



COVID long

Symptômes digestifs, SAMAs, microbiote

Pr Benoit Coffin
AP-HP Hôpital Louis Mourier, Colombes
Université Paris Cité

Symptômes digestifs en phase aigue

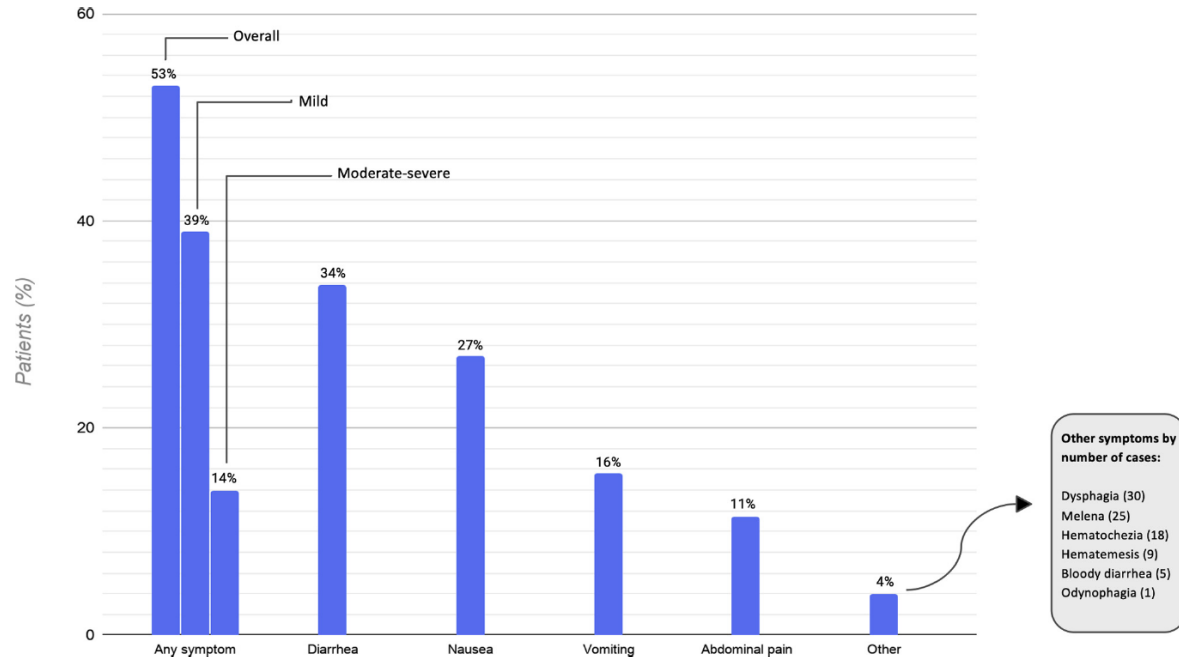


Figure 1. Gastrointestinal symptoms in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

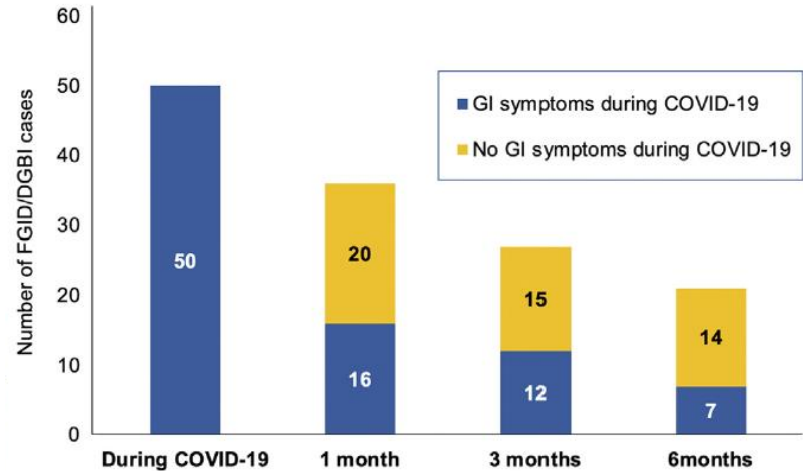
Apparition de novo de symptômes digestifs

- Variable selon les études
 - 5 à 30 %
 - SII principalement
- Manque de groupes contrôles

Study	No. of patients/controls	Frequency of IBS/FGIDs in cases	Frequency of IBS/FGIDs in controls	Follow-up (mo)
Ghoshal et al ¹⁹ (2021)	280/264	IBS: 5.3% UD: 2.1% IBS-UD overlap: 1.8%	IBS: 0.3%	6
Velez et al ²⁰ (2022)	200/no controls	IBS: 29% FD: 1% Overlap: 9.5%	—	6
Blackett et al ²¹ (2022)	1783/no controls	GI symptoms: 29%	—	6
Ziyad Al-Aly et al ³ (2021)	33,940 breakthrough infections vs controls	Increased GI disturbances	—	6
Oshima et al ²² (2020)	5157/no controls	FD: 8.5% IBS: 16.6% FD-IBS: 4%	—	6
Nakov et al ²³ (2021)	1896/980	FGID: 36%	—	6
Noviello et al ²⁴ (2021)	164/183	IBS: 26.2%	IBS: 25.1%	5

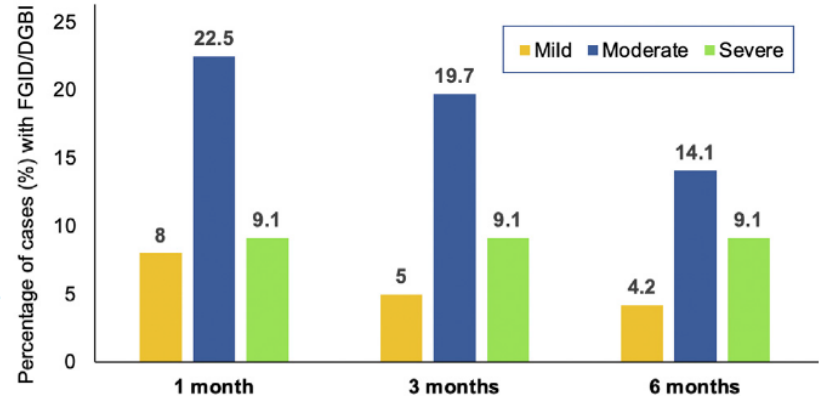
Etude cas-contrôle

- 320 patients
 - 1 mois : 8,4 %
 - 6 mois : 6,6 %
- Syndromes :
 - SII : douleurs + troubles du transit
 - Diarrhée fonctionnelle
 - Dyspepsie
 - Constipation
 - Syndromes mixtes : overlap



Facteurs prédictifs de survenue

- Formes plutôt modérées
- Diarrhée lors de l'épisode COVID



Plaintes somatoformes nombreuses : diarrhée facteur favorisant

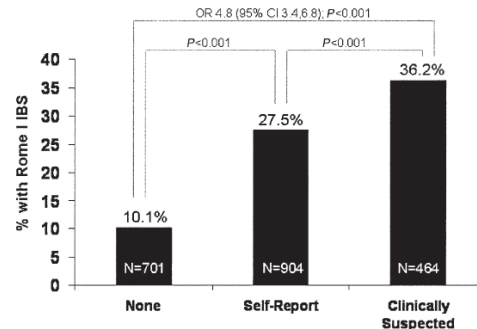
	SARS-CoV-2		p-value	Adjusted risk ratio	p-value
	n (%)			(95% confidence interval)	
	Positive	Negative			
SAGIS extraintestinal					
Headache	33 (20.1%)	61 (33.3%)	0.017	0.68 (0.46; 1.0)	0.05
Back pain	46 (28.0%)	68 (37.2%)	0.185	0.65 (0.47; 0.90)	0.01
Sleep disturbances	63 (38.4%)	59 (32.2%)	0.483	1.23 (0.90; 1.68)	0.19
Chronic fatigue	52 (31.7%)	25 (13.7%)	<0.001	2.24 (1.48; 3.37)	<0.001
Depression	13 (7.9%)	7 (3.8%)	0.262	1.35 (0.53; 3.45)	0.52
Anxiety disorder	30 (18.3%)	30 (16.4%)	0.745	0.88 (0.53; 1.48)	0.64

	SARS-CoV-2 Positive		p-value
	Diarrhea n = 85	No Diarrhea n = 73	
SAGIS domain, (mean ± SD)			
Abdominal pain/discomfort	0.46 ± 0.69	0.29 ± 0.38	0.02
Diarrhea/incontinence	0.39 ± 0.63	0.20 ± 0.26	0.006
Gastroesophageal reflux disease/ Regurgitation symptoms	0.36 ± 0.55	0.22 ± 0.40	0.009
Nausea/vomiting	0.17 ± 0.36	0.11 ± 0.29	0.56
Constipation	0.32 ± 0.59	0.31 ± 0.62	0.59
SAGIS extraintestinal, n (%)			
Headache	23 (27.0%)	9 (12.3%)	0.02
Back pain	34 (40.0%)	10 (13.7%)	<0.001
Sleep disturbances	38 (44.7%)	22 (30.1%)	0.06
Chronic fatigue	32 (37.6%)	17 (23.3%)	0.05
Depression	7 (8.2%)	5 (6.8%)	0.74
Anxiety disorder	15 (17.6%)	13 (17.8%)	0.98

SII post-COVID = SII-PI ?

- Apparition de novo de symptômes de SII au décours d'un phénomène infectieux aigu.
- Entité ancienne, bien identifiée après des épidémies circonscrites
- Epidémie de Walkerton : infection de l'eau par E Coli O157-H7 et *campylobacter jejuni*
- Plus souvent SII-D

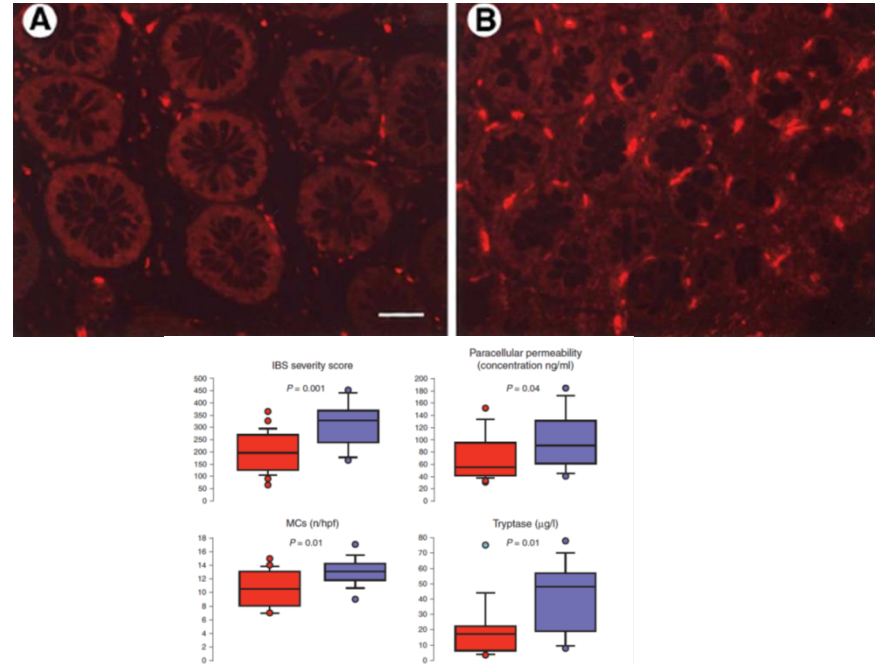
Stewart et al BMJ 1950, Chaudahary et al Q J Med 1962,
Marshall et al, Gastroenterology 2006
Cohen E et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2013



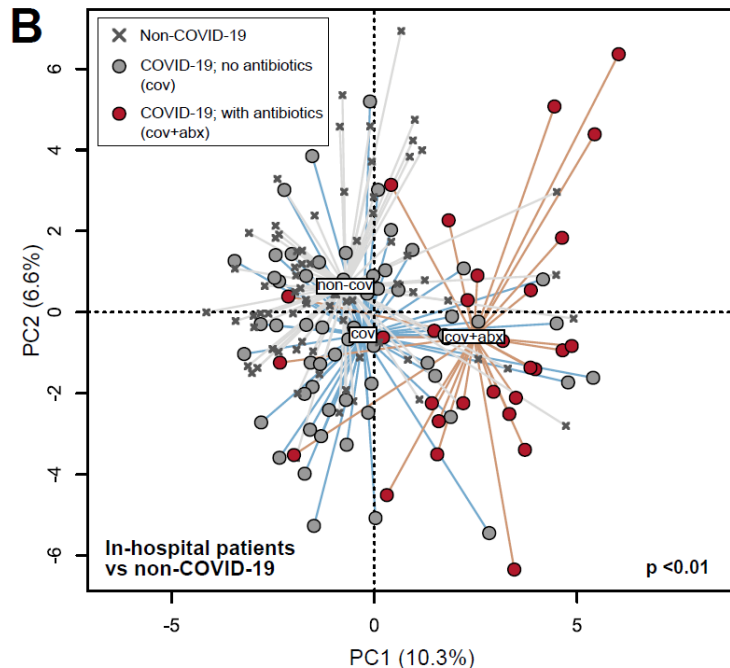
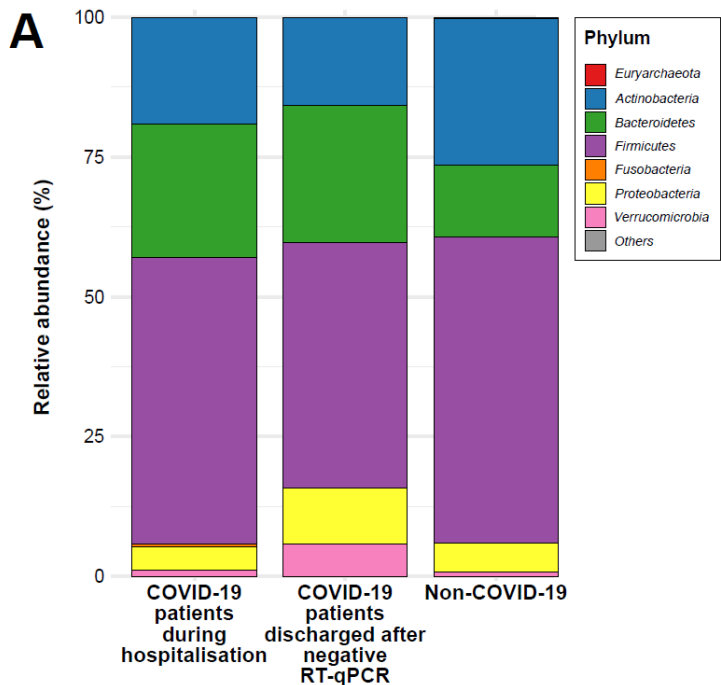
Liés à l'hôte	RR
Durée > 5 jours	5,3
Sexe féminin	3,4
Hypochondrie	2,0
Événement de vie négatif dans les 3 mois précédant	2,0
Anxiété dépression	1,6
Tabac	4,8
Age jeune	

SII-PI : les faits

- Inflammation de bas grade de la muqueuse colique :
 - Infiltrat PNN et lymphocytes
 - Augmentation perméabilité intestinale
- Augmentation des mastocytes activés,
 - élévation de la tryptase
- Dysbiose



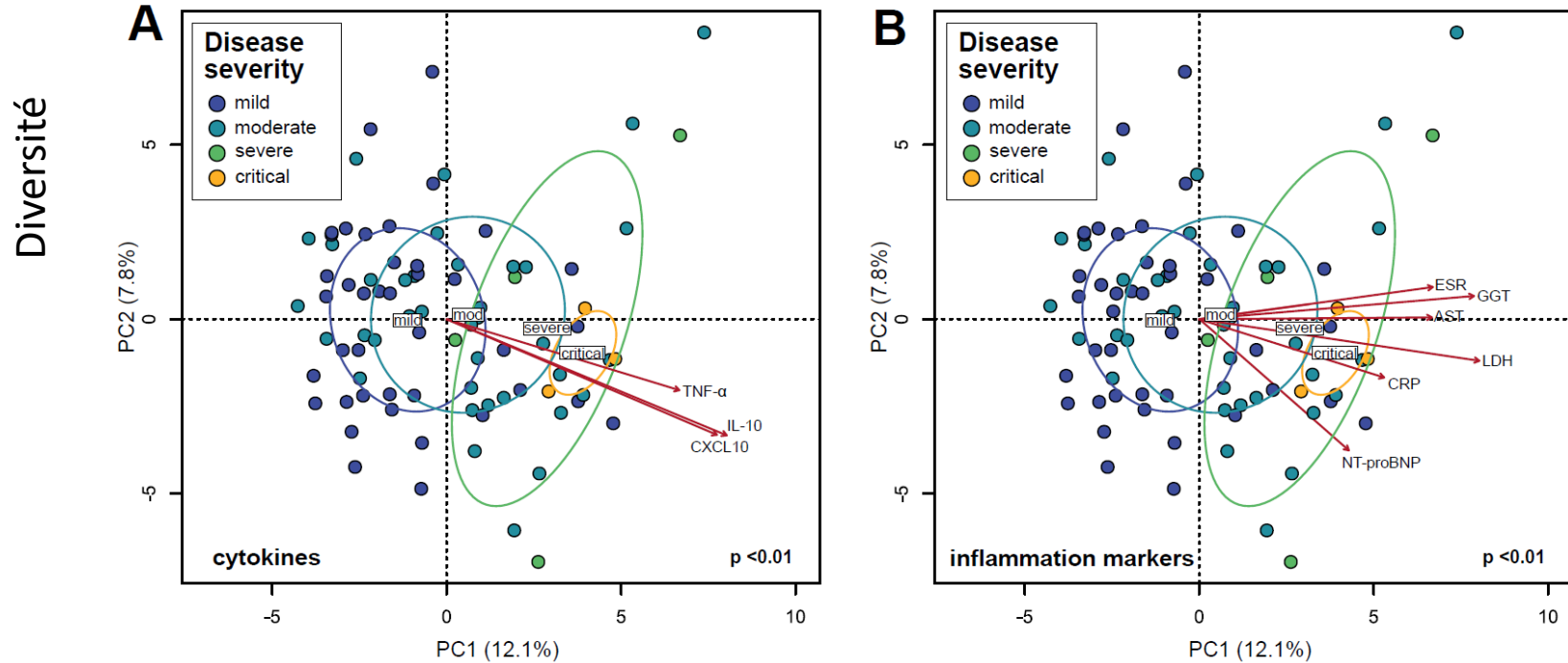
Dysbiose et COVID : un microbiote anormale lors de l'épisode aigu



Effet délétère des antibiotiques

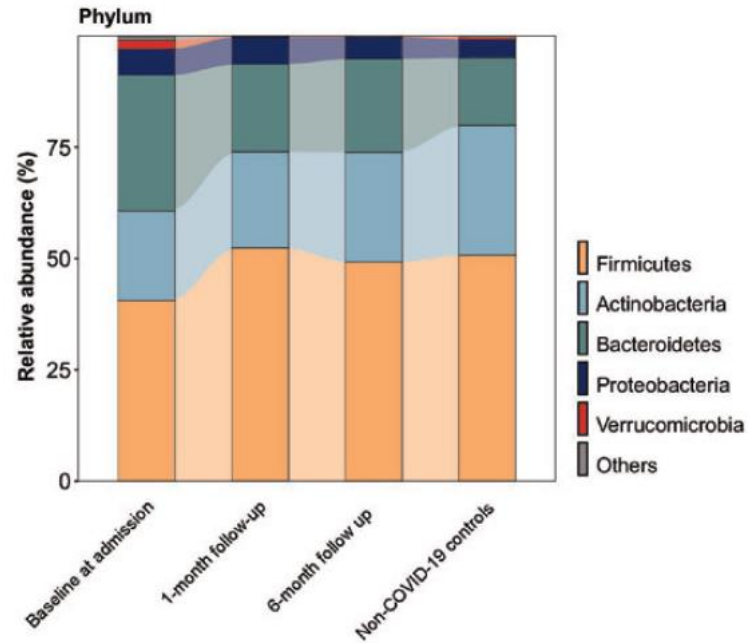
Dysbiose et COVID

Corrélations positives cytokines et marqueurs inflammation

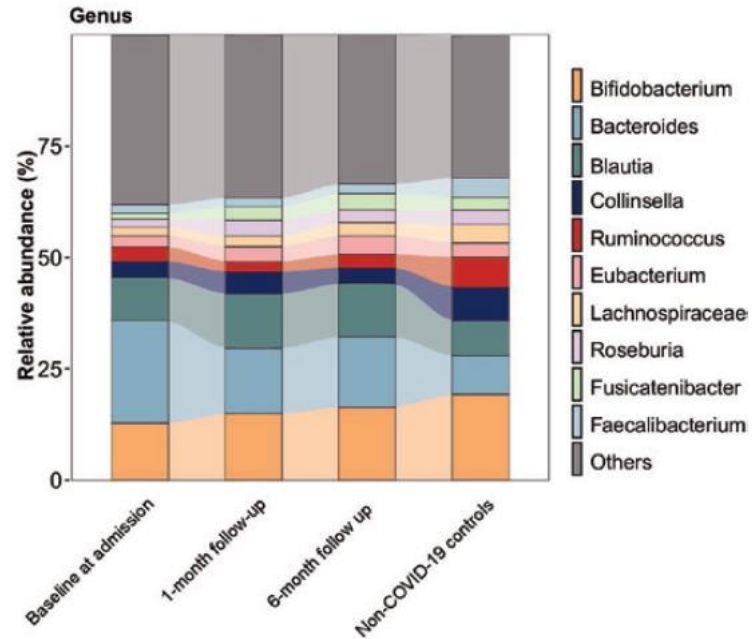


Une dysbiose qui persiste et évolue

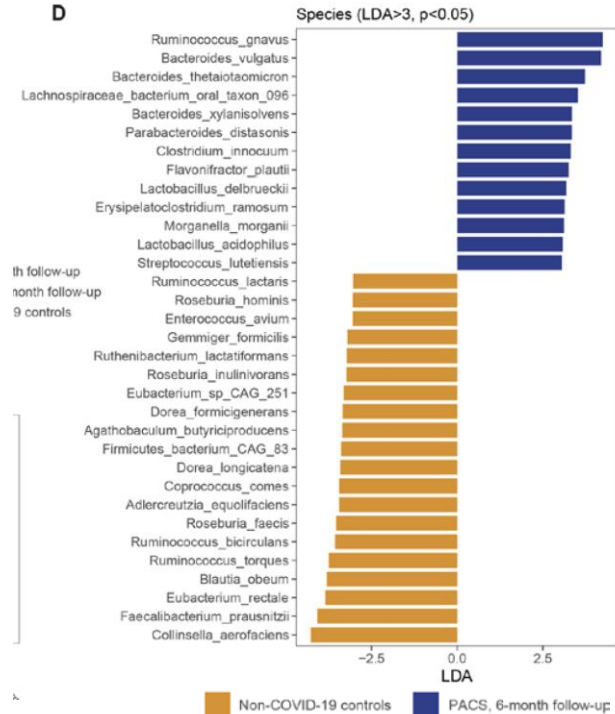
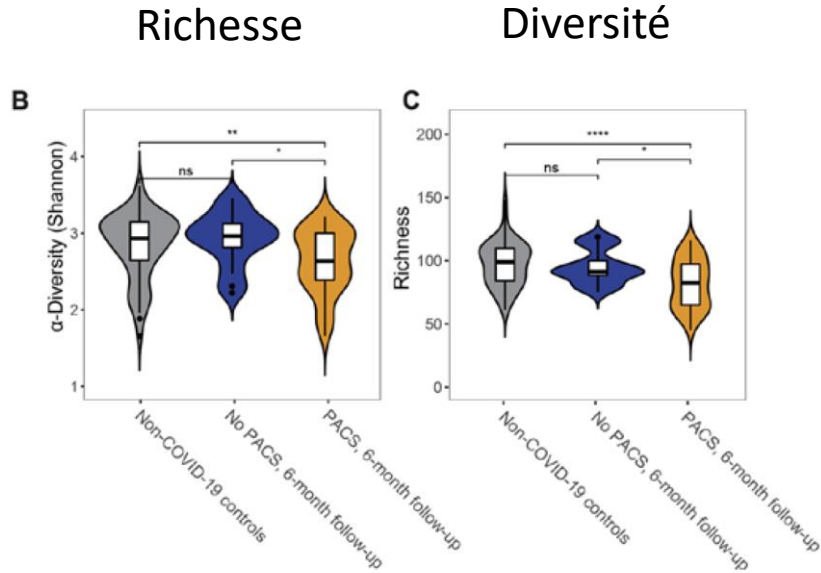
D



E

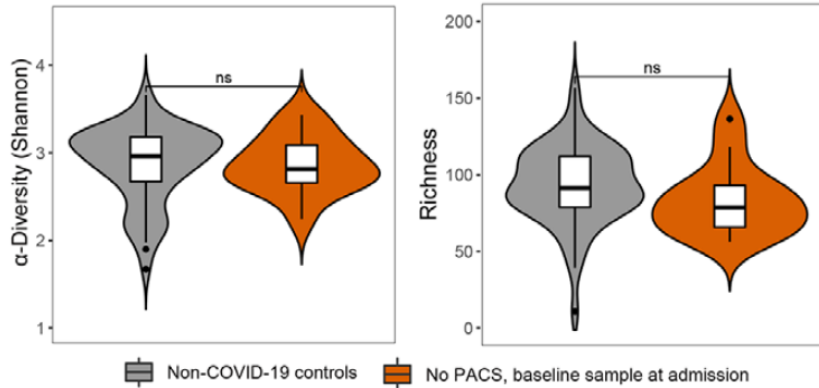


PACS une perte de richesse et de diversité

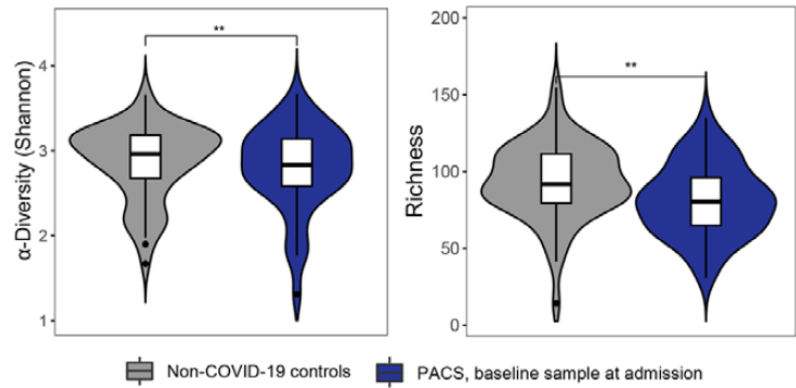


Un microbiote moins riche est un facteur prédisposant au PACS

Contrôle vs. No PACS

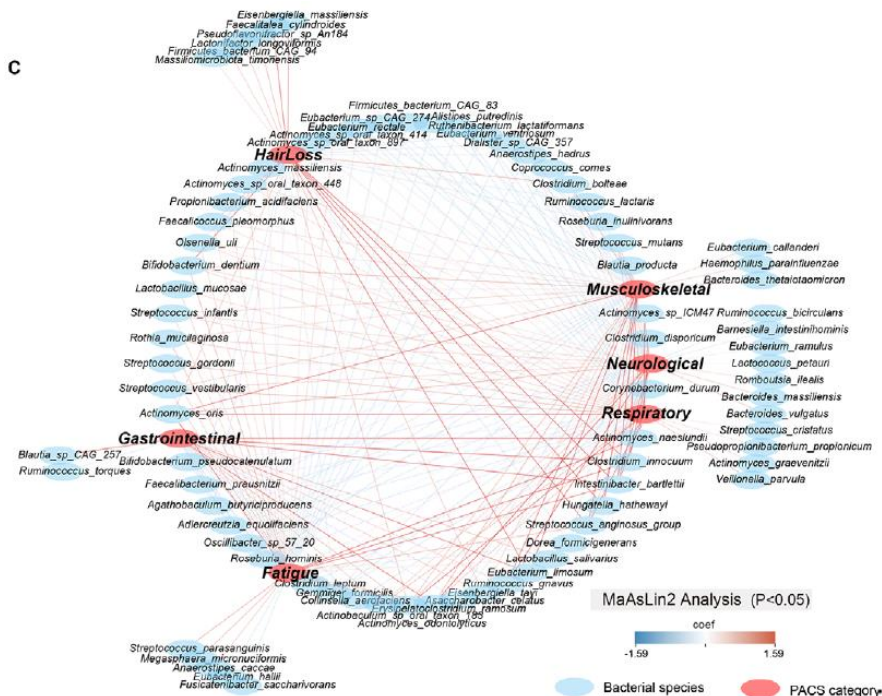


Contrôle vs. PACS

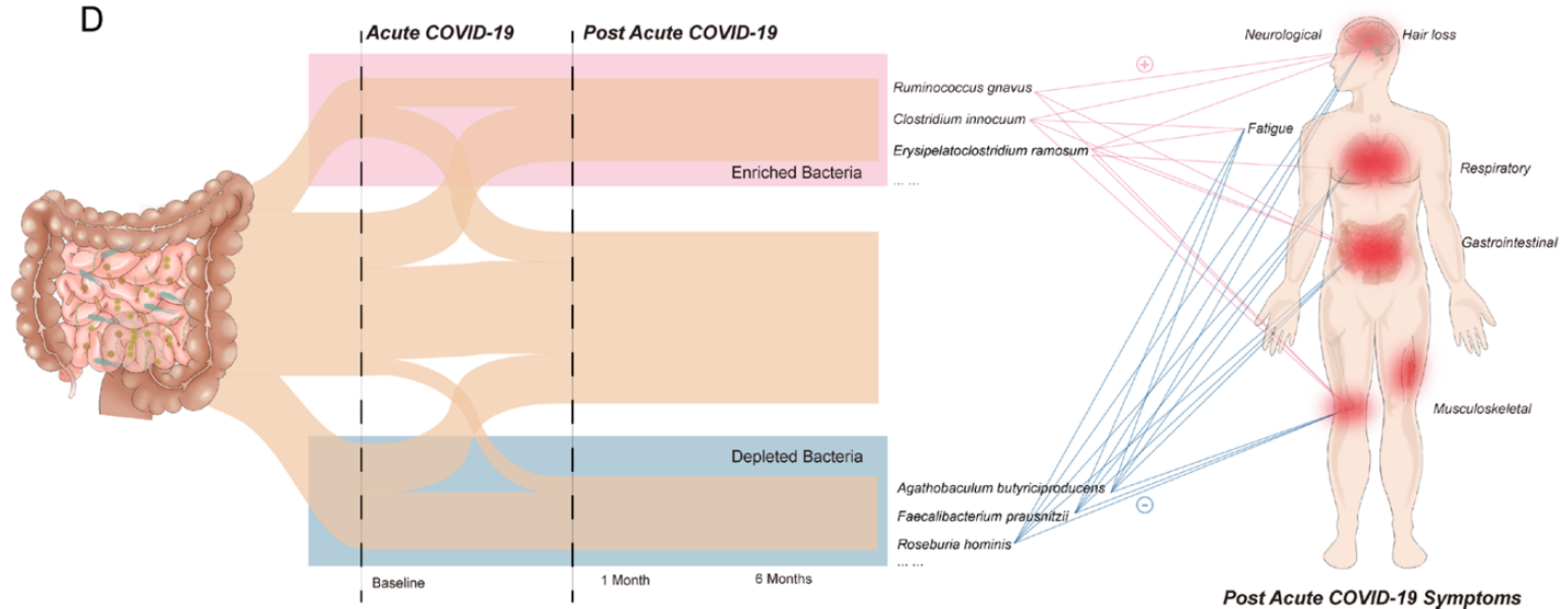


Association dysbiose et symptôme

C



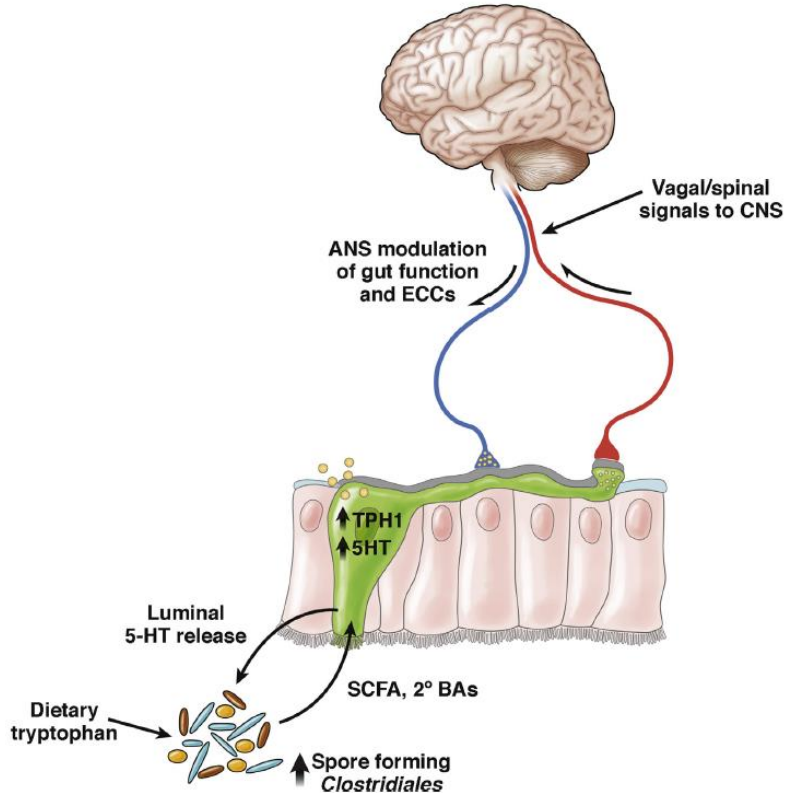
Dysbiose et symptômes



Prochaine étape

- Etude du métabolome
 - Rôle Acides Gras Chaines Courtes
 - Lactate, propionate, butyrate
 - Neurotransmetteurs...
- Analogie avec SII-PI ... mais aucune molécule n'a démontré une efficacité au cours SII-PI

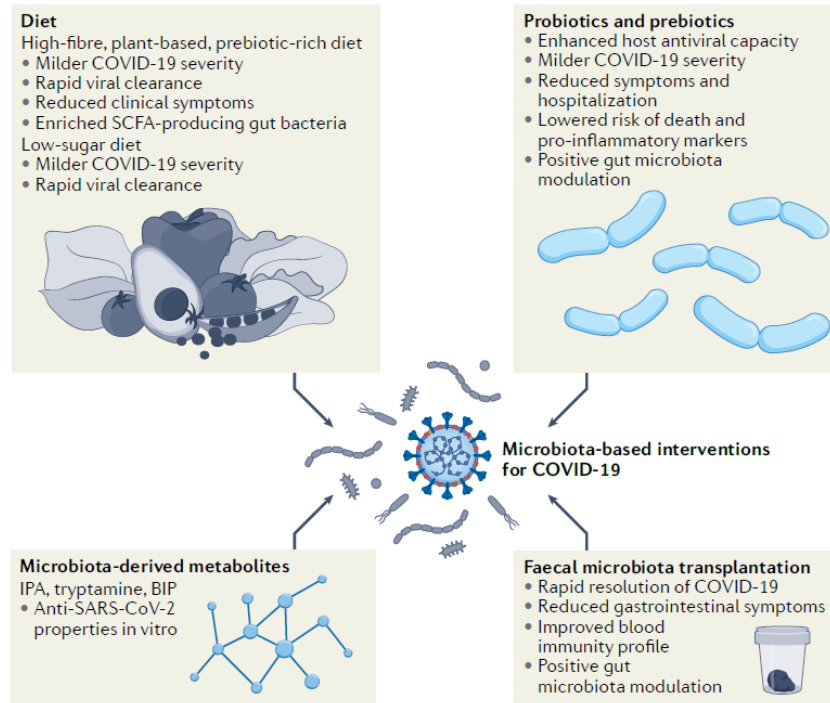
Un exemple d'interactions Brain-Gut microbiome



- Fermentation des glucides
→ SCFAs → stimulation des
ECC → libération de 5-HT
→ communication avec
fibres afférentes → Cerveau
→ stimulation de libération
de 5-HT par ECC

- 5-HT : sérotonine
- ECC : cellules entérochromaffines

Comment agir sur cette dysbiose:



Avis d'expert, études avec faible niveau de preuve

SAMA : mastocytes impliqués ?

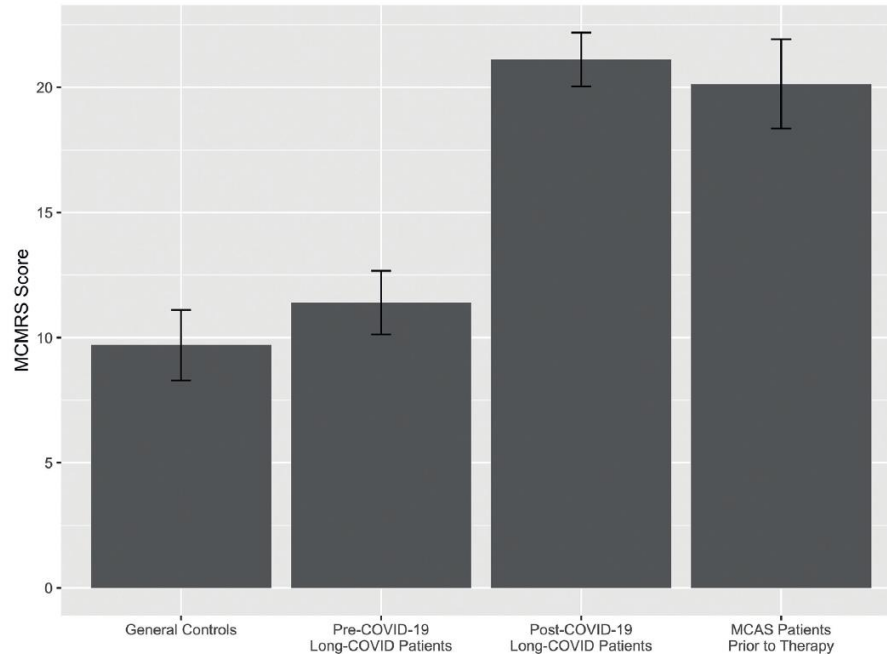


Figure 1. Mean mast cell mediator release syndrome scores for each group, with whiskers showing 95% confidence intervals.

Symptômes PACS similaires SAMA

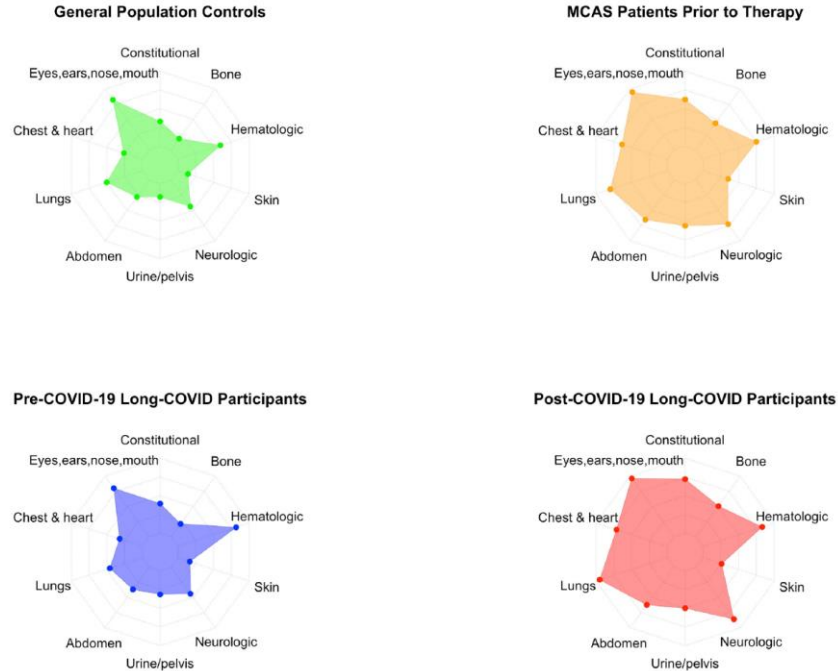


Figure 3. Spider web plots of mean mast cell mediator release syndrome scores.

PACS et SAMA : faut-il traiter ?

- Aucune étude randomisée
- SAMA :
 - Régime pauvre en histamine
 - Anti-H1 (le moins sédatif), anti-H2 (famotidine)
 - Montélukast

Conclusion

- Symptômes digestifs ne sont pas au centre des symptômes COVID long.
- Le microbiote a peut-être un rôle central dans l'apparition des symptômes post COVID.
- Une dysbiose préalable est sans doute un facteur essentiel à l'apparition des symptômes.
- L'étude du métabolome devrait permettre de mieux comprendre la physiopathologie de certains symptômes....
Et peut-être déboucher sur un traitement ciblé