

COLLOQUE SPILF SUR LE COVID LONG

19 NOVEMBRE 2021

Actualités sur les aspects cliniques du COVID long

**Dominique SALMON CERON, Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôtel Dieu, APHP,
Université de Paris, Paris**



WHO's post COVID-19 condition case definition as of 6 October 2021

A clinical case definition issued of a Delphi consensus, 6 October 2021

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*

Distribution des symptômes lors du 1er épisode et des la phase prolongée

292 patients, infection SARS-CoV-2 documentée, consultant pour symptômes prolongés Hôtel Dieu

78% femmes, âge méd : 46 ans (36-51)

Terrain allergique: 55 %

ATCD auto-immun personnel/familial: 14%

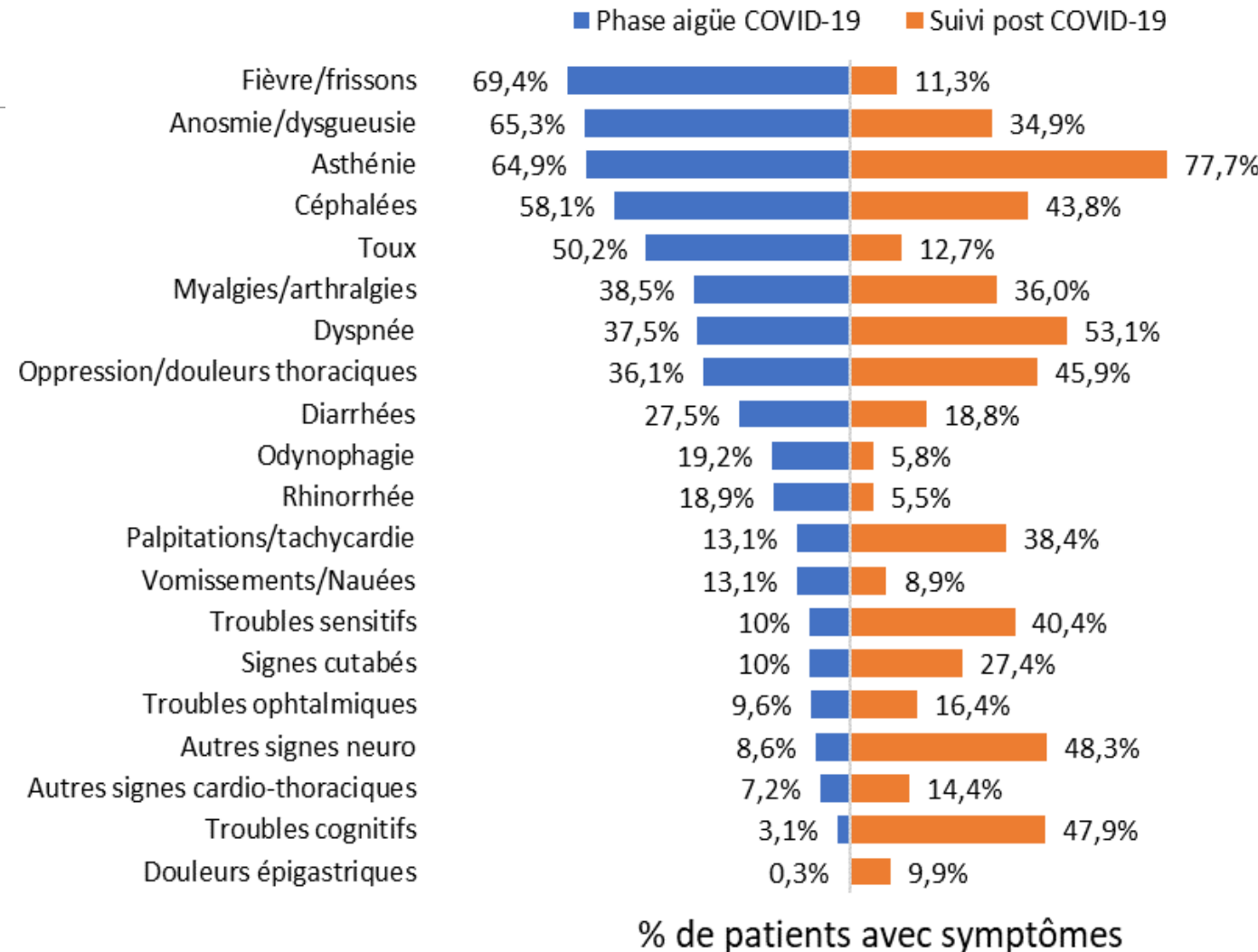
Tabac: 12%

Professionnel de santé : 27%

Hospitalisés pour COVID (8,4%) sous O2 (5%)

Intervalle libre depuis 1^{er} épisode : 54%,

moy: 43 jours





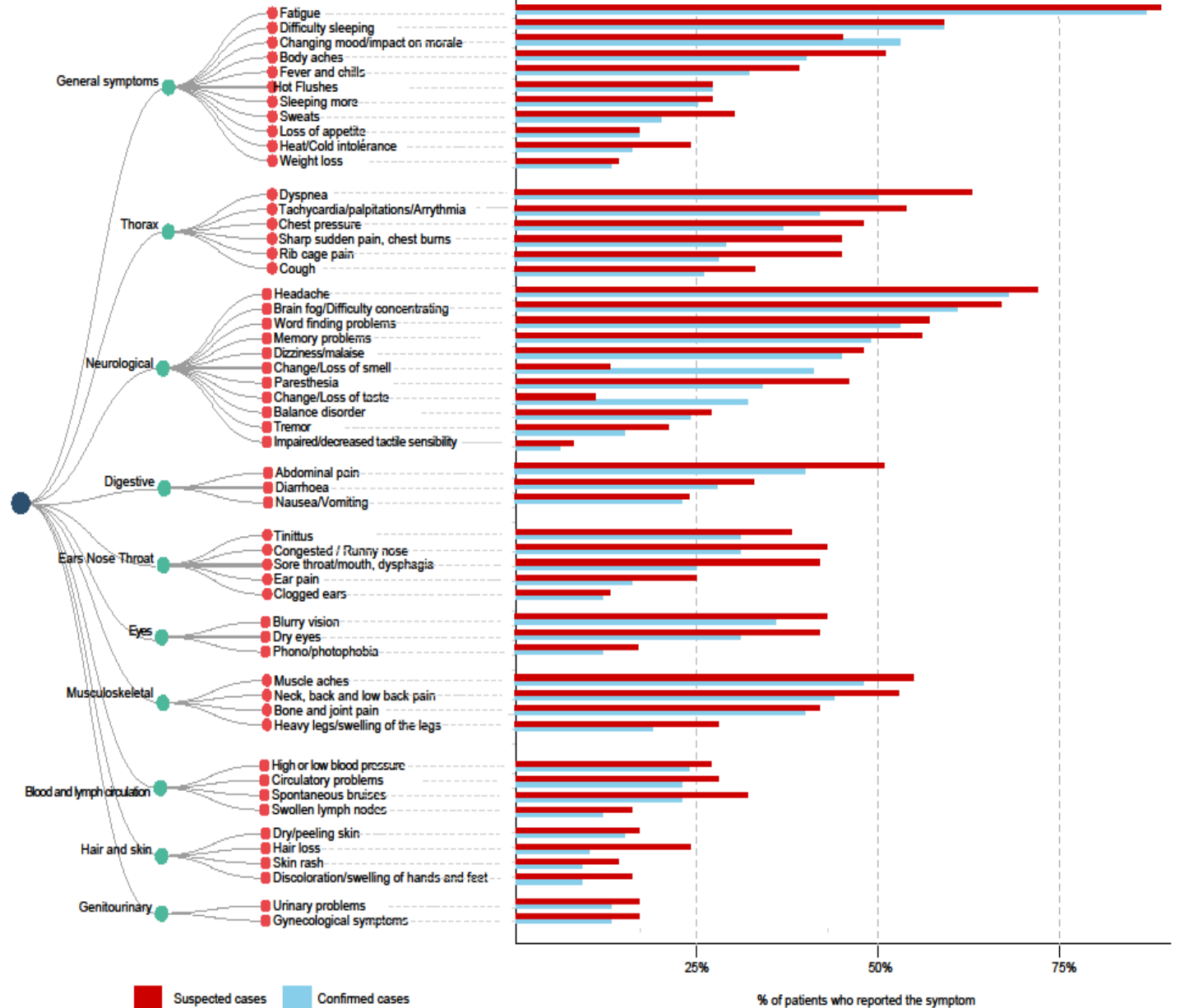
COVID long

Fin octobre 2020, ComPaRe a lancé une étude sur le Covid long.

Plus de 600 personnes ont détaillé leurs symptômes et ont partagé leurs difficultés quotidiennes liées au Covid long.

Voici les 50 manifestations du Covid long mises en avant par cette première phase de l'étude

<https://compare.aphp.fr>



La fatigue



- **Symptôme le plus prévalent**, initialement majeure, peut confiner à **l'épuisement**
- Déclenchement/efforts auparavant bien tolérés (physiques, intellectuels), parfois différée (24-48h).
- +/- associée à d'autres symptômes et sensation de manque brutal d'énergie (malaise post effort).
- S'améliore partiellement au repos et avec le sommeil et avec le temps.

Explorations

Caractériser la fatigue (permanente ou non...), facteurs déclenchants, niveau d'activité qui déclenche accès, sommeil, scores

Éliminer cause somatique/psychologique autre

Bilan bio (NFS, iono, créat, phosphorémie, ferritinémie, TSH)

Conduite à tenir

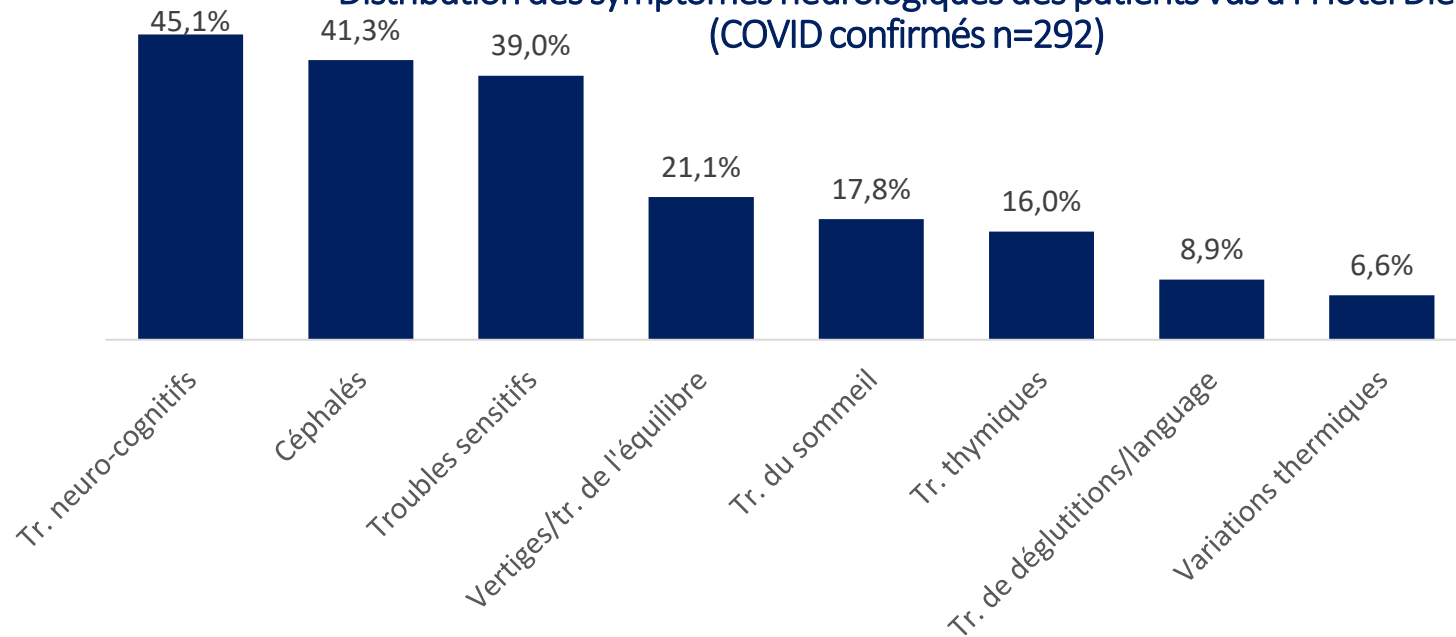
En cas d'exacerbation: repos global (physique et émotionnel). Aide ponctuelle de traitement et soutien psychologique

Prévention : le patient doit identifier son seuil d'effort, réorganiser et fractionner ses activités en fonction de ce seuil d'énergie

Facteurs déclenchants fréquents: **effort, stress, règles..**

Principaux symptômes neurologiques rencontrés au cours du COVID Long

Distribution des symptômes neurologiques des patients vus à l'Hôtel Dieu (COVID confirmés n=292)



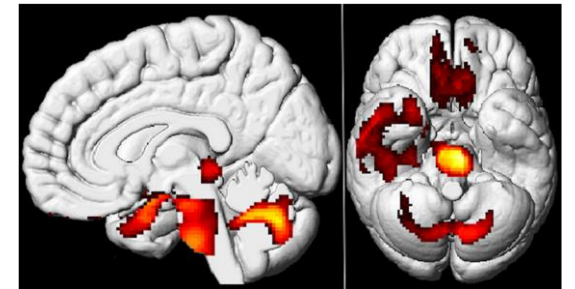
Explorations de 1^{er} recours souvent normales : IRM (images flairs punctiformes), EMG, EEG

Nécessité d'explorations poussées : bilan neuropsychologique, TEP scanner, ENMG, biopsie cutanée et/ou musculaire

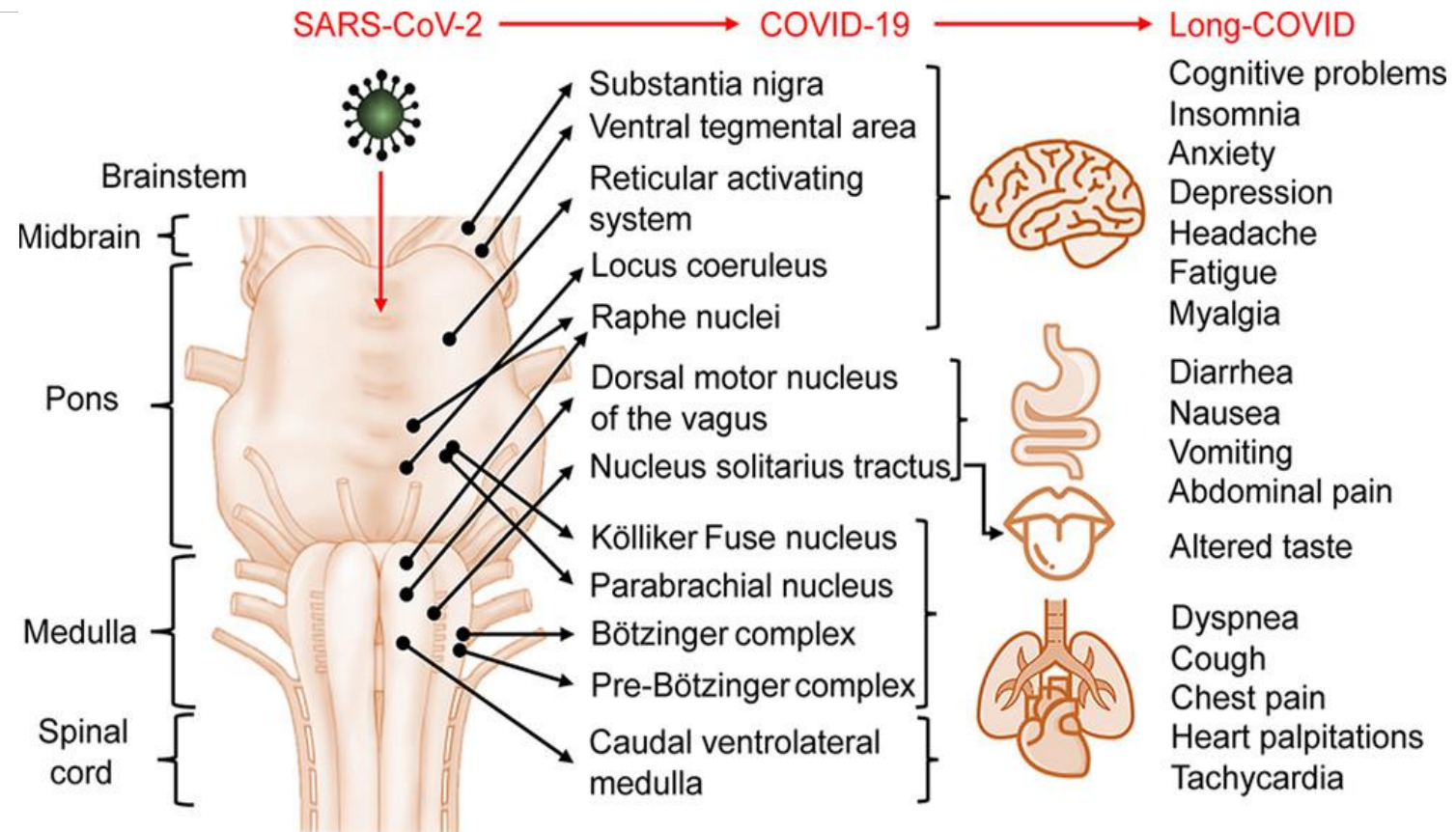
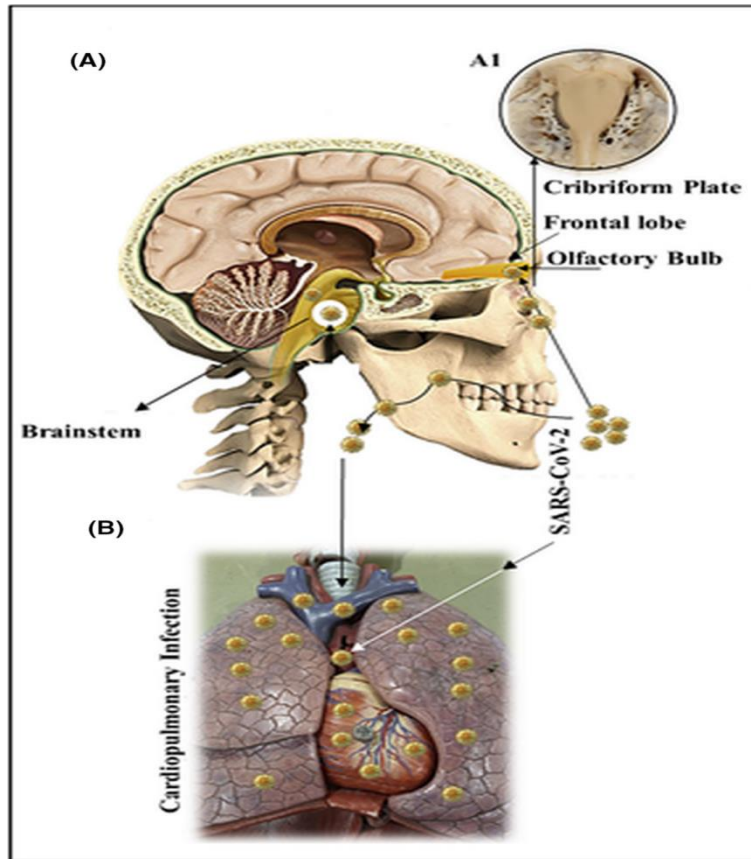
Troubles neuro cognitifs : troubles de concentration, de l'attention (bradypsychie), troubles de la mémoire immédiate

Troubles sensitifs: fourmillements, brûlures picotements douleurs neurogènes

Troubles dysautonomiques : variations thermiques, troubles sommeil, déglutition malaises, POTS.;

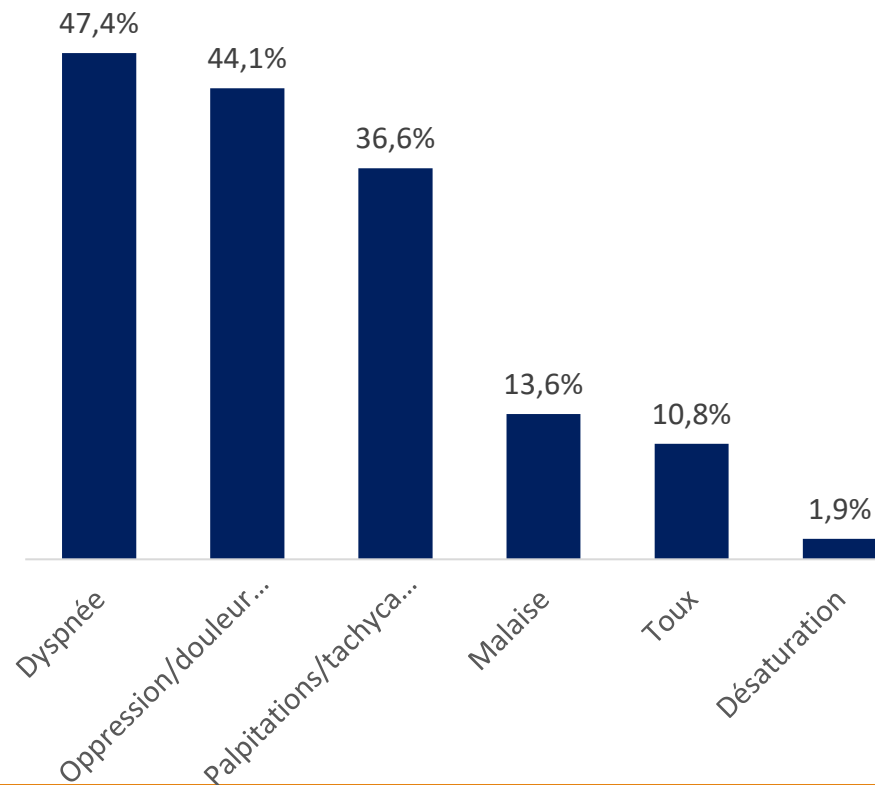


Une probable dysfonction persistante prédominant au niveau tronc cérébral



Principaux symptômes pulmonaires cardiaques et thoraciques rencontrés au cours du COVID Long

Distribution des symptômes cardio-thoraciques des patients vus à l'hôtel Dieu (COVID confirmés n=155/213)



Dyspnée

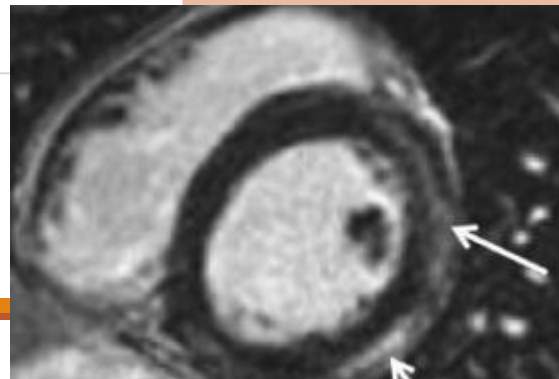
Syndrome d'hyperventilation
 Microembolies pulmonaires
 Asthme/hyperréactivité bronchique
 BPCO
 Déconditionnement

Douleurs thoraciques, toux

Douleurs pariétales ++++
 Chondro-costale :
 Contractures muscles inspiratoires
 Contracture du diaphragme

Douleurs viscérales non cardiologiques
 Pleuro pulmonaires
 Digestives hautes (gastrites et oesophagites)

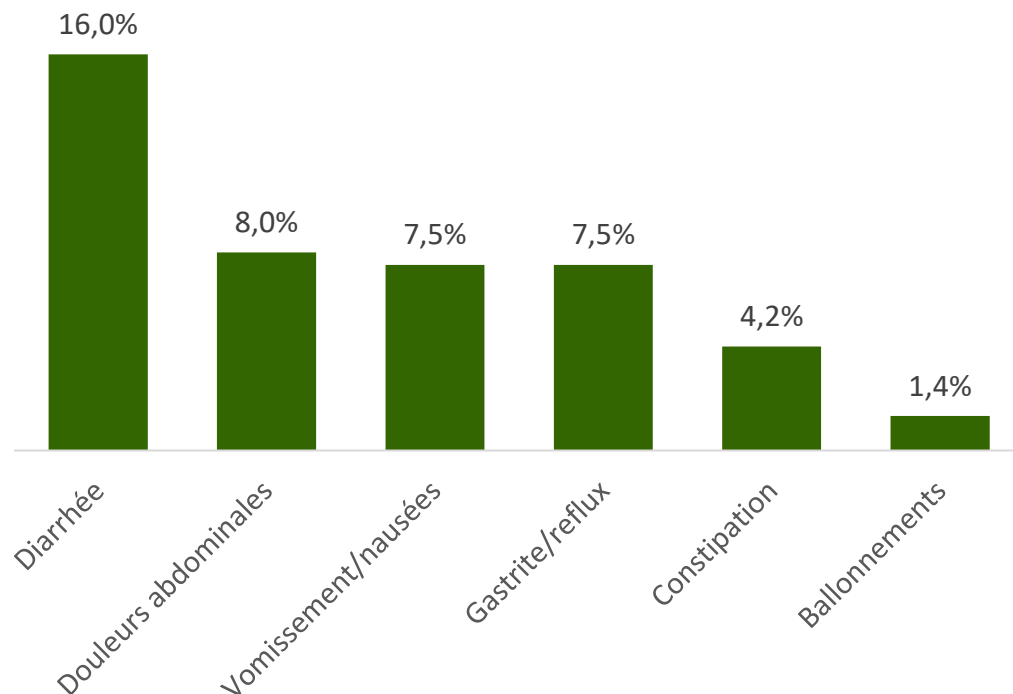
Douleurs cardiologiques
 Péricardite
 Myocardite
 Syndrome coronarien aigu
 Embolie pulmonaire



10/155 (6,4%) ont eu un diagnostic de péricardite ou myocardite

Principaux symptômes digestifs rencontrés au cours du COVID Long

Distribution des signes digestifs observés chez les patients vus à l'Hôtel Dieu
(COVID confirmés n=57/213)



- **Diarrhées motrices** rarement douleurs abdominales
- **Douleurs abdominales, malaise post prandiaux**
- **Nausées +/- vomissements**
- **Douleurs épigastriques ou œsophagiennes** => gastrites et reflux. Intérêt des IPP
- **Satiété rapide, difficultés de déglutition,** => gastroparésie pouvant conduire à amaigrissement marqué
- **Constipation** => Troubles sphinctériens

Hypothèses : inflammation avec hypersécrétion mastocytaire : anti allergiques parfois efficaces Atteinte système nerveux autonome. Persistance virale. Perturbation du microbiote

Les symptômes musculo-tendineux et articulaires

- **Myalgies**

- à type de contractures, sensation d'étau, tremblements, fatigabilité à l'effort pfs extrême.
- Parfois une augmentation CPK, lactates...
- Biopsies musculaires peu contributives : cas de myosite non spécifique

- **Douleurs articulaires**

- Plus souvent synovites ou tendinopathies qu'arthrites vraies.

Signes cutanés

Les plus fréquents : pseudo-engelures



urticaire



eczéma



Livédo



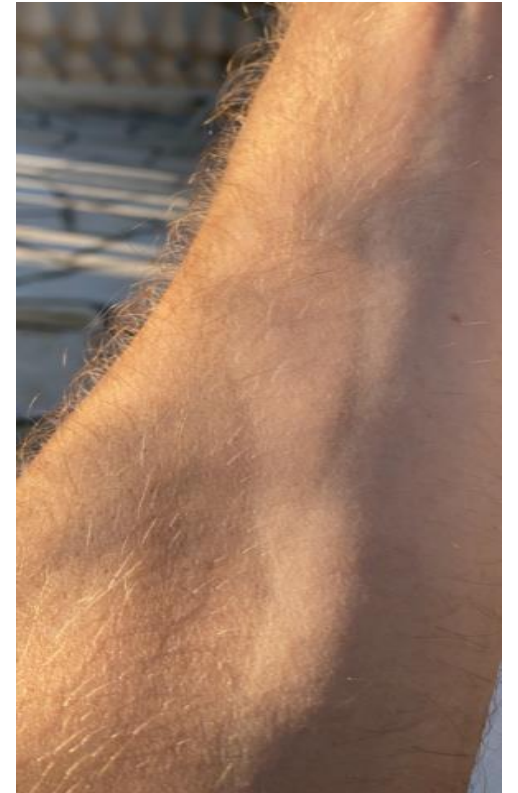
Desquamations des mains et des pieds

Ecchymoses spontanées



certains très déconcertants...

Episode brutaux de vaso-inflammations et vaso rétractions chez un même patient (photos), acrocyanose, gonflement de la langue, ...

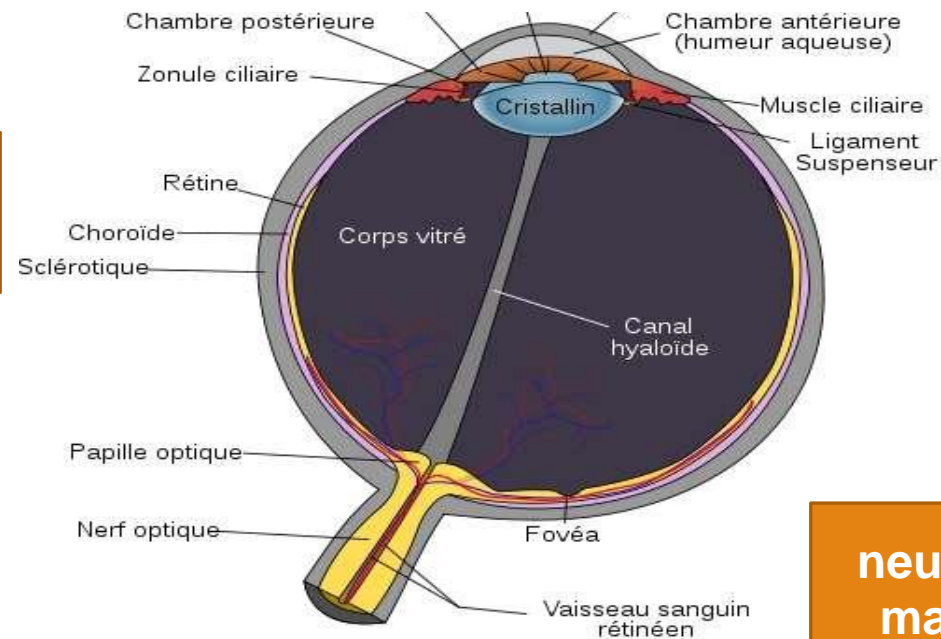


Au moins 10% des patients présentent des symptômes visuels

- Les plus fréquents étant une vision trouble, +/- déformée, une baisse de l'acuité visuelle, une gêne à la lumière, des douleurs oculaires.
- L'examen ophtalmologique peut objectiver des atteintes de toutes tuniques, d'allure inflammatoire, vasculaire ou neurologique



**hypertrophie des
vaisseaux
choroïdiens**



**sècheresse
oculaire**

**neurorétinopathie
maculaire aigüe**

Symptômes psychologiques et psychiatriques

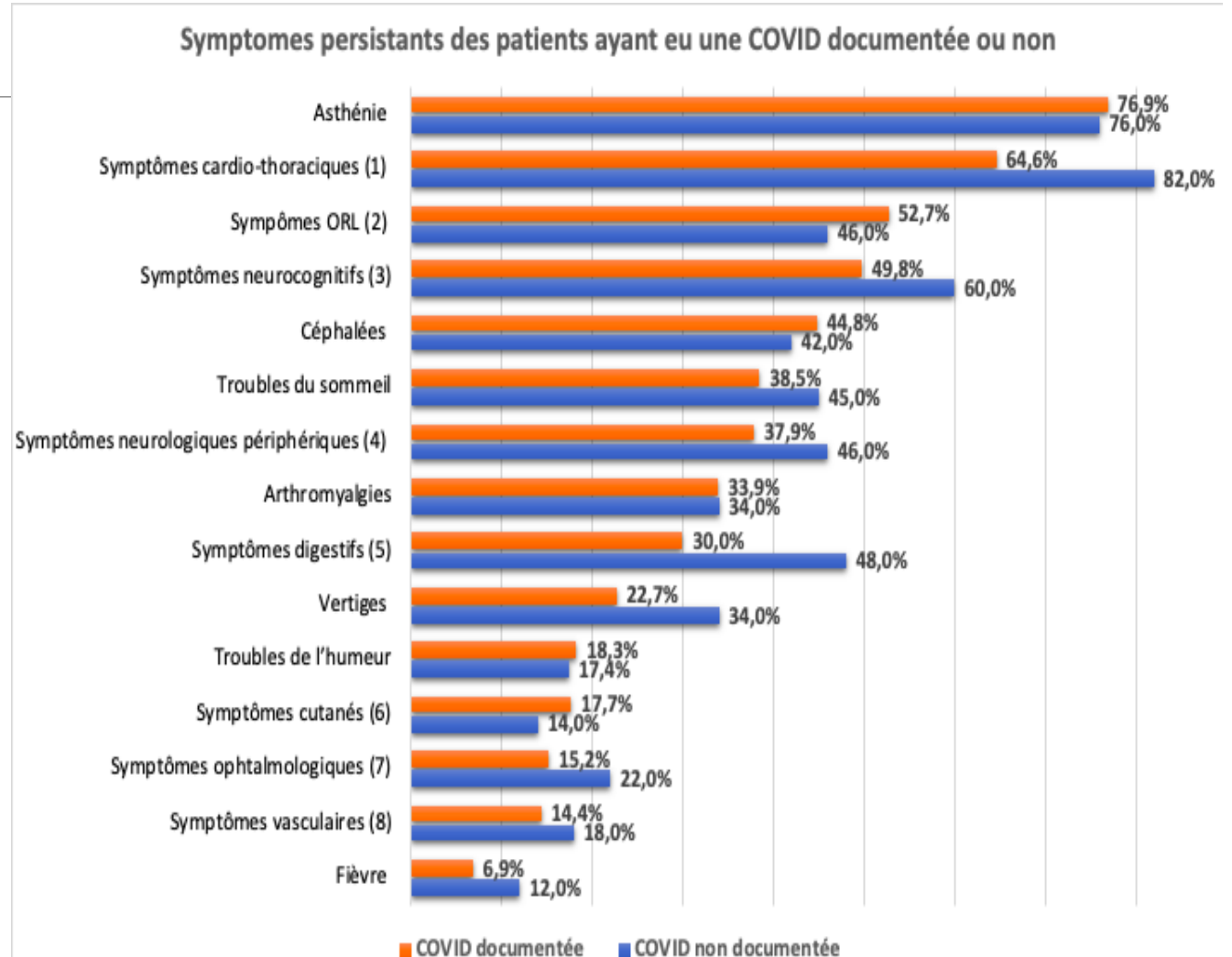
- **Des troubles anxieux et états dépressifs fréquents**
 - Générés par l'imprévisibilité de la survenue des symptômes, la gêne provoquée, l'absence de réponses diagnostiques et thérapeutique satisfaisantes
 - Un sentiment de désespoir quant aux chances de récupération à long terme peut s'installer chez certains
- **Une irritabilité inhabituelle** souvent rapportée et semble en rapport avec l'atteinte virale elle-même ou ses conséquences (IFN?).

Profil de symptômes persistants selon que l'infection COVID initiale ait été documentée ou non

Parmi 357 patients vus entre 05/2020 et 07/2021 à l'Hôtel Dieu

- 277 infections COVID initiales documentées
- 50 infections non documentées probable

Patients ayant eu une COVID-19 documentée	Patients ayant eu une COVID-19 possible
Épisode initial symptomatique de la Covid-19 confirmé par au moins un critère parmi : -PCR SARS-CoV-2 + -Test antigénique SARS-CoV-2 + -Sérologie SARS-CoV-2 + -Anosmie/agueusie prolongée de survenue brutale -Scanner thoracique typique	Fièvre Céphalée Fatigue Myalgie Dyspnée Toux Douleurs thoraciques Diarrhée Odynophagie Cumul d'au moins 3 critères, de survenue brutale, dans un contexte épidémique

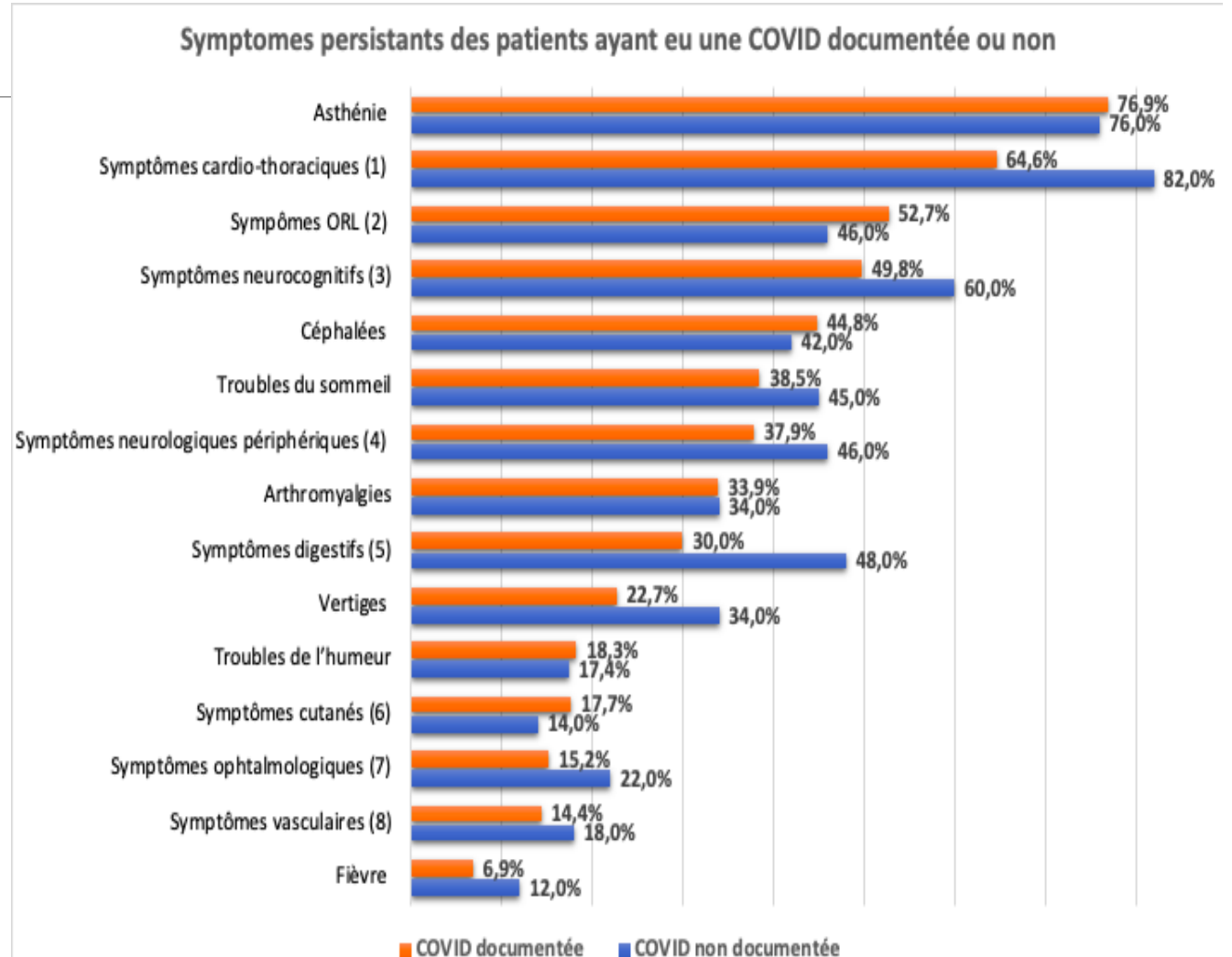


Profil de symptômes persistants selon que l'infection COVID initiale ait été documentée ou non

Parmi 357 patients vus entre 05/2020 et 07/2021 à l'Hôtel Dieu

- 277 infections COVID initiales documentées
- 50 infections non documentées probable

Patients ayant eu une COVID-19 documentée	Patients ayant eu une COVID-19 possible
Épisode initial symptomatique de la Covid-19 confirmé par au moins un critère parmi : -PCR SARS-CoV-2 + -Test antigénique SARS-CoV-2 + -Sérologie SARS-CoV-2 + -Anosmie/agueusie prolongée de survenue brutale -Scanner thoracique typique	Fièvre Céphalée Fatigue Myalgie Dyspnée Toux Douleurs thoraciques Diarrhée Odynophagie Cumul d'au moins 3 critères, de survenue brutale, dans un contexte épidémique



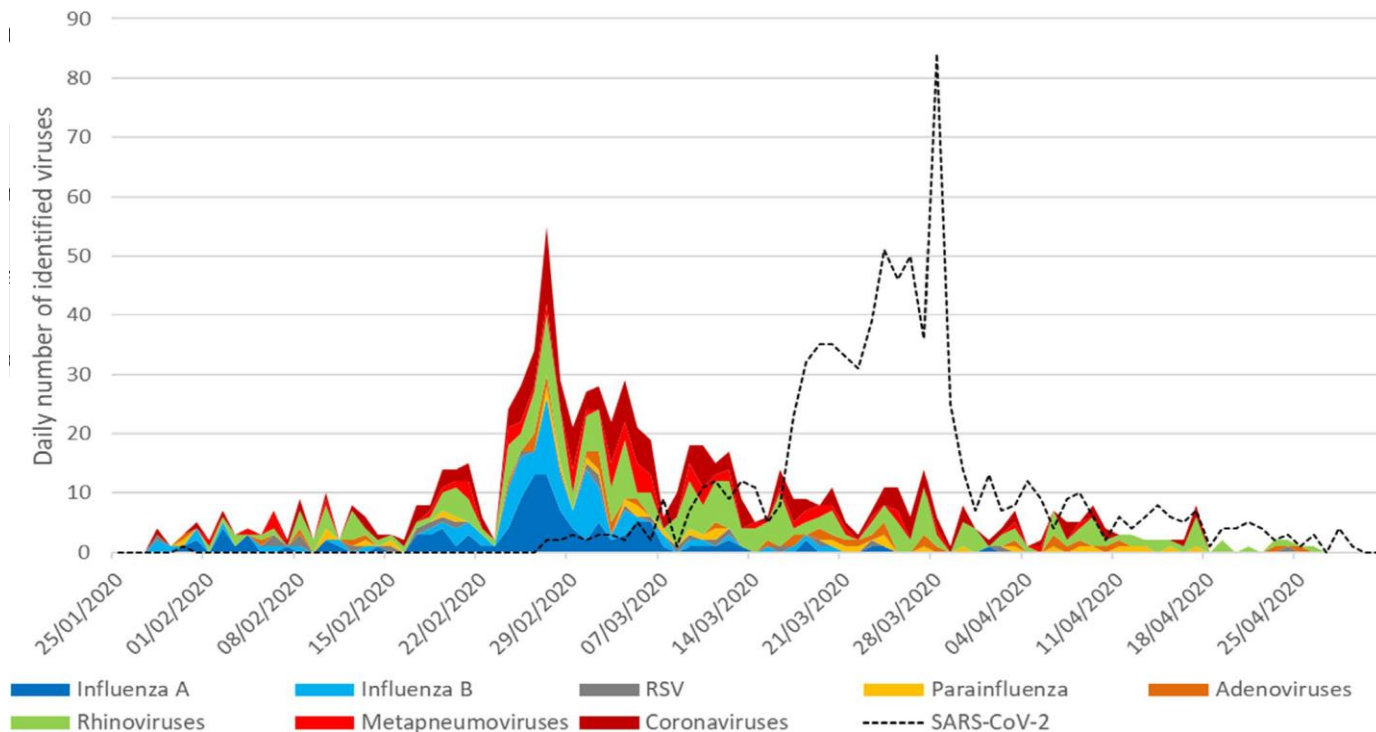
SHORT ARTICLE

Viral epidemiology and SARS-CoV-2 co-infections with other respiratory viruses during the first COVID-19 wave in Paris, France

Quentin Le Hingrat^{1,2}  | Donia Bouzid^{1,3}  | Christophe Choquet³ | Odile Laurent³ | François-Xavier Lescure^{1,4} | Jean-François Timsit^{1,5} | Nadhira Houhou-Fidouh² |

Tous les patients hospitalisés pendant 1^{ère} vague à Bichat ont été testés pour le SARS-CoV-2 et par PCR multiplex en cas de symptômes respiratoires. Sur 3768 patients :

- 806 pts (21%) étaient SARS-CoV2 +
- 755 (20%) + pour autres virus respiratoire
- Parmi SARS-CoV-2 +, 49 (6%) avaient une coinfection virale. Même âge et symptômes que les SARS-CoV-2 isolés sauf fièvre ($P = .013$) et céphalées ($P = .048$)



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%
Immunologie		
Facteurs anti nucléaires	77	40,5%
AC anti DNA	94	2%
AC anti muscles lisses	73	13%
AC anti muscles striés	71	10%

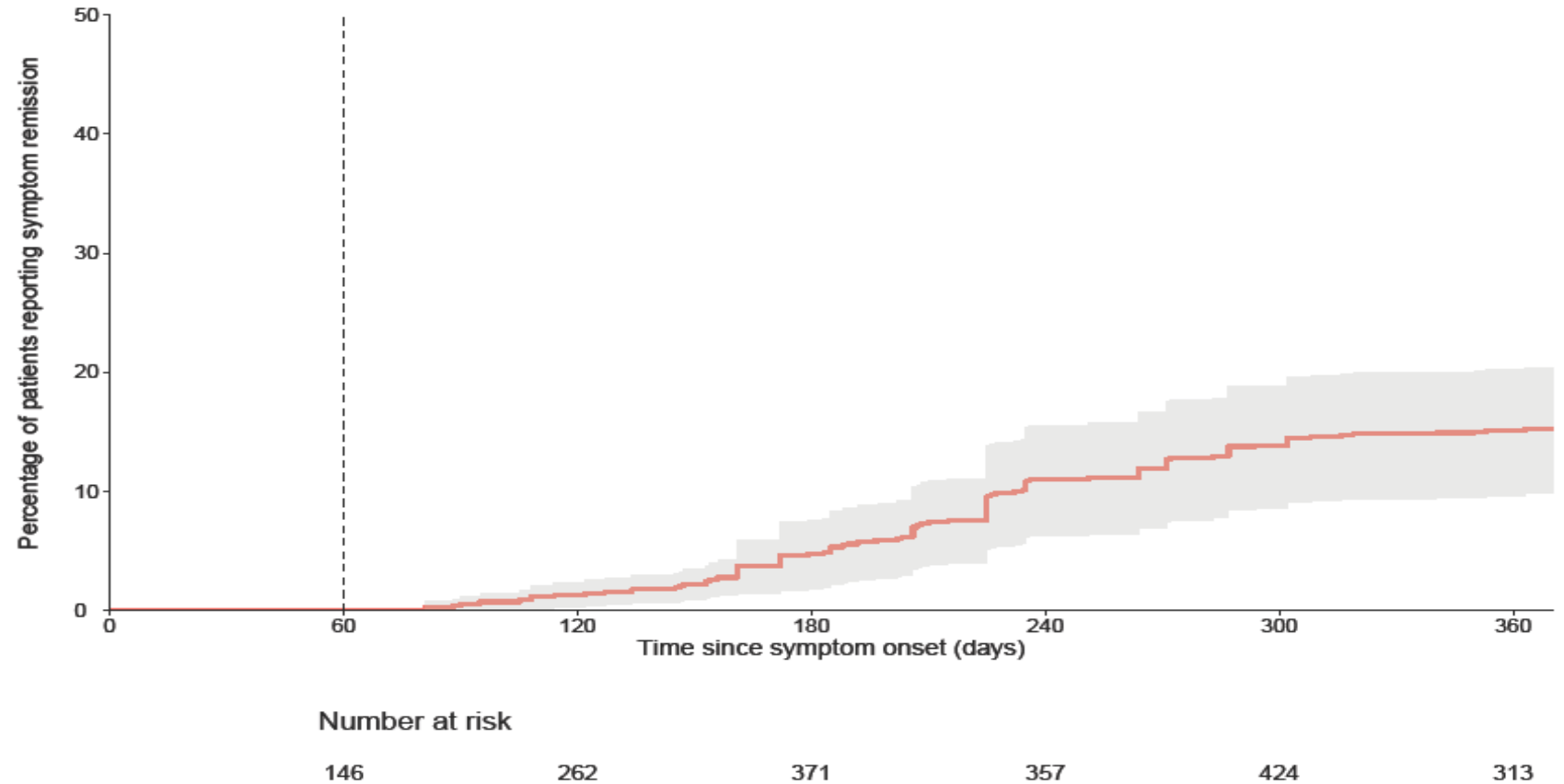
} discordance non en faveur d'une auto immunité

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

Anomalies endocriniennes : TSH, cortisol

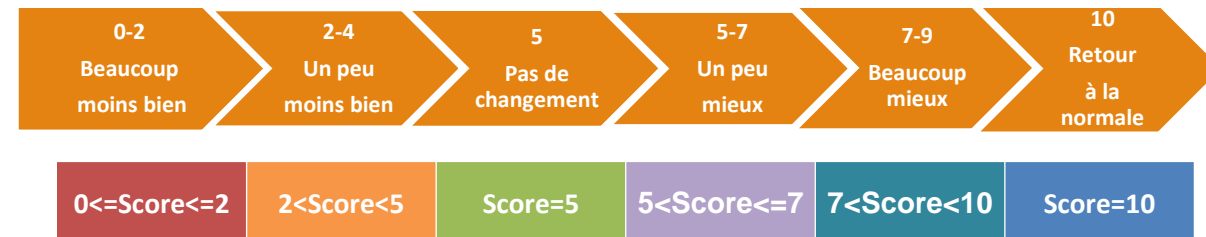
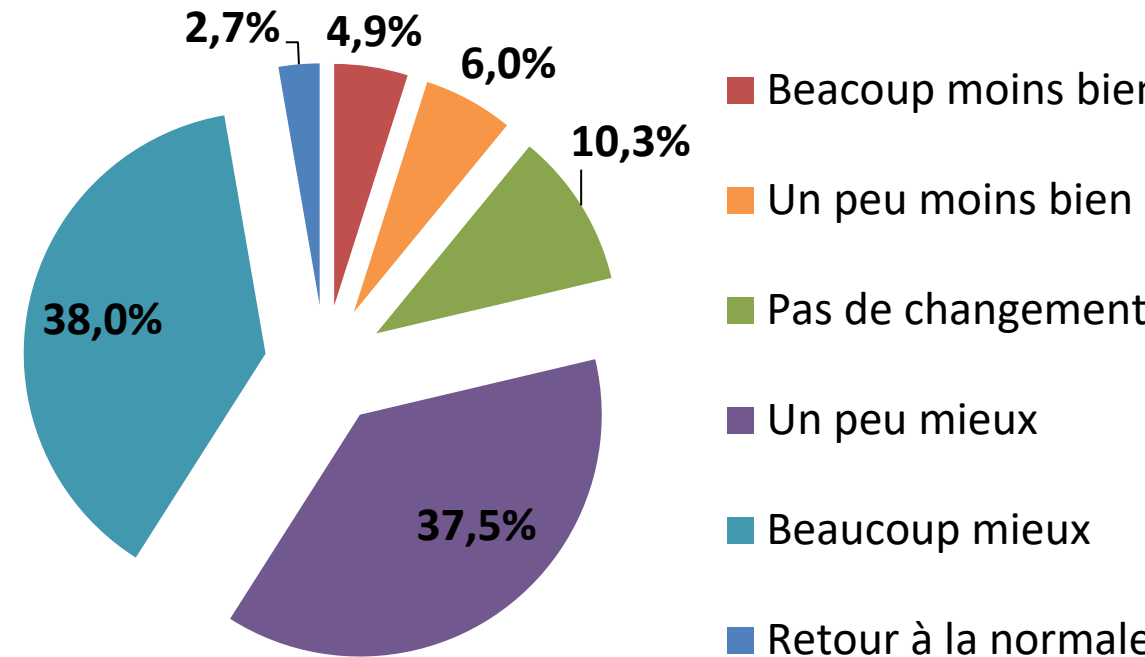
Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort

One year after symptom onset, 84.9% patients still reported their persistence, with a progressively lower prevalence



Une évolution lente vers l'amélioration

- ✓ Suivi encore court (1 an)
- ✓ Alternance phases bien-être et d'exacerbations déclenchées par l'effort physique ou intellectuel, les émotions, menstruations, ou les repas.
- ✓ Evolution globale vers l'amélioration selon score 1 à 10 «Comment vous sentez vous sur par rapport a votre état d'avant la COVID? »
- ✓ Parmi les ceux qui avait un emploi, 93 (62,4%) n'ont pas repris le travail à 12 mois. Parmi ceux retournés au travail, 54 (98,2 %) étaient à temps partiel.
- ✓ Concernant les activités habituelles, 40 (22,1%) ne les ont pas repris et 95 (52,5%) partiellement.

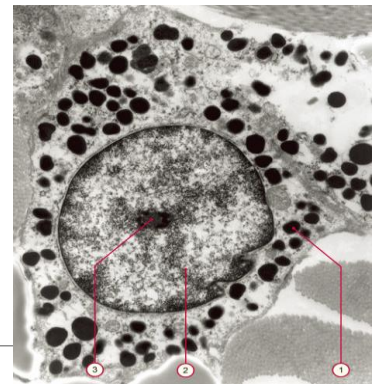


184 patients suivis à l'Hôtel Dieu à 12 mois (biais possibles)

Les hypothèses physiopathologiques

- **Persistance virale (ARN, protéines ..) dans les certains réservoirs**
- **Inflammation prolongée (mastocytaire ou autre)**
- **Anomalie ou déficit de l'immunité innée ou adaptative**
- **Hypoxie tissulaire intermittente notamment cérébrale musculaire**
- **Troubles fonctionnels, ...**

COVID long et syndrome d'activation mastocytaire secondaire



Le SAMA : activation inappropriée des mastocytes ¹

- => cascade cytokinique (histamine, trypase, chromogranine a..) et inflammation chronique multisystémique

Le SARS CoV-2 active les mastocytes voir autres cellules immunes ²

Les symptômes de SAMA sont prévalents au cours du COVID long ³

Test thérapeutique (éviction aliments riches en histamine, anti H1 et H2..), licite devant de tels symptômes

