

Post-covid condition vs. SFC/EM

Dr François Goehringer

Vendredi 19 novembre 2021



Un peu d'histoire: les symptômes prolongés suite à la Covid-19 étaient prévisibles:

TOUT LE MONDE L'A (OU) L'INFLUENZA!



« Grippe » Russe de 1889-90

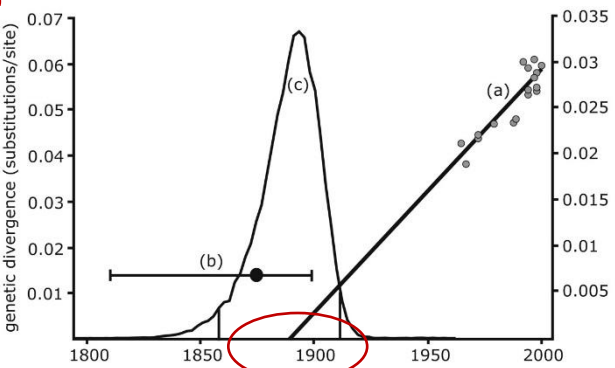
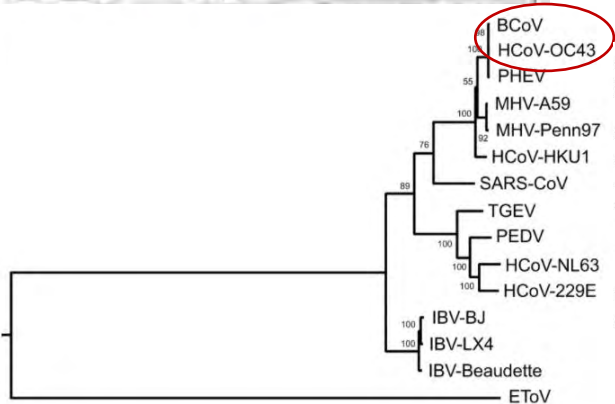
- « trop » contagieuse?
- « trop » grave?
- Symptômes atypiques
 - Neuro
 - Cardio/végétatifs
 - Rechutes (Le Tzar l'a eu 3x)
 - Persistants?

→ Et si c'était un CORONA?



Grippe Espagnole (1918-1921)

Épidémie parallèle « d'encéphalite neurasthénique ». « Lien » épidémio mais pas de preuve d'imputabilité d'influenza.



ORIGINAL INVESTIGATION

Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors

Long-term Follow-up

Suivi à 4 ans: 40% de troubles psy, 40% de fatigue chronique, 27% critère CDC 1994 pour SFC/EM

Marco Ho-Bun Lam, FHKAM(Psych); Yun-Chi-Ming Leung, FHKAM(Psych); Ronald C. Alice P. S. Kong, FRCP, FHKAM(Medicine); Samson Yat-Yuk Fong, FHKAM(Psych); Siu-Ping Lam, FHKAM(Psych)

Communauté scientifique

Syndrome de fatigue chronique

Encéphalomyélite myalgique

Représentants des malades



SFC/EM

National Academy of Medicine (USA ;2015): « Systemic exertion intolerance disease (SIED)

Prévalence estimée: US [800 000-2,5M] ; UK [0,2-0,4%] de la population

- Entité décrite depuis plus de 200 ans
- Souvent déclenché par un syndrome infectieux (mais autre trauma physique/psychique possible)
 - Respiratoire/Gastro-intestinal/Fièvre/Adénopathies
- Toujours controversé car pas de preuve physiopathologique
 - **Mais reconnue comme affection en tant que telle:** OMS, USA, UK, Canada, Australie, Suède, Belgique...

Ensemble +ou- homogène de patients présentant de manière **Chronique** mais **non innée** et **non définitive**:

Fatigue; troubles du sommeil; malaise post effort +ou- autres symptômes protéiformes fonctionnels

Absence de diagnostic différentiel.

Poliovirus

Herpesvirus

Enterovirus

Dengue

ParvovirusB19

West-Nile

SARS-CoV1

Borrelia burgdorferi

Mycoplasma pneumoniae

Coxiella

Giardia lamblia ...

Présence chronique d'un micro-organisme jamais prouvée; Entité post virale?
« postinfectious fatigue syndrome »

Pas de consensus sur définition et critères diagnostiques:

1994 International Research Case Definition

Overview of Inclusions

- Fatigue + 4 out of 8 case-defining symptoms:
- PEM lasting more than 24 hours
- Unrefreshing sleep
- Significant impairment of short-term memory or concentration
- Muscle pain
- Pain in the joints without swelling or redness
- Headaches of a new type, pattern, or severity
- Tender lymph nodes in the neck or armpit
- A sore throat that is frequent or recurring

Exclusions

- Active medical condition that explains chronic fatigue – untreated hypothyroidism, sleep apnea, narcolepsy, medication side effects
- Previous diagnosis not unequivocally resolved – chronic hepatitis, malignancy
- Past or current major depressive disorder with psychotic or melancholic features, bipolar disorder, schizophrenia, delusional disorders, dementias, anorexia nervosa, bulimia nervosa
- Alcohol or substance abuse within 2 years of illness onset or anytime after
- Severe obesity (BMI > 45)

Accepted co-morbidities

Fibromyalgia, anxiety disorders, somatoform disorders, nonpsychotic or melancholic depression, neurasthenia, multiple chemical sensitivity disorder, treated Lyme disease or syphilis before chronic sequelae, isolated unexplained lab or physical abnormality insufficient to suggest exclusionary diagnosis

- Not required but one of the 8 case defining symptoms

Minimum number of symptoms—5

USA 2015

Box 1. National Academy of Medicine case definition of ME/CFS[†]

- (i) Substantial impairment in the ability to function at home or at work, lasting for more than 6 months, accompanied by profound fatigue, of new or definite onset (not lifelong), not substantially alleviated by rest; AND
- (ii) Postexertional malaise; AND
- (iii) Unrefreshing sleep;

PLUS at least one of:

- (iv) Cognitive impairment OR
- (v) Orthostatic intolerance

Definitions:

Cognitive impairments: problems with thinking exacerbated by exertion, effort, or stress or time pressure.

Orthostatic intolerance: symptoms worsen upon assuming and maintaining upright posture and are improved, though not necessarily abolished, by lying back down or elevating feet.

Postexertional malaise (PEM): a prolonged exacerbation of a patient's baseline symptoms after physical/cognitive/postural exertion or stress. It may be delayed relative to the trigger.

Unrefreshing sleep: feeling unrefreshed after sleeping many hours.

Adapted from the Institute of Medicine [89].

Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria

B. M. Carruthers¹, M. I. van de Sande², K. L. De Meirleir³, N. G. Klimas⁴, G. Broderick⁵, T. Mitchell⁶, D. Staines^{7,8}, A. C. P. Powles⁹, N. Speight¹⁰, R. Vallings¹¹, L. Bateman^{12,13}, B. Baumgarten-Austrheim¹⁴, D. S. Bell¹⁵, N. Carlo-Stella¹⁶, J. Chia^{17,18}, A. Darragh¹⁹, D. Jo²⁰, D. Lewis²¹, A. R. Light²², S. Marshall-Gradisbik⁸, I. Mena²³, J. A. Mikovits²⁴, K. Miwa²⁵, M. Murovska²⁶, M. L. Pall²⁷ & S. Stevens²⁸

- Propose une définition de cas, plus basée sur des hypothèses physiopathologiques
 - « Épuisement neuro-immunitaire post-effort (ENPE)
 - Anomalies neurologiques structurelles et fonctionnelles
 - Déficiences immunitaires
 - Déficiences de la production de l'énergie et du transport ionique »
- Collerait assez bien avec le ressenti des malades
- hypothèses **non vérifiées (ne veut pas dire fausses)**, mais bibliographie biaisée

Final approval and consensus

There was 100% consensus by the authors on the final consensus paper. BM Carruthers, MI van de Sande, KL De Meirleir, NG Klimas, G Broderick, T Mitchell, D Staines, ACP Powles, N Speight, R Vallings, L Bateman, B Baumgarten-Austrheim, DS Bell, N Carlo-Stella, J Chia, A Darragh, D Jo, D Lewis, AR Light, S Marshall-Gradisbik, I Mena, JA Mikovits, K Miwa, M Murovska, ML Pall, S Stevens.

Encéphalomyélite myalgique : critères du consensus international (CCI)

Adultes et enfants • Clinique et recherche

L'encéphalomyélite myalgique est une maladie neurologique acquise qui s'accompagne de dysfonctionnements globaux complexes. La dérégulation pathologique des systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien, ainsi que les troubles du métabolisme énergétique cellulaire et du transport ionique, en sont les caractéristiques les plus marquantes. Quoique les signes et les symptômes soient en interaction dynamique et aient des liens causaux, les critères sont regroupés par région de physiopathologie dans un but de clarté.

Obligatoire	Épuisement neuro-immunitaire post-effort (ENPE) (A)
3	Déficiences neurologiques : au moins 1 symptôme dans 3 catégories (B)
3	Déficiences immunitaires/gastro-intestinales/génito-urinaires : au moins 1 symptôme dans 3 catégories (C)
1	Déficiences du métabolisme énergétique et du transport ionique : 1 symptôme (D)

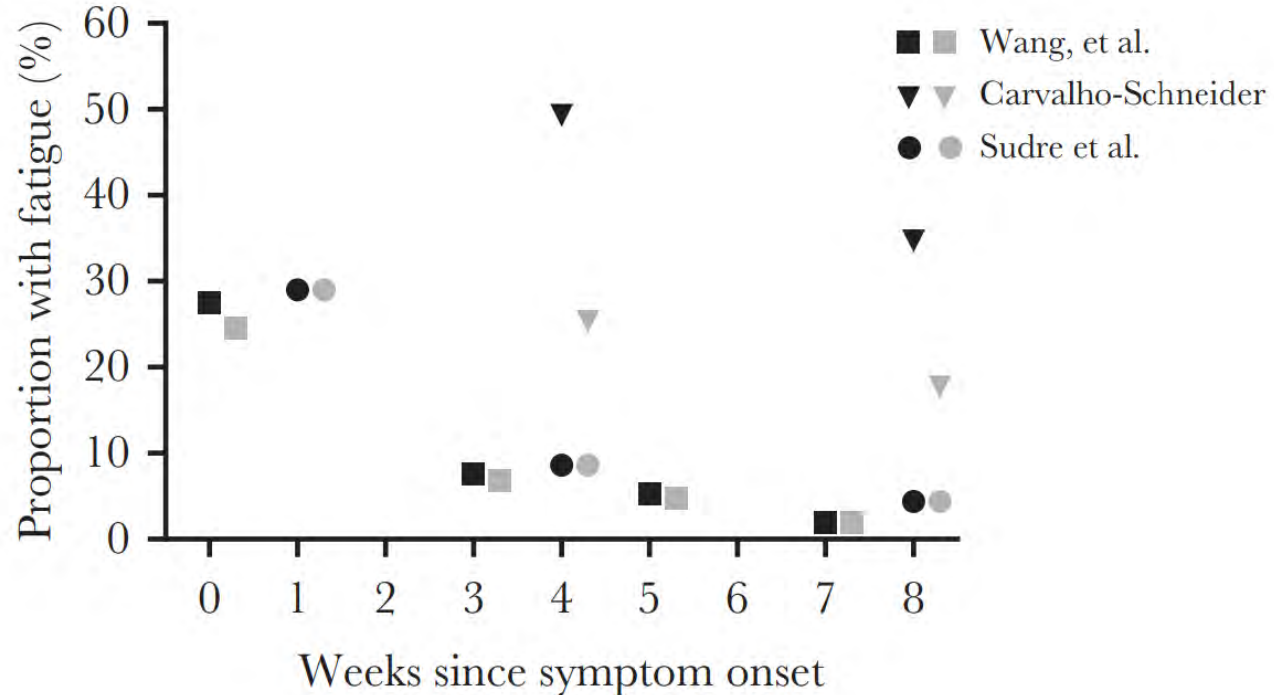
A. Épuisement neuro-immunitaire post-effort (ENPE) Obligatoire

Cette caractéristique capitale est l'incapacité pathologique de produire au besoin une quantité d'énergie suffisante, avec des symptômes très marqués surtout dans les régions neuro-immunitaires. Caractéristiques :

- Fatigabilité physique ou cognitive ou les deux, rapide et marquée en réaction à l'effort – qui peut être minimal comme les activités quotidiennes ou les tâches mentales simples – pouvant être invalidante et causer une rechute.
- Exacerbation des symptômes post-effort : *ex. symptômes pseudo-grippaux, douleur, aggravation des autres symptômes.*
- Épuisement post-effort pouvant survenir immédiatement après l'activité ou encore des heures ou des jours plus tard.
- Récupération lente, souvent de 24 heures ou plus. Rechutes pouvant durer des jours, des semaines ou même plus.
- Faiblesse du seuil de fatigabilité physique et mentale (manque d'endurance) entraînant une baisse considérable du niveau d'activité antérieur.

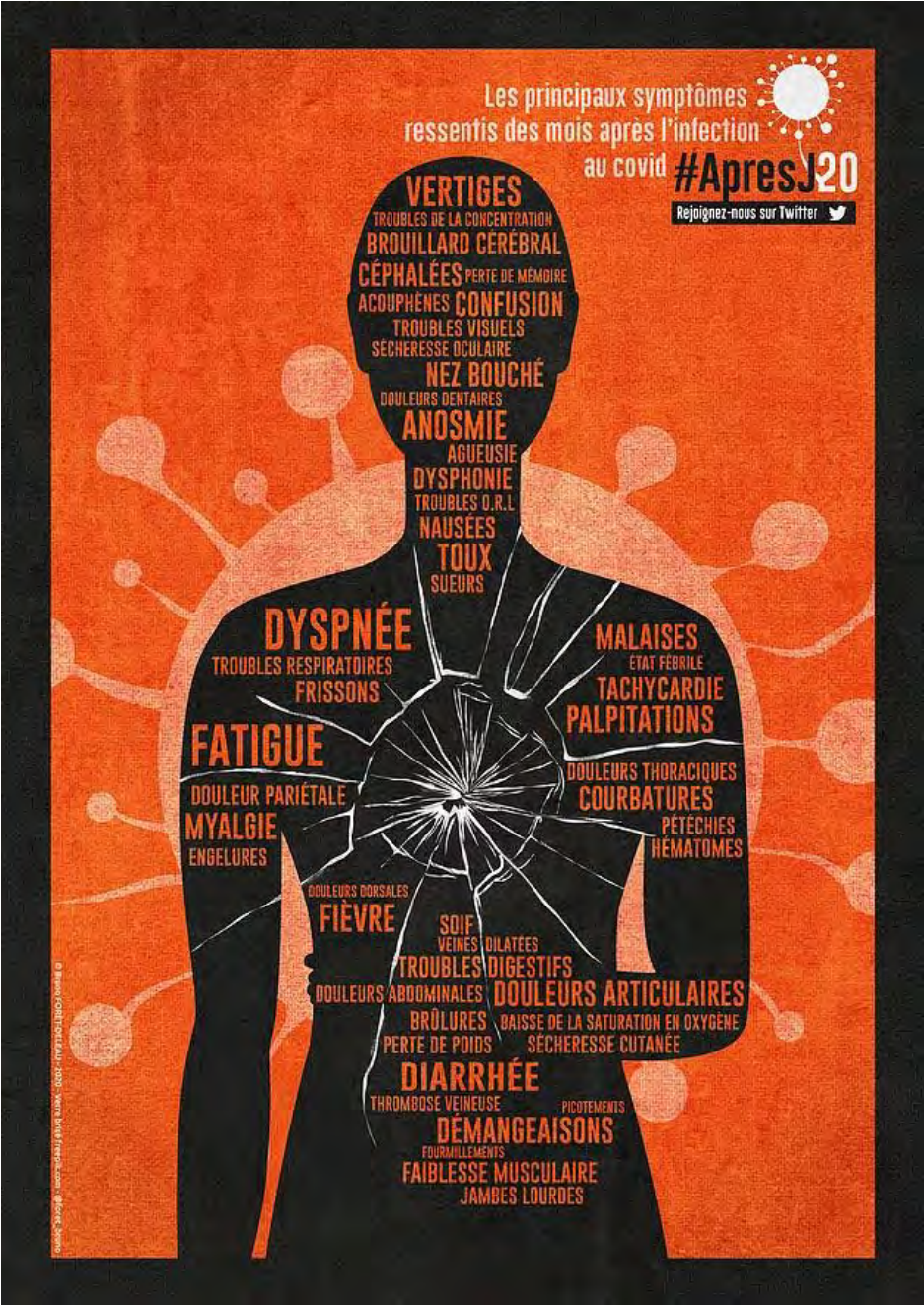
Le diagnostic d'EM exige que la gravité des symptômes entraîne une baisse significative du niveau d'activité pré-morbide. **EM légère** (répond aux critères, baisse significative du niveau d'activité) **Modérée** (baisse d'environ 50 % du niveau d'activité) **Sévère** (presque incapable de sortir de chez soi) **Très sévère** (presque incapable de se lever, besoin d'aide pour les fonctions élémentaires). **Il peut y avoir une fluctuation marquée de la gravité et de la hiérarchie des symptômes d'un jour ou même d'une heure à l'autre. Considérer l'activité, le contexte et l'interaction des effets. Période de récupération** : *ex. quelle que soit la durée de la récupération après ½ heure de lecture, elle sera plus longue après ½ heure à l'épicerie et encore plus longue si l'activité se répète le jour suivant – si cela est même possible. Les malades qui se reposent avant une activité ou qui adaptent leur niveau d'activité aux limites de leur énergie peuvent récupérer plus rapidement que les malades qui n'en font rien. Impact : *ex. l'athlète de haut niveau qui peut avoir une réduction de 50 % de son niveau d'activité antérieur et conserver un niveau d'activité supérieur à celui d'une personne sédentaire.**

Fatigue et Covid



- Prévalence de 4 à 18% à 8 semaines sur suivi de cohortes
- 23% en médiane à S16-20 sur études transversales (biais de recrutement)

→ Certains Covid évoluent-ils vers un authentique SFC/EM?



VS



Quelques hypothèses physiopathologiques

- Anomalie du métabolisme énergétique au niveau des mitochondries?
 - Quelques études sur biopsies de muscle, dosage RED/OX, mais peu reproductibles
- Dysimmunité?
 - Augmentation cytokines pro-inflammatoires?
 - Diminution activité NK?
 - Epuisement cellule T
 - Auto anticorps adrénergiques/muscariniques/cholinergiques
 - Neuro-inflammation?
- Rétrocontrôle négatif axe Hypothalamus/hypophyse/adrénergique?
- Diminution perfusion cérébrale (tronc cérébral)?
- Dysbiose microbiote intestinal (+ protéobactéries, - Bifidobactéries)?
- Trouble psychosomatique?

