  - Nécessité de groupes comparatifs
- Symptômes **les plus pertinents**\*<sup>2,3</sup>
  - Anosmie, dysgueusie, dyspnée, tachycardie, asthénie
  - Troubles de la concentration/ de l'attention
    - au moins en partie liés aux autres symptômes, à confirmer



Attention : symptômes non spécifiques pris isolément<sup>3</sup>  
Données déclaratives

\* *N'élimine pas un lien avec d'autres symptômes mais trop rares pour être confirmés à ce jour*

# Facteurs de risque

- Facteurs de risque **connus**

- Hospitalisation et « contact avec l'hôpital »
- Présentation clinique initiale bruyante (> 5 spt)
- Age
- Sexe féminin
- IMC élevé

- Facteurs de risque **discutés**

- Faible taux d'Anticorps (mais causalité et méthode discutées)
- Tabagisme
- Ethnicité
- Personnel soignant

# Mécanismes physiopathologiques ?

## Causes organiques ?

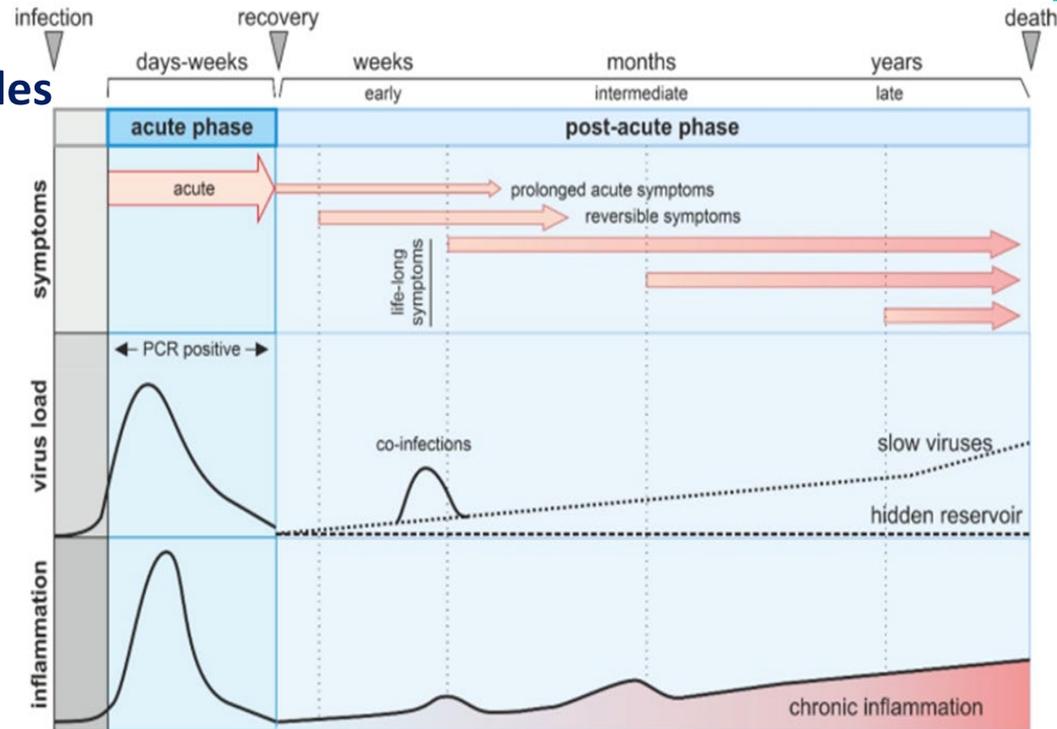
- **Causes organiques potentielles multiples**

- phénomène inflammatoire chronique ?
- persistance virale et réinfections ?
- coinfections ?
- lésions d'organe *a minima* liées à
  - hypoxie, atteinte vasculaire,
  - inflammation
  - ou tropisme viral

- **Causes non exclusives, voire associées**

- communes pour formes sévères ou non

- Liens entre anomalies et symptômes ?



Enjeu : distinguer « convalescence longue »  
Et autonomisation du processus inflammatoire

# Complications neurologiques ?

## Mécanismes « identifiés »

- Accidents vasculaires ischémiques
- Encéphalites aiguës présumées infectieuses
- Encéphalites aiguës disséminées démyélinisantes (ADEM)
- Syndromes de Guillain-Barré post-infectieux
- Mécanismes hétérogènes
  - infection du SNC exceptionnelle
  - hyperinflammation
  - thrombose et vascularite
  - complications immuno-médiées
  - anosmie, (86 % des sujets affectés du COVID-19) en lien avec infection des cellules de l'épithélium olfactif

## Mécanismes multifactoriels

- Céphalées (1/3 à 6 semaines)
- Troubles cognitifs (concentration, mémorisation, langage...) fluctuants
- Mécanismes à prendre en compte :
  - altérations cognitives après hospitalisation en USI
  - comorbidités
  - complications psychiatriques, dépression, anxiété généralisée et syndrome de stress post-traumatique (30 à 40% hospitalisés)

# Hypothèses physiopathologiques ?

## Rôle du virus ?

### Spécificités liées aux *Coronavirus* ?

- Diminution de la qualité de vie à 6 mois
- Santé mentale à 6 mois
  - 23% angoisse, anxiété, syndrome stress post – traumatique
  - Surtout si forme initiale sévère
  - Surtout femme
- Anomalies cardiovasculaires :
  - Péricardite ou myocardite : < 40% à J70 ?
- Trouble de la fonction respiratoire
  - 25 à 35% à 6 mois
- Anomalies TDM : opacités en verre dépoli, fibrose
- Signes neurologiques :
  - Convulsions, troubles du sommeil, troubles cognitifs

**Données comparables  
SARS et Mers-Cov  
à 1 an, 2 ans ?**

# Hypothèses physiopathologiques ?

## Rôle du virus ?

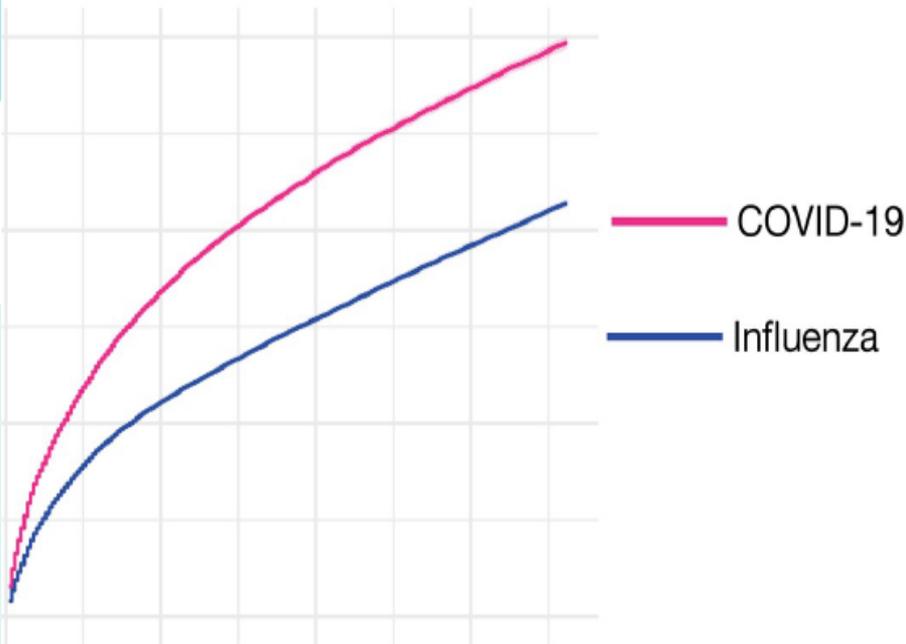
### Comparaison avec la grippe

- Entre 3 et 6 mois  $\geq 1$  spt : 36.55% COVID vs 29.7% grippe

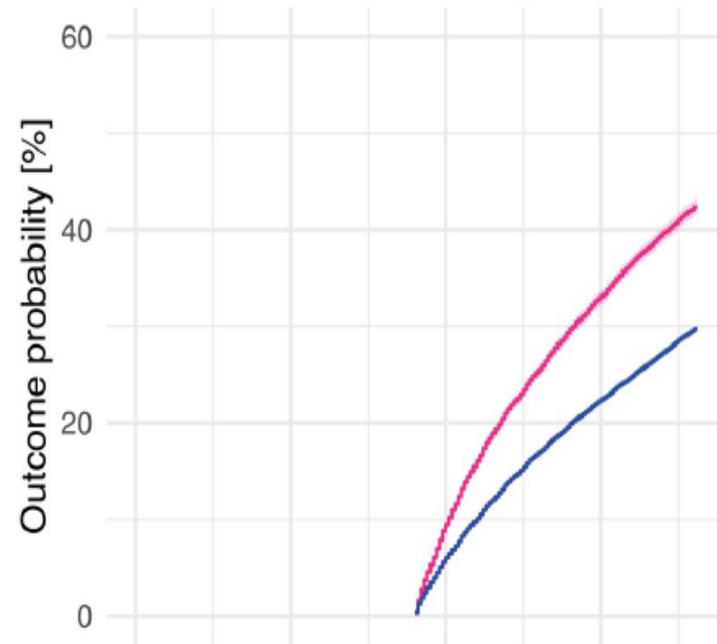
1-180 days follow-up

90-180 days follow-up

long-COVID feature (HR 1.65,  $p < .0001$ )



**B** Any long-COVID feature (HR 1.56,  $p < .0001$ )



(Taquet M et al, Plos Med 2021)

# Asthénie ?

- Fréquence +++
- Pneumonie aiguë communautaire prouvée :
  - à 3 mois ½ des patients
  - Correction de qualité de vie en 6 mois.
- MNI :
  - Sd de fatigue chronique ?
  - Mécanisme ?
- Fièvre Q, brucellose, borréliose de Lyme : idem
- Mécanisme ?
  - Anomalies immunitaires ?
  - Tableau clinique initial ?
  - Fragilité psychique ?
  - **Pas de persistance virale**

# Hypothèses physiopathologiques ?

## Rôle du virus ?

- Rôle direct du virus ?
- Persistance virale dans certains réservoirs ?
- Inflammation prolongée ?
  - Régression des marqueurs de l'inflammation
- Anomalie ou déficit de l'immunité innée ou adaptative ?

**Certaines « spécificités »  
≠ autres virus**

# Hypothèses physiopathologiques ?

## Mécanismes « dysimmunitaires »

- 215 patients, 4 groupes :
  - Covid long, n=99
  - Contrôles sains non infectés, n=40
  - Sains + ATCD de covid, n=39
  - Sains non vaccines + ATCD de covid, personnels soignants, n=37
- Résultats :
  - Production de cytokines (IL-2, IL-6 et IL-4) + élevée
  - Dosages de cortisol + bas
  - Réponse immunitaire + faible vis à vis d'autres virus
  - Effectifs très limités
  - Lien entre dosages et symptômes ?

# Hypothèses physiopathologiques ?

## Auto immunité ?

### Profil biologique et inflammatoire : peu perturbé

	Nb testés	% pts avec augmentation
Ferritine	146	18%
D dimères	183	15,8%
LDH	88	15,4%
CPK	102	12,8%
ASAT/ALAT	225	10,7%
<b>Immunologie</b>		
Facteurs anti nucléaires	77	40,5%
AC anti DNA	94	2%
AC anti muscles lisses	73	13%
AC anti muscles striés	71	10%

} discordance non en faveur d'une auto immunité

Augmentation occasionnelle de l'histamine, tryptase (en faveur d'un SAMA), lactates, cryoglobulinémie.

Anomalies endocriniennes : TSH, cortisol

# Hypothèses physiopathologiques ?

## Troubles fonctionnels ?

Troubles fréquents, reconnus par l'OMS\* :

- Symptômes non expliqués par une dysfonction de l'organe qu'ils désignent, centrés sur un organe ou polymorphes
- Facteurs favorisants : tempérament hyperactif, perfectionniste
- Facteurs déclenchants : **événement médical aigu** / conditionnement
- Facteurs d'entretien :
  - Hyperventilation : cercle vicieux
  - Comportementaux : évitement
  - Cognitifs : focalisation attentionnelle / interprétations



Des troubles fonctionnels n'excluent pas des causes organiques  
ils peuvent s'associer ou se succéder.

  
10<sup>ème</sup> Symposium  
de santé respiratoire  
Nouvelle-Aquitaine

\* 6C20: Bodily distress disorder

# Les mécanismes en résumé...

## **Virus ?**

persistance dans certains sites ??  
réinfections ?

**Persistance inflammation ?**

**Neuro-inflammation ??**

fatigue et troubles cognitifs

## **Démasquage de comorbidités**

(déficits cognitifs)

**Séquelles organiques**

fibrose pulmonaire

maladie thromboembolique

myocardites

diversité des plaintes ?

## **Auto-immunité ?**

anticorps anti-cytokines et autoanticorps

symptômes de « COVID long »

≠ maladies auto-immunes

**Altérations du microbiote ?**

**Dysfonction mitochondriale ?**

dérégulation immunitaire ?

## **Troubles fonctionnels**

Facteurs favorisants :

**isolement**

stigmatisation

défaut de reconnaissance

# Suspicion de « covid long » : enquête diagnostique

## Recherche de diagnostics « différentiels »

- **Complications du COVID**
  - embolies, myocardites
  - possibles même sans hospitalisation initiale
- **Les diagnostics respiratoires :**
  - syndrome d'hyperventilation
    - fréquent en population générale,
    - encore plus chez covid long
    - questionnaire de Nijmegen +++
  - syndrome d'apnée obstructive du sommeil
  - hyperréactivité bronchique
- **Les décompensations de comorbidités**
- **Les troubles somatoformes**

## Les partenaires du MG

- **Radiologue :**
  - un scanner thoracique en cas de dyspnée
- **Pneumologue :** EFR pour élimination de diagnostics associés (hyperréactivité bronchique)
  - confirmation de l'hyperventilation
- **Cardiologue :** ETT et épreuve d'effort
  - éliminer les péricardites / myocardites
  - confirmer la désadaptation à l'effort
  - explorer les tachycardies fréquentes
- **Neuropsychologue :**
  - troubles mnésiques, attention, concentration
- **Kinésithérapeute**

# La stratégie thérapeutique holistique repose sur 4 piliers

1

## Traitements symptomatiques

- douleurs (AINS non contre-indiqués)
- reflux, hyperréactivité bronchique,
- tachycardie posturale

2

## Rééducation : place centrale

- Respiratoire si SHV, olfactive, orthophonique
- Par le sport si déconditionnement
- Progressive et **adaptée aux possibilités** de chaque patient

3

## Délivrer toute l'information au patient, lui apprendre à s'autogérer

- Connaître situations déclenchant symptômes et limites
- Poursuite activités physiques même modérées (en absence de CI)

4

## Troubles anxio-dépressifs, voire fonctionnels

- Dépistage systématique
- IRSN et benzodiazepine non CI

# THM

- « Covid longs » = syndromes post covid
- Plaintes fréquentes
  - Similaires
  - Peuvent être
  - En cont...
  - avoir un impact sur la santé publique
- Evolution vers régression
  - Long cours ???
- Place centrale de la rééducation dans la prise en charge

**Mécanismes ?????**