

ASSISES DE L'INFECTIOLOGIE 2022

Nouvelles missions pour infectiologues : COVID long

Dominique Salmon

Hôtel Dieu de Paris

1^{er} juin 2022

Le COVID long

- Une maladie fréquente
- Une maladie virale et inflammatoire aux conséquences multiples
- Une maladie complexe et chronique
- Une prise en charge multidisciplinaire
- Une champ de recherche et d'essais thérapeutiques
- Une évolution lente vers l'amélioration dans la majorité des cas

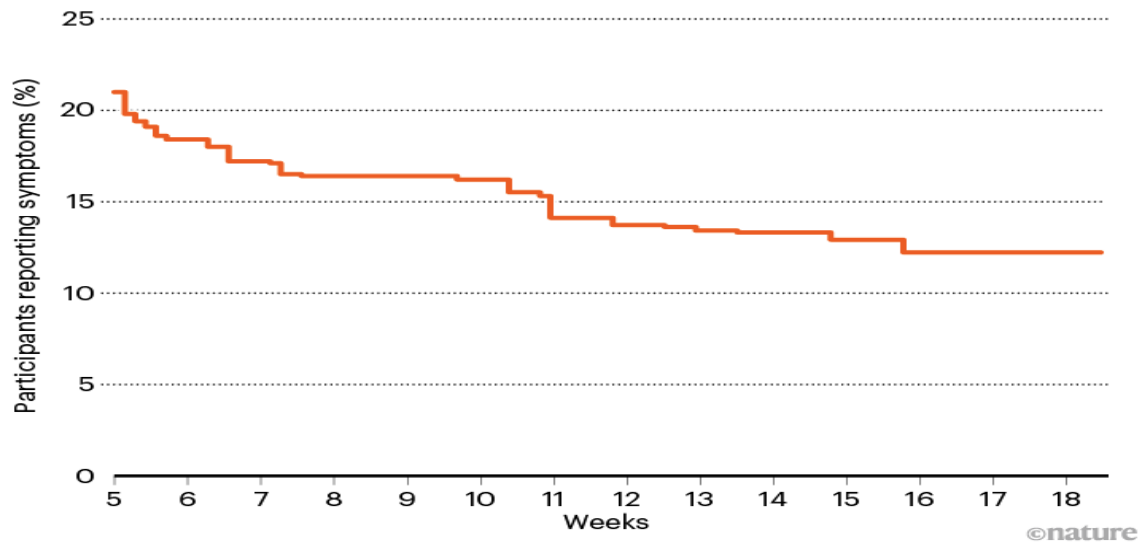
Une maladie fréquente

Prévalence des symptômes persistants après COVID ambulatoire

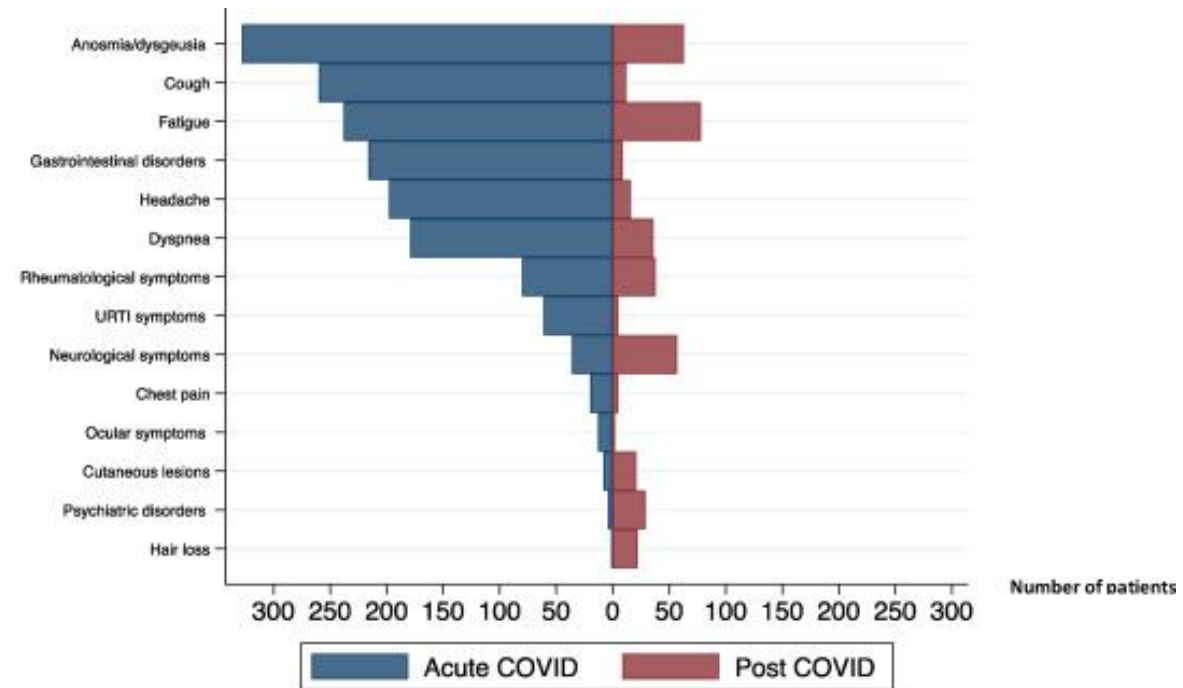
Office for National Statistics, UK, 2020

UNCERTAIN ENDPOINT

The UK Office for National Statistics (ONS) tracked more than 20,000 people following a positive COVID-19 test, to determine how long their symptoms lasted. The ONS considers 'long COVID' to be the persistence of symptoms for more than four weeks.



Cohorte prospective italienne (n=599 patients, 26% hospitalisés – Symptômes à 6 mois



ONS, *Estimates of the prevalence of self-reported 'long COVID' and associated activity limitation, using UK COVID-19 Infection Survey data.* 2021.

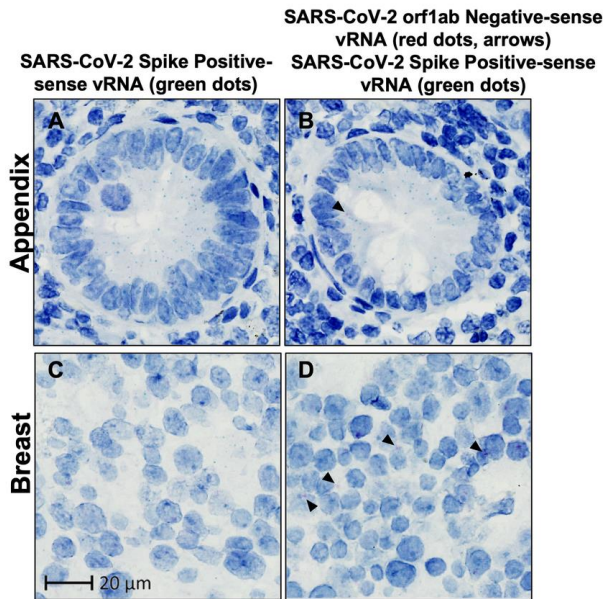
Peghin M et al, *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1507

Mécanismes physiopathologiques potentiels sous-jacents au covid long

Probablement non exclusifs
Suite à infection initiale mal résolue
Expression différente d'un sujet à l'autre (bagage génétique, histoire infectieuse/immunitaire particulière)

- **Persistance virale** (ARN défectif ou non, protéines ..) dans des réservoirs
- **Dysrégulation immune**
 - Activation immune prolongée
 - Anomalies de l'immunité innée ou adaptative
- **Autres réactivations virales**
- Facteurs **hormonaux ou génétiques**
- Troubles **psychologiques**, voire **fonctionnels**, ...

Nombreux cas de persistance d'ARN ou de protéines virales au cours de la phase prolongée



Patients immunodéprimés : la persistance virale est un phénomène connu

Patients long COVID plus de 6 mois après le COVID initial

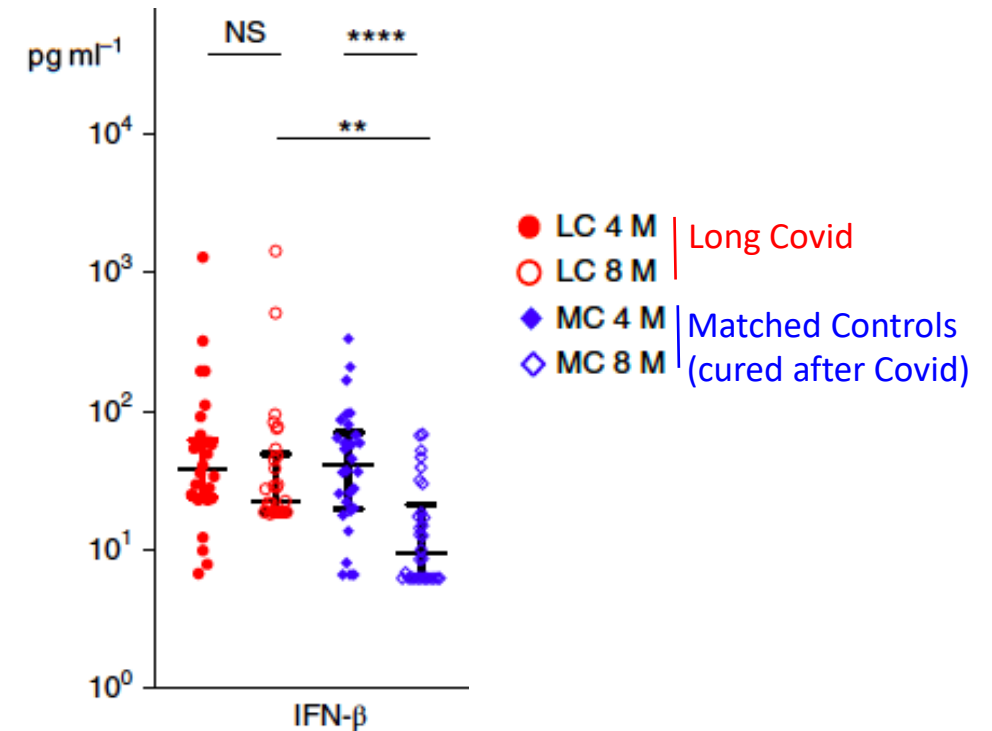
- **ARN viral** dans les **fentes olfactives** (*De Melo G. et al. Sc Trans Med, 2021*)
- **ARN viral et ag de nucléocapside** dans **tissus digestifs** (*Cheung C et al. Gut, 2021; Natarajan A et al. Medicine, 2022*)
- **Protéines spike** dans les **monocytes** (*Patterson B et al. Frontiers immunol 2022*)
- **Composés organiques volatils dans la sueur** détectés par les chiens (*Grandjean D et al. J Clin Trials 2022*)
-

Jusqu'à présent, pas de preuve formelle que le virus se réplique



Sécrétion excessive de médiateurs inflammatoires et activation lymphocytaire dans le COVID long

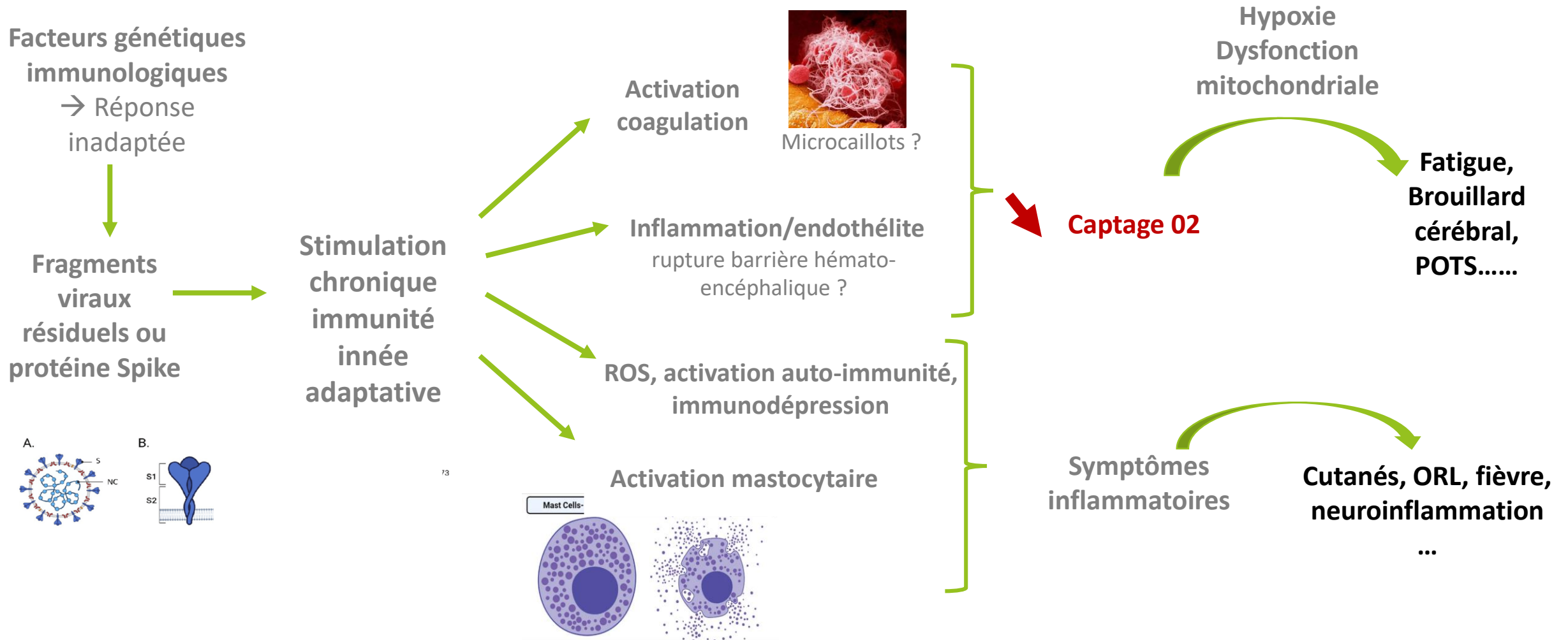
- Cellules CD8+ témoignant d'un profil d'activation^{1, 2}
- Taux élevés de monocytes non-classiques pro-inflammatoires
- Dysfonctionnement du microbiote
- Niveaux élevés de biomarqueurs inflammatoires :
 - Ferritine, et D- dimères
 - Biomarqueurs d'inflammation vasculaire.
 - Cytokines pro-inflammatoires, fc de croissance, chimiokines (**IFN- β** , **IFN- λ 1**, HGF, VEGF, RANTES, TNF α , IL-6, IL-8, GM-CSF, sTIM3, CXCL9, 10) ^{1, 2}
 - ProtS100B, biomarqueur de dommage neurologique³



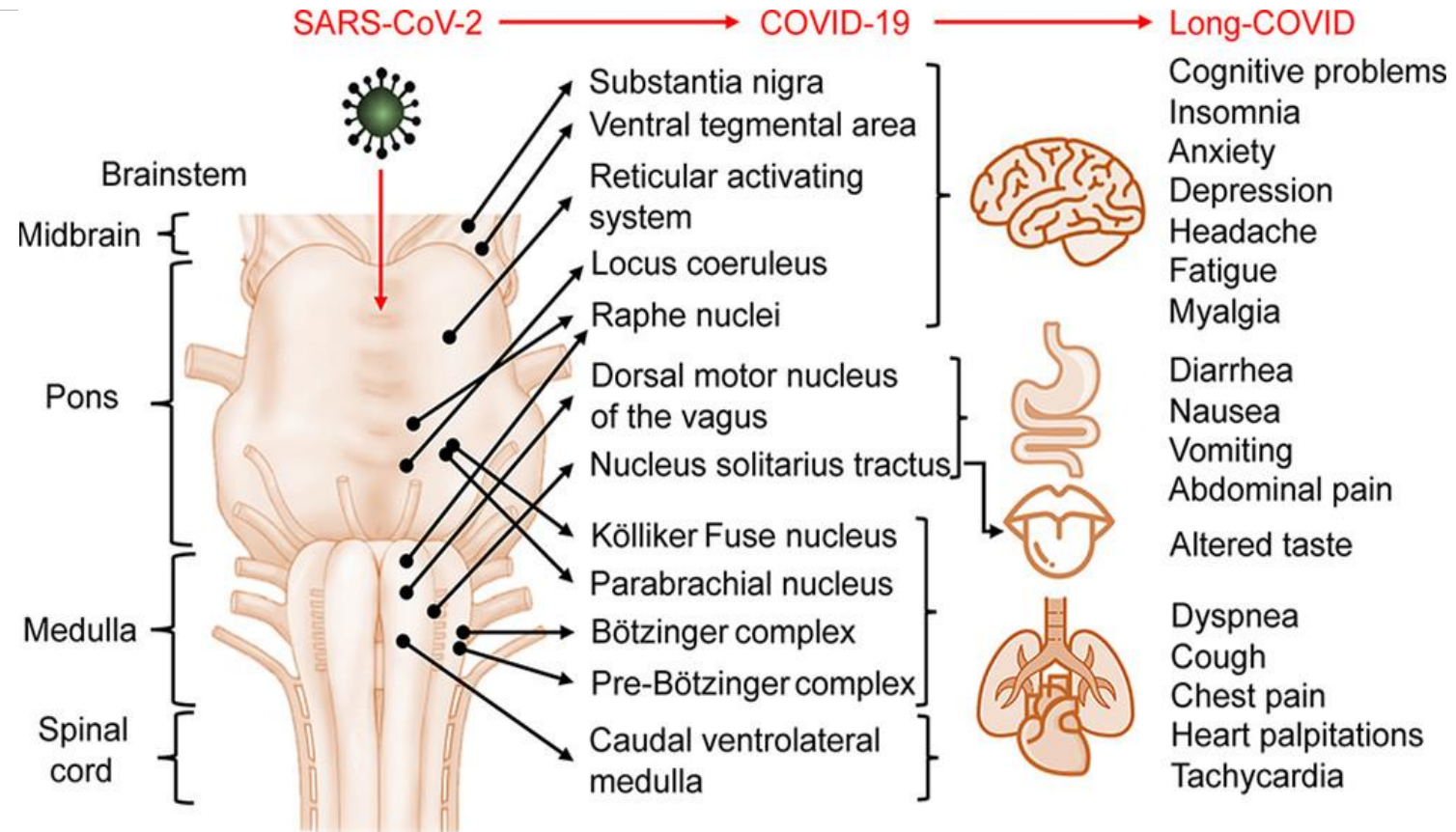
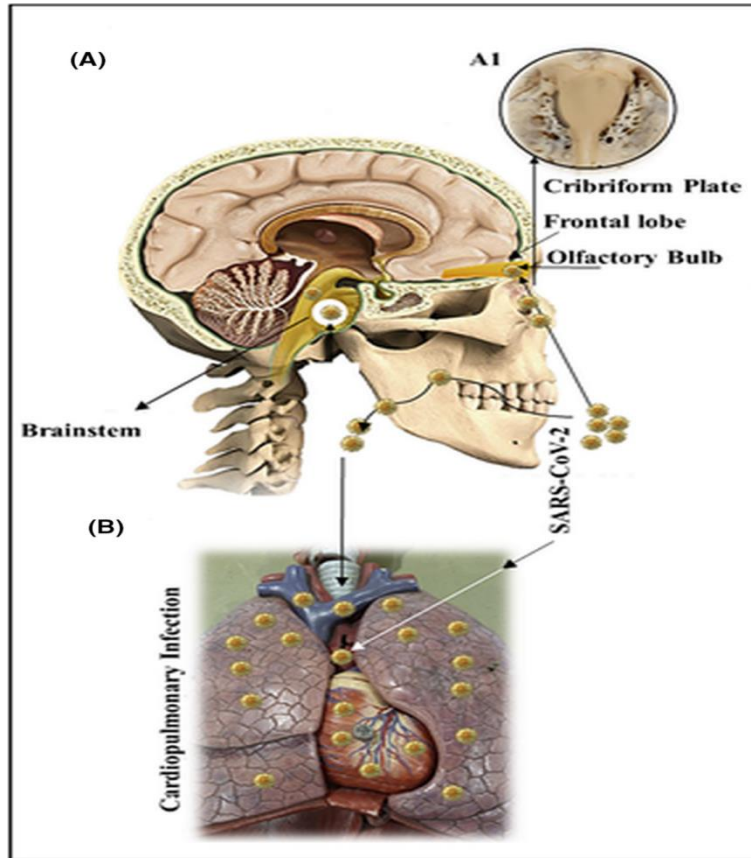
1- Phetsouphanh C et al Nat Immunol. 2022, Lim J et al, 2- Sieminska I et al, 3- Ryan FJ et al

Des taux élevés d'IFN β , α persistent à 8 mois du COVID initial chez COVID longs

Mécanismes potentiels explorés par la recherche



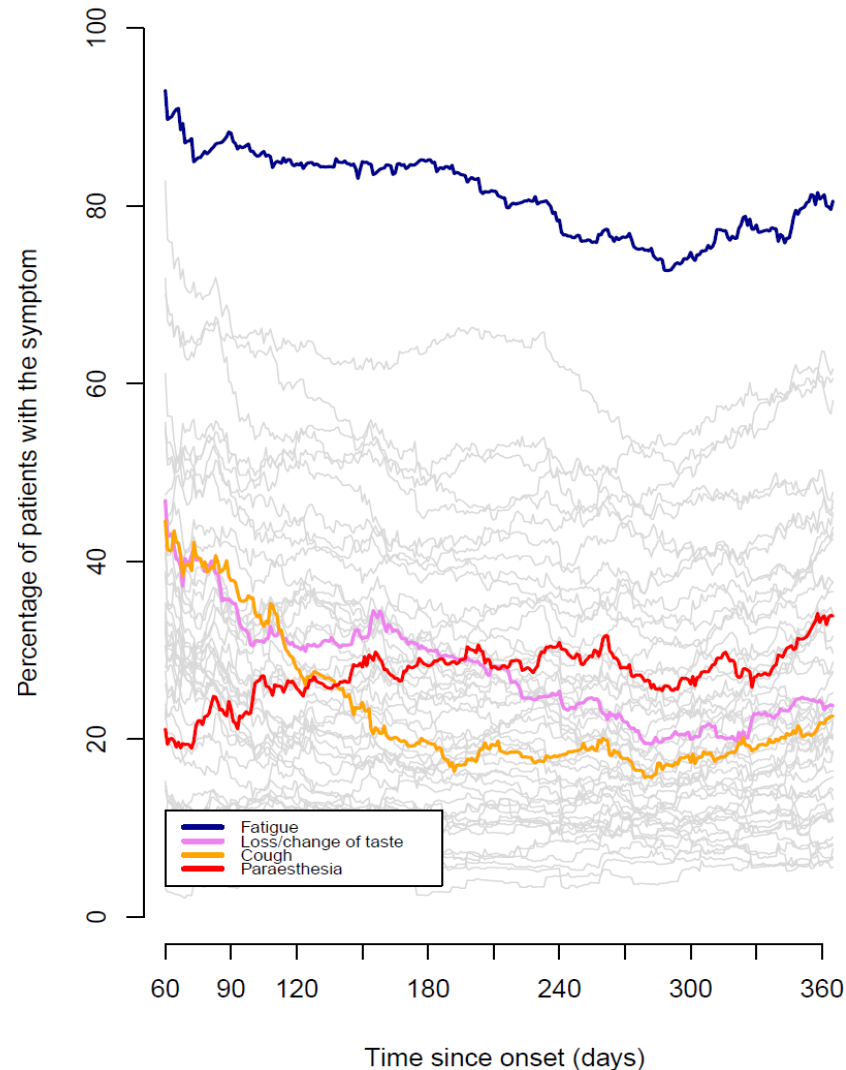
Une neuroinflammation responsable d'une dysfonction prédominante au niveau tronc cérébral



Une maladie complexe et chronique

- Bp de recherches à faire
- Un suivi pluridisciplinaire à organiser
- Des moyens à mettre en place

Evolution des symptômes du Covid long au cours du temps



968 patients rapportant une infection confirmée par le SARS-CoV2 suivis longitudinal tous les 60 jours avec deux critères de jugement rapportés par les patients, validés, le long Covid ST et IT

Reconstruction avec des modèles multi-états, tenant compte d'une censure à droite et à gauche, de l'évolution jour par jour de 53 symptômes du Covid long

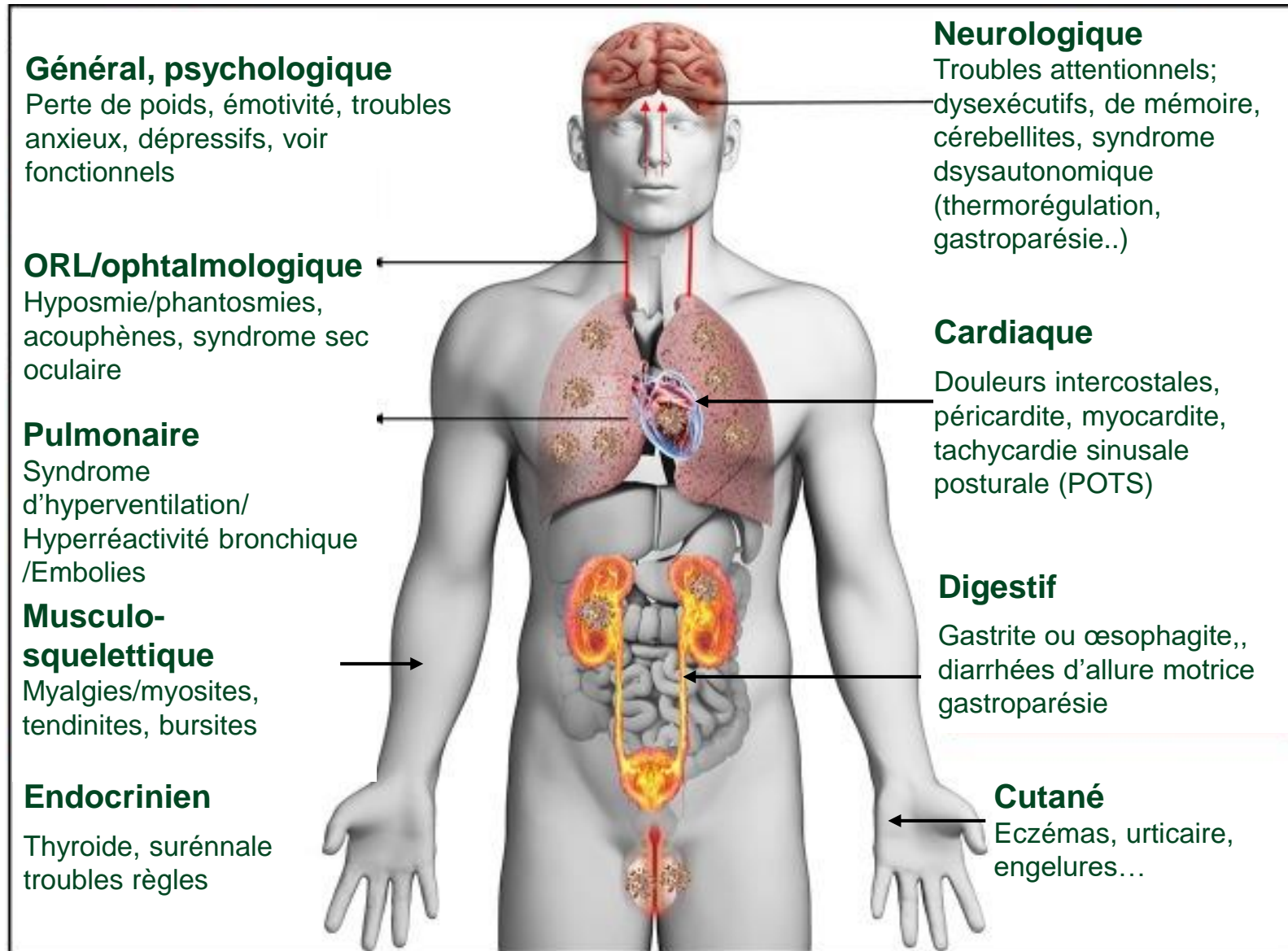
Un an après le COVID initial, **89% patients COVID long rapportent une persistance de symptômes**

Un parcours de soins à adapter selon la sévérite et qui doit être coordonné

- **Une prise en charge globale à 3 niveaux**
 - La grande majorité des patients peut être prise en charge en ville par le MT
 - Dispositifs d'appui à la coordination
 - La place des infectiologues est au niveau des centres dédiés multidisciplinaires



Les diagnostics à rechercher au cours de la phase prolongée sont multiples



La stratégie thérapeutique repose sur 4 piliers

• Traitements symptomatiques

- douleurs (AINS, **anti H1**, **anti H2** possibles)
- reflux, péricardite, tachycardie, posturale...

Rééducation : place centrale

- Respiratoire si SHV, Olfactive, Orthophonique
- Par le sport si déconditionnement
- Progressive, adaptée aux possibilités de chaque patient

01.

**Traitements
symptomatiques**

02.

Information

03.

Rééducation

04.

**Prise en charge
psychologique**

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)

Troubles anxieux & dépressifs, voir fonctionnels

- Dépistage systématique
- IRSN et benzodiazépine non contre-indiqués

Centre dédié multidisciplinaire

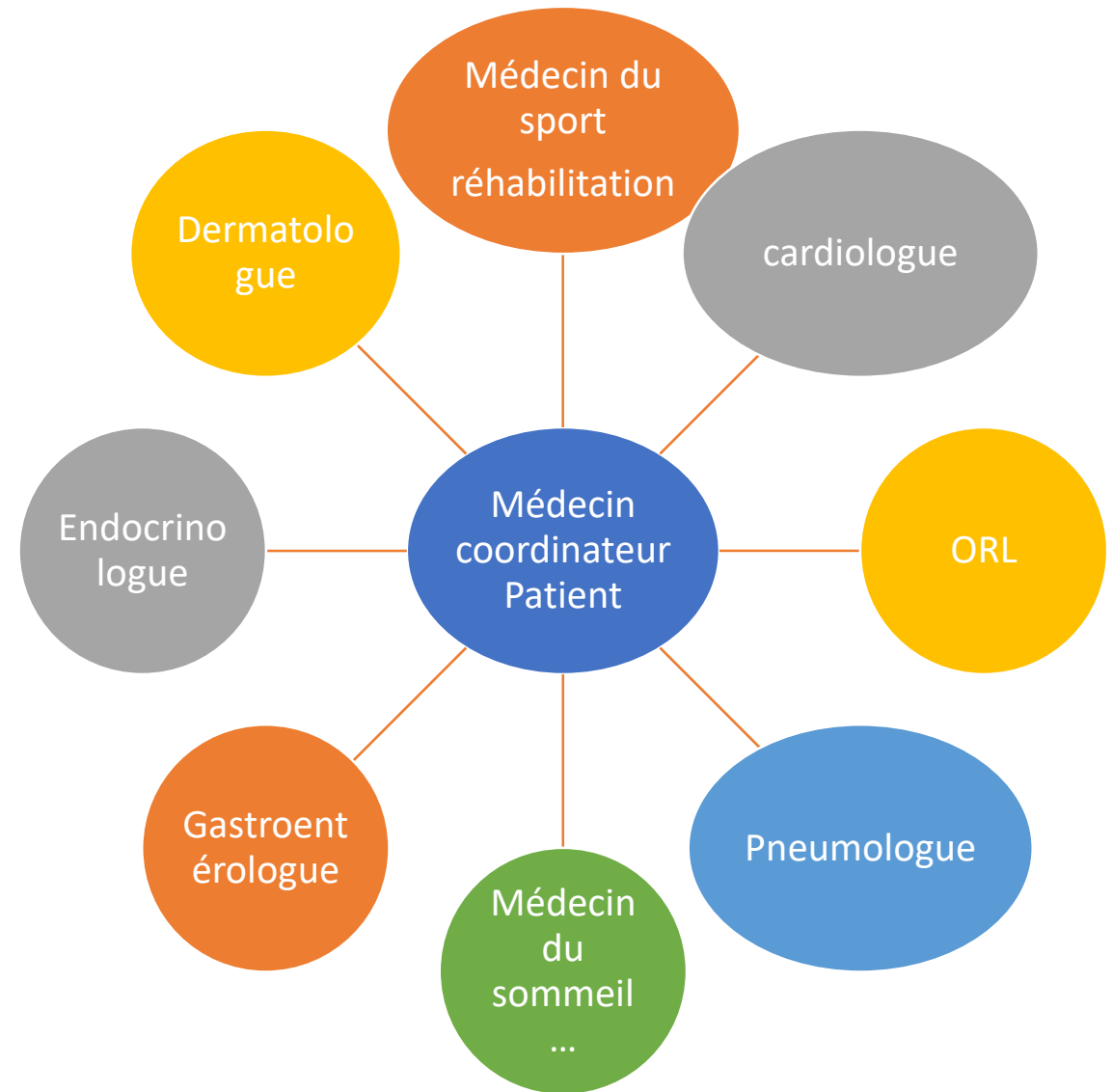
Coordination

Réseau de spécialistes

Lien avec les médecins généralistes

Formation

Recherche



Une similarité avec les autres syndromes post-infectieux

Syndrome de fatigue chronique, encéphalomyélite myalgique, POTS...

ME/CFS Criteria	COVID Studies with Matching Symptoms	Non-ME/CFS Criteria Symptoms
Major criteria		
Duration ≥ 6 months	Huang et al., Ludvigsson	
Fatigue	Goertz et al., Huang et al., Mandal et al., Petersen et al., Townsend et al., Weerahandi et al., Carfi et al., Townsend et al., Halpin et al., Woo et al., Ortelli et al., Ludvigsson, Novak	
Reduced daily activity	Huang et al., Taboada et al., Weerahandi et al., Halpin et al., Ludvigsson	
Post-exertional malaise	Huang et al., Townsend et al., Ludvigsson	
Minor criteria		
Neurologic/Pain		
Myalgia	Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al.	
Muscle weakness	Huang et al.	
Motor disturbance		
Generalized hyperalgesia (worsened pain, etc.)	Halpin et al.	
Joint pain	Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al.	
Headaches	Goertz et al., Huang et al., Moreno-Perez et al., Petersen et al., Carfi et al., Novak	
Sleep difficulties	Huang et al., Mandal et al.	
	Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Le Bon et al.	Olfactory dysfunction
	Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Le Bon et al.	Gustatory dysfunction
	Koumpa et al.	Auditory dysfunction
	Carroll et al.	Seizure
	Halpin et al.	Speech difficulties

Une similarité avec les autres syndromes post-infectieux

Syndrome de fatigue chronique, encéphalomyélite myalgique, POTS...

Table 2. Cont.

ME/CFS Criteria	COVID Studies with Matching Symptoms	Non-ME/CFS Criteria Symptoms
Neurocognitive/Psychiatric Difficulty thinking/processing (brain fog, confusion, etc.) Memory difficulties Attention difficulties Psychiatric (depression, anxiety, PTSD, etc.) Hypersensitivity to noise/light Tinnitus, double vision	Moreno-Perez et al., Woo et al., Ortelli et al., Ludvigsson Moreno-Perez et al., Halpin et al., Woo et al. Halpin et al., Woo et al., Ortelli et al., Ludvigsson Huang et al., Mandal et al., Weerahandi et al., Halpin et al., Wong et al., Woo et al., Ortelli et al., Ludvigsson Woo et al.	
Neuroendocrine Thermostatic instability Anorexia (loss of appetite, weight loss, etc.)	Goertz et al. Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Halpin et al., Ludvigsson	
Autonomic Manifestations Orthostatic intolerance (dizziness, etc.) Cardiovascular (palpitations, chest pain, etc.) Respiratory (dyspnea, etc.) Gastro-intestinal (Nausea/vomiting, diarrhea, abdominal pain) Gastro-urinary (Incontinence, etc.)	Goertz et al., Huang et al., Carfi et al. Goertz et al., Huang et al., Carfi et al. Goertz et al., Huang et al., Mandal et al., Moreno-Perez et al., Taboada et al., Petersen et al., Weerahandi et al., Carfi et al., Halpin et al., Wong et al., Ludvigsson Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Ludvigsson Halpin et al.	
Immune Fever/Chills Flu-like symptoms (cough, etc.) Susceptibility to virus Sore throat (swallow problems, etc.) Lymph node pain/tenderness Sensitivity to chemicals, foods, medications, odors	Goertz et al., Petersen et al., Ludvigsson Goertz et al., Huang et al., Mandal et al., Moreno-Perez et al., Petersen et al., Carfi et al., Wong et al., Alhiyari et al. Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Halpin et al.	
	Carfi et al.	Sicca Syndrome
Others	Goertz et al. Goertz et al., Moreno-Perez et al., Carfi et al. Goertz et al., Huang et al., Moreno-Perez et al., Petersen et al., Ludvigsson, Killion et al. Huang et al.	Ear pain Eye problems (red eyes, etc.) Dermatological symptoms (rash, etc.) Hair loss

Conclusion

- ✓ Au moins 10 à 15% gardent encore des symptômes à 6-8 mois.
- ✓ Invalidants, variés, fluctuants, évoluant vers l'amélioration.
- ✓ Facteurs viraux, inflammatoires (neuroinflammation), génétiques et hormonaux, psychologiques
- ✓ Parcours de soins à adapter en fonction de la sévérité
 - Médecin de 1^{er} recours => Réseaux territoriaux de 2^e recours => Centres dédiés multidisciplinaires
- ✓ Une champ de recherche et d'essais thérapeutiques
- ✓ Risque d'impact sociétal majeur nécessitant la mise en place de politiques publiques adaptées où les infectiologues ont une place importante à tenir.