

# COVID LONGS

Dr Lise EL HAJJ

Cheffe de Service de maladies infectieuses et médecine tropicale

Hôpital Simone Veil- Eaubonne

# Overview of unexplained PAISs associated with documented infections

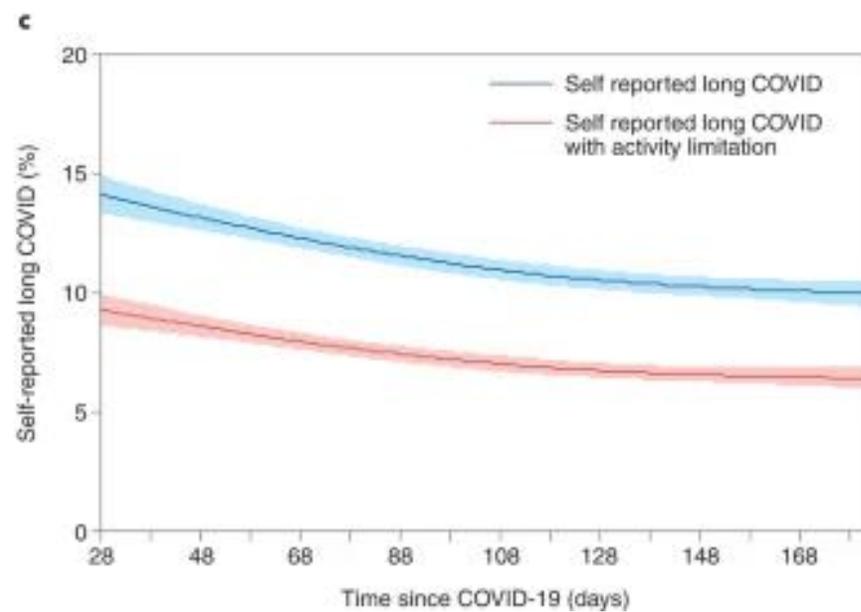
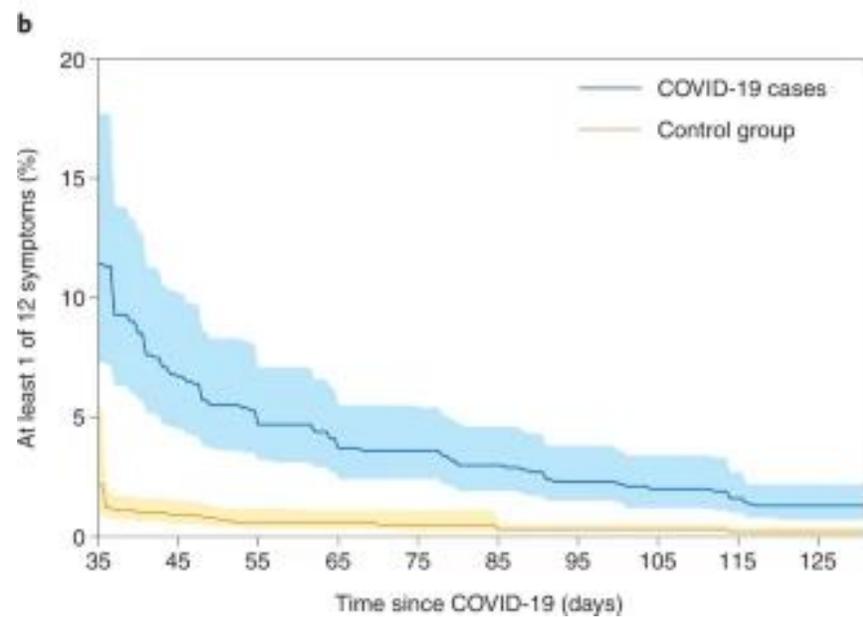
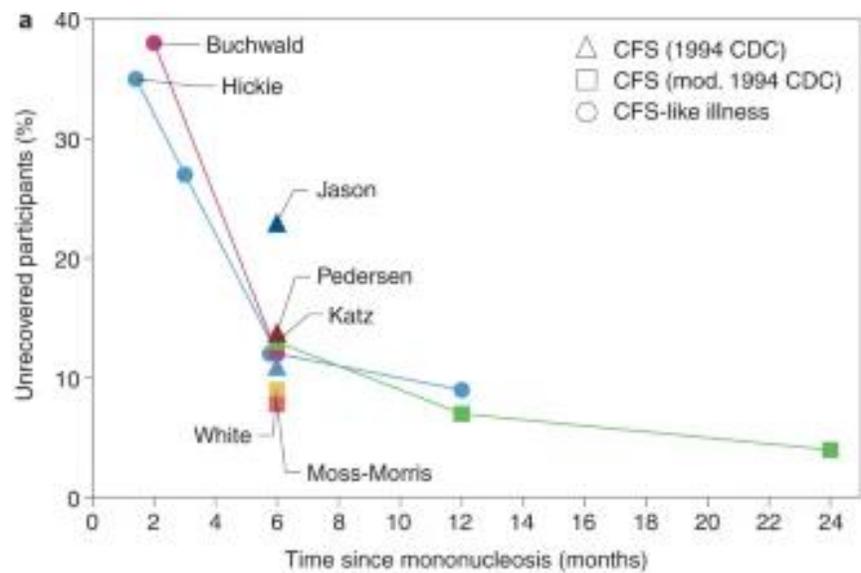
Pathogen	Name of PAIS
Viral pathogens	
SARS-CoV-2	Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) Post-acute COVID-19 syndrome (PACS) Long COVID
Ebola	Post-Ebola syndrome (PES) Post-Ebola virus disease syndrome (PEVDS)
Dengue	Post-dengue fatigue syndrome (PDFS)
Polio	Post-polio syndrome (PPS)
SARS	Post-SARS syndrome (PSS)
Chikungunya	Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism (pCHIK-CIR) Post-chikungunya disease
EBV	No name
West Nile virus	No name
Ross River virus <sup>a</sup>	No name
Coxsackie B <sup>a</sup>	No name
H1N1/09 influenza <sup>a,b</sup>	No name
VZV <sup>a,b</sup>	No name
Non-viral pathogens	
Coxiella burnetii	Q fever fatigue syndrome (QFS)
Borrelia <sup>c</sup>	Post-treatment Lyme disease syndrome (PTLDS)
Giardia lamblia <sup>a,d</sup>	No name

# Clinical case definitions

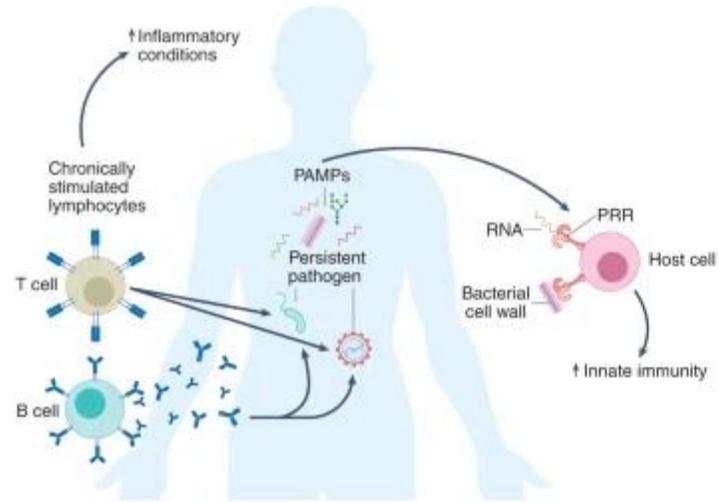
- WHO
  - Post-COVID-19 condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms and that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis. Common symptoms include fatigue, shortness of breath, and 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.
- US Centers for Disease Control and Prevention
  - Post-COVID conditions are a wide range of new, returning, or ongoing health problems people can experience four or more weeks after first being infected with the virus that causes COVID-19. Even people who did not have COVID-19 symptoms in the days or weeks after they were infected can have post-COVID conditions. These conditions can present as different types and combinations of health problems for different lengths of time.
- UK NIH and Care Excellence
  - (1) Ongoing symptomatic COVID-19 for people who still have symptoms between 4 and 12 weeks after the start of acute symptoms
  - and (2) post-COVID-19 syndrome for people who still have symptoms for more than 12 weeks after the start of acute symptoms. The guideline also makes recommendations for clinical investigations of patients presenting with new or ongoing symptoms 4 weeks or later after acute infection.

# Symptoms and signs of post-acute infection syndromes

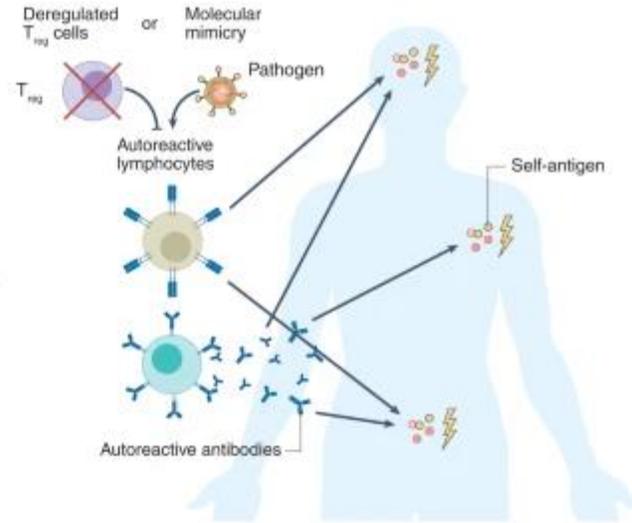
- Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (based on studies meeting the following criteria:
  - >50% non-hospitalized patients,
  - >6-month follow-up
  - mean age >18 years)
- Changes in taste and smell
- Fatigue
- Dyspnea
- Neurocognitive deficits, memory issues, sleep issues
- Palpitations
- Tightness/pain, arthralgia, myalgia
- Chest cough, reduced lung function, wheezing
- Blurred vision, headache, dizziness, anxiety<sup>7</sup>, loss of appetite



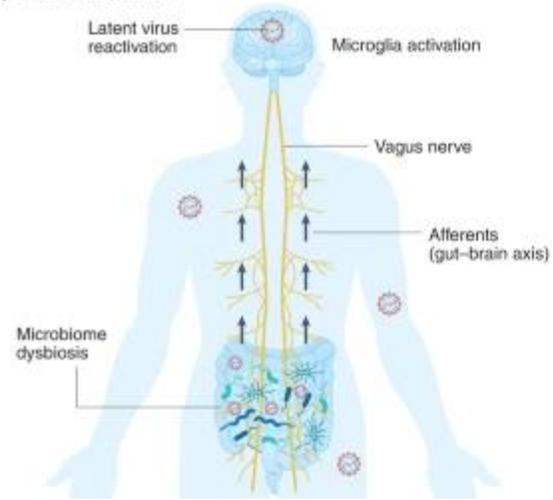
**a** Pathogen reservoir or remnants



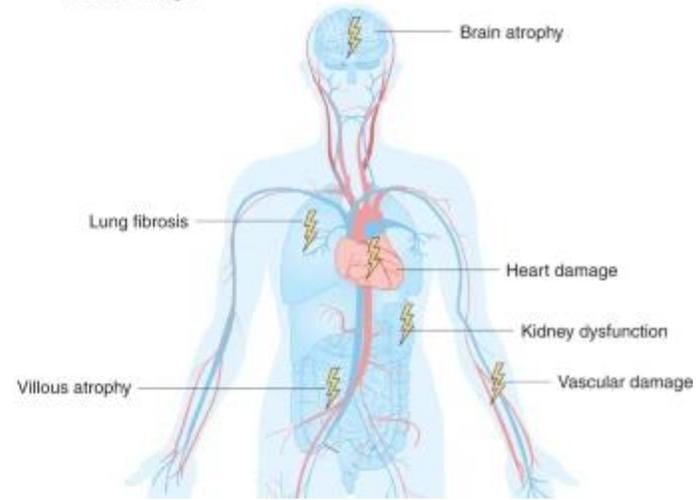
**b** Autoimmunity



**b** Dysbiosis/reactivation



**d** Tissue damage



# Emergence et diffusion mondiale du SARS-CoV-2



March 2020

(Source Nextstrain-GISAID)

**31/12/19** : Chine informe OMS de pneumopathies inconnues à Wuhan

**07/01/20** : nouveau coronavirus, SARS-CoV-2, responsable de Covid-19

**24/01/20** : 1ers cas importés en France

**30/01/20** : OMS déclare état d'urgence sanitaire de portée internationale

**06/03/20** : 100 000 cas, 3 385 décès

**11/03/20** : OMS déclare la pandémie au COVID-19

**04/04/20** : 1 million de cas dans le monde

**10/12/20** : 68 millions de cas, 1 559 873 décès



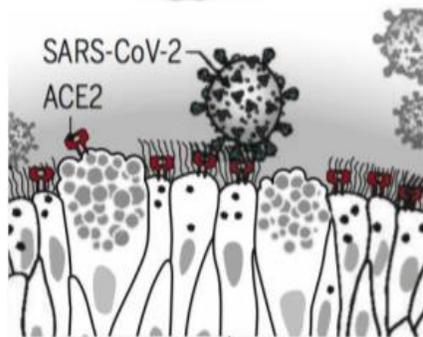
# Clinique

## Poumons, foie, reins, cœur, nerfs... le Covid-19, une maladie multicible

Les troubles engendrés par le coronavirus SARS-CoV-2 n'en finissent plus de surprendre par la diversité des symptômes, parfois atypiques. Outre les poumons, de nombreux autres organes peuvent être touchés.

Par Marc Gozlan

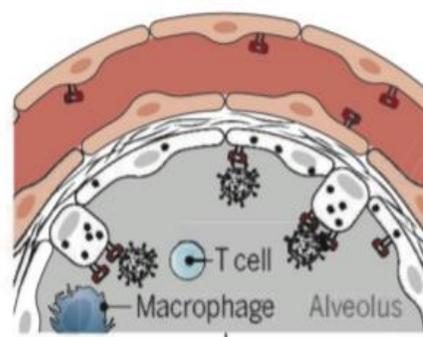
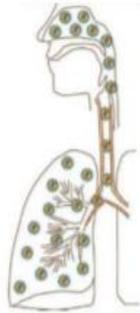
Asymptomatique  
Pauci-symptomatique



céphalées  
myalgies  
fatigue

2 à 3 jours

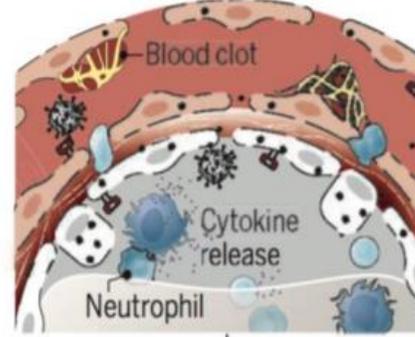
Modérée



Fièvre  
toux

7 à 10 jours

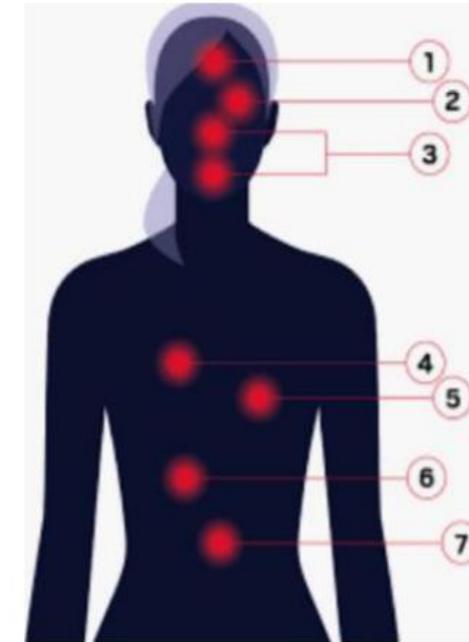
Sévère



Syndrôme détresse  
respiratoire sévère

- Faible réponse IFN
- Hyper inflammation
- Coagulation
- Altération de la barrière endothéliale

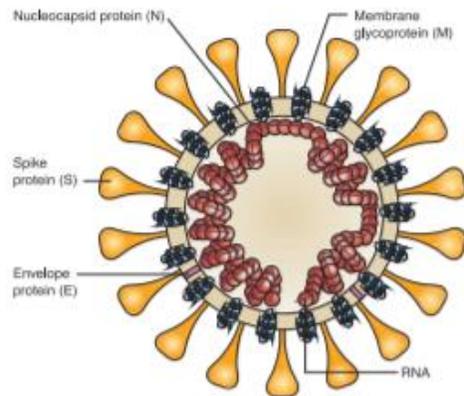
Symptômes extra-respiratoires



Infection virale d'organes  
distants conséquences de la  
réponse immunitaire

Séquelles long terme

# Diagnostic



## Détection de l'ARN viral

- RT-PCR, Lamp-PCR, NGS

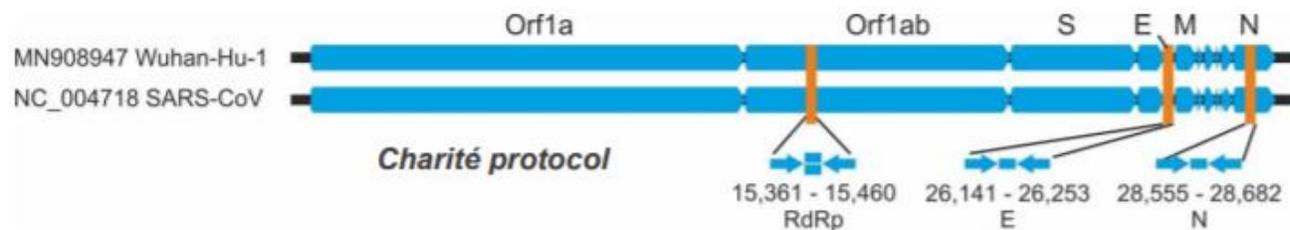
## Détection des antigènes viraux

- IFA, immunochromatographie

## Détection de l'infectivité virale

- isolement viral en cellules Vero E6
- titrage (TCID50, PFU) **BSL3**

Corman et al. 2020 Science



### Cibles

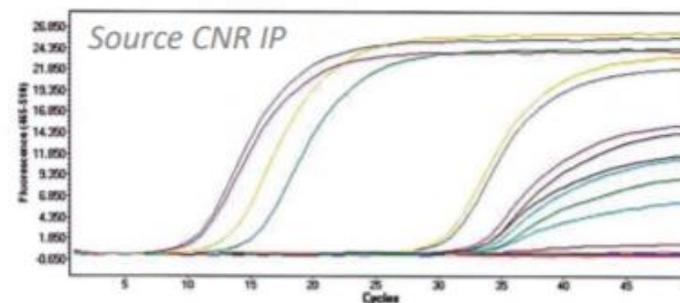
- RdRp, E, N, autres
- minimum de 2 cibles

### Sensibilité analytique

- 10-100 eq génome

### Spécificité

- environ 100%



RdRp : IP2 & IP4

## Facteurs de variabilité de performances

### Qualité du prélèvement

- Présence de cellules, inhibiteurs
- contrôles internes

### Protocole d'extraction

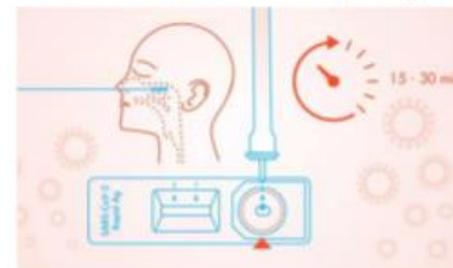
- contrôle d'extraction

### Qualité des réactifs, amorces, sondes

- Conservation (température, durée)

### Test antigénique

- résultat disponible en 15 à 30 minutes
- mise en œuvre sans délai des mesures d'isolement et de contact tracing



► Diminution de la sensibilité plus marquée pour de faibles charges virales

# Diagnostic

- Charge virale:
  - Variabilité selon les patients
  - Charge virale supérieure et plus durable pour les prélèvements profonds telles que les expectorations (LRT)
  - Charge virale comparable selon l'âge, le sexe et la sévérité
    - Une charge virale élevée à l'admission ► pronostic de sévérité
- Sérologie :
  - Performance cible – patients COVID+ hospitalisés :
  - spécificité > 98% ; sensibilité > 90%
  - >14 J (IgG, Ig) • > 7 J (IgM) mais Biais : source et composition du panel
  - Utilisation:
    - Diagnostic de rattrapage (> 7 J)
    - Diagnostic étiologique rétrospectif
    - Enquêtes séro-épidémiologiques

# COVID Longs?

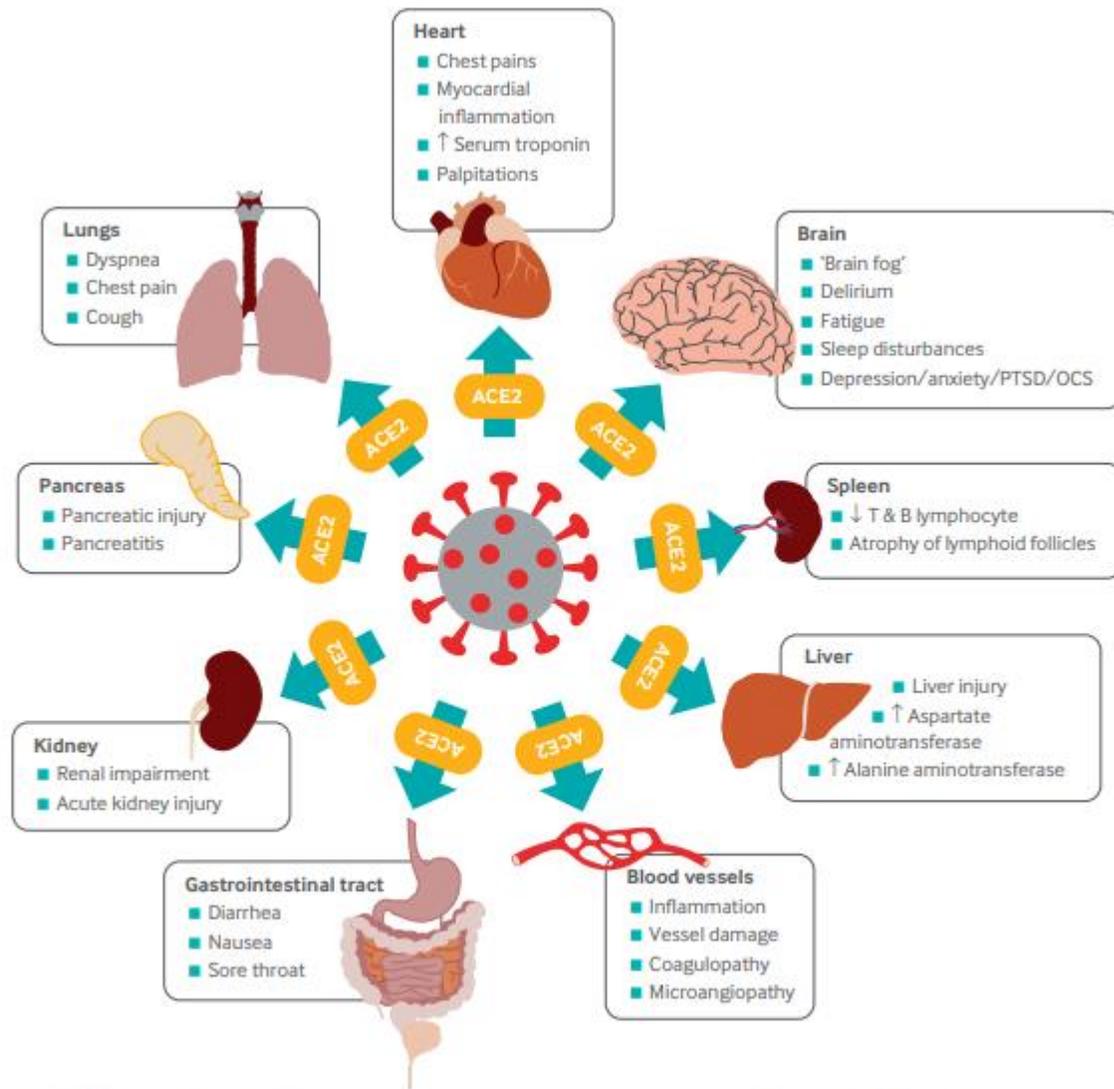
- Première fois de notion “Long covid”: le 5 Mai 2020 dans BMJ
- Différents auteurs ont utilisé les termes « Long-COVID-19 », « Post-acute COVID-19 », « Persistent COVID-19 Symptoms », « Post COVID-19 manifestations », « Long-term COVID-19 effects », « Post COVID-19 syndrome »...
- Lien non encore établi entre la possibilité de développer la COVID-19 long et le sexe, l'âge, l'origine ethnique, les problèmes de santé sous-jacents, la charge virale ou la progression de la COVID-19.
  - 10 % des patients avec PCR positive et asymptomatiques
  - Environ 30 % des patients hospitalisés pour COVID (pour la France, une cohorte de plus d'un million de patients )
- Persistance de symptômes au-delà de 4 semaines après le début de l'entrée dans la maladie.
- Les données sur la présentation clinique, les caractéristiques biologiques et le pronostic global de ces patients: rares .
- De plus, la définition virologique du syndrome COVID-19 post-aigu en termes de sérologie et d'autres tests immunologiques spécifiques reste à établir avec précision.

# DEFINITION HAS

- Sont plus particulièrement concernés, les patients qui répondent aux 3 critères suivants :
  - – Épisode initial symptomatique de la Covid-19 :
    - soit 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 (pneumonie bilatérale en verre dépoli...),
    - soit probable par l'association d'au moins trois critères, de survenue brutale, dans un contexte épidémique, parmi : fièvre, céphalée, fatigue, myalgie, dyspnée, toux, douleurs thoraciques, diarrhée, odynophagie. Une sérologie SARS-CoV-2 positive peut aider à ce diagnostic.
  - – Présence d'au moins un 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 sans lien connu avec la Covid-19.

# MECANISMES DE LA COVID LONG

- Première hypothèse : virus quiescent mais actif pouvant réveiller le système immunitaire dans des organes profonds comme le foie, le rein, le cerveau, voire le cœur.
- Deuxième hypothèse: dérèglement du système immunitaire provoquant un syndrome inflammatoire à distance de la maladie, sans qu'il y ait eu de résurgence du virus,
- Troisième hypothèse: c'est un taux de réinfection ..



**Fig 1 | Multi-organ complications of covid-19 and long covid.** The SARS-CoV-2 virus gains entry into the cells of multiple organs via the ACE2 receptor. Once these cells have been invaded, the virus can cause a multitude of damage ultimately leading to numerous persistent symptoms, some of which are outlined here

# Cohorte 113 pts COVID post-SDRA, Espagne

- Age médian: 64 ans
- 70 % :hommes.
- Au moins un symptôme persistant a été ressenti pendant le suivi par 81 % des pts:
  - 45 % : essoufflement,
  - 50 % : douleurs musculaires,
  - 43 % : troubles de la mémoire et
  - 46 % : faiblesse physique d'au moins 5 sur une Échelle à 10 points.
- 104/113 pts: test de marche de 6 minutes:
  - 30 % ont eu une diminution du niveau de saturation en oxygène d'au moins 4 %, et
  - 5 % avaient un niveau initial ou final inférieur à 88 %.
  - 46 pts EFR: 15% VEMS<sub>1</sub> <70%.
- Et sur les 49 % pts avec anomalies pulmonaires radiologiques: 88% infiltrats interstitiels bilatéraux.
- > 90 % pts: [dépression](#) , de l'anxiété ou [un trouble de stress post-traumatique](#)
- Conclusion: les pts ayant développé un SDRA sont susceptibles d'avoir des symptômes plus graves et plus chroniques.

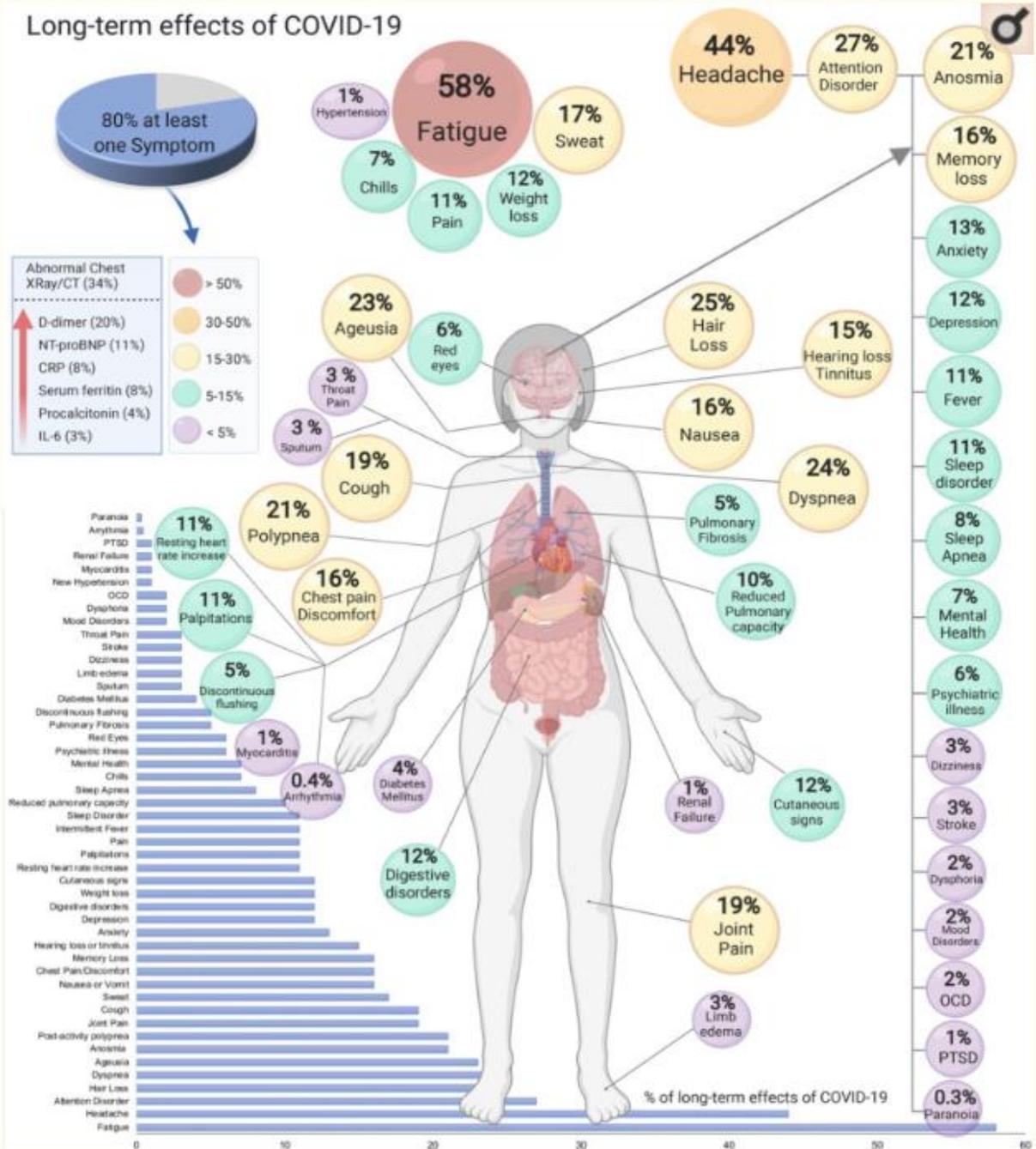
# Chez patients ambulatoires

- Plus de la moitié des personnes atteintes d'une maladie légère à modérée: symptômes persistants au moins 3 mois après le diagnostic (*Florian Desgranges, MD, du CHU de Lausanne en Suisse, étude suisse chez les patients COVID-19 ambulatoires*)
- Etude COVID HOME (*Adriana Tami, MD, PhD, du University Medical Center Groningen aux Pays-Bas*) :
  - patients ambulatoires près d'un an après leur diagnostic
  - Etude longitudinale prospective COVID HOME, évaluant les symptômes à long terme chez les personnes qui n'ont jamais été hospitalisées pour COVID
- Visites au domicile des patients (data, échantillons de sang et tests PCR 1, 2 et 3 semaines après un diagnostic de COVID-19).
- Questionnaires à S2 et M3, M6, M12 pour évaluer la fatigue, la qualité de vie et les symptômes de dépression et d'anxiété.
- 134 des 276 pts: données de suivi à trois mois.
- Les questionnaires : 85 participants à 3 mois, 62 participants à 6 mois et 10 participants à 12 mois:
  - ✓ 30 % pts incomplètement rétablis à 12 mois.
  - ✓ 44 % pts: fatigue persistante( M3,M6, M12).
  - ✓ 20 % pts (M3,M6, M12) : céphalées, troubles neurologiques, troubles du sommeil, dyspnée, agueusie, anosmie, fatigue extrême
- Ces études de cohorte utiles, mais conclusions parfois inexactes surtout pour les troubles psy (lien entre pandémie et détresse psychosociale)

# CLINIQUE

- Deux grands types de symptômes : organiques et psychologiques, voire psychiatriques
- 30 % des patients ont à six mois une symptomatologie neurologique ou psychiatrique.
- Parmi les motifs de recours des patients COVID long qui viennent aux urgences:
  - la **dyspnée** qui persiste et qui s'acutise lors d'efforts,
  - des problèmes de **fièvre persistante**,
  - des problèmes **d'asthénie persistante** très importants associée à des céphalées, les myalgies, les douleurs thoraciques, les palpitations. Ce sont tous des symptômes fréquents lors du COVID long.

# Long-term effects of COVID-19



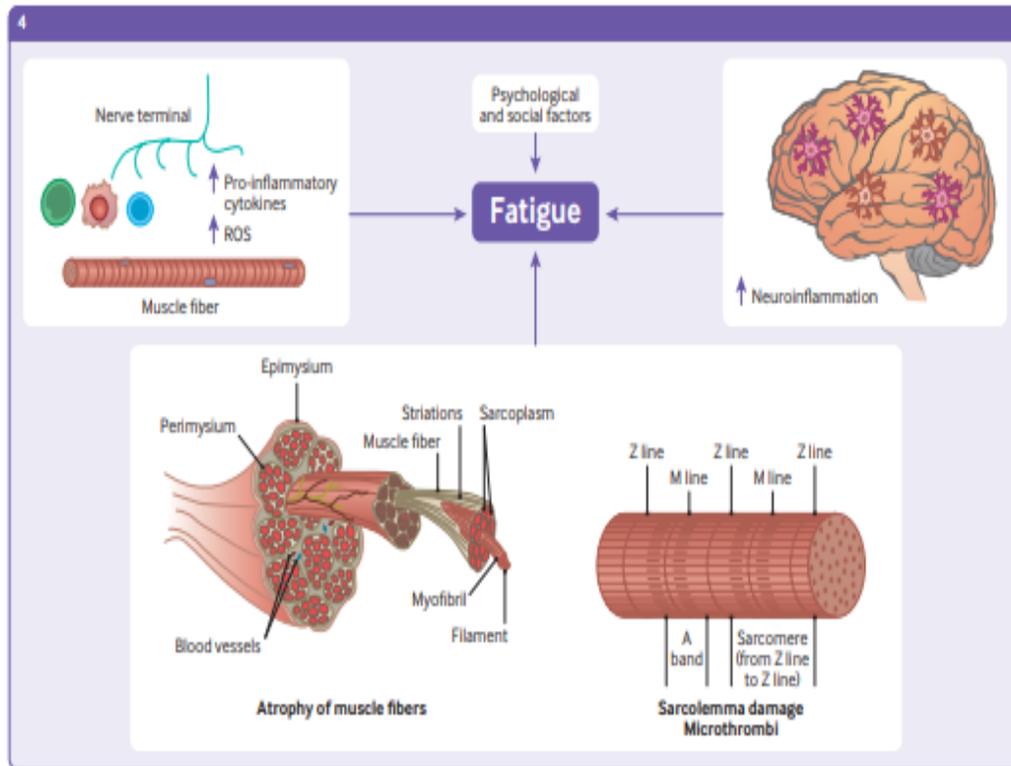
The meta-analysis of the studies included an estimate for one symptom or more reported that **80% of the patients with COVID-19 have long-term symptoms**. Abbreviations: C-reactive protein (CRP), computed tomography (CT), Interleukin-6 (IL-6), N-terminal (NT)-pro hormone BNP (NT-proBNP), Obsessive Compulsive Disorder (OCD), Post-traumatic stress disorder (PTSD).

**More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis**  
 Sandra Lopez-Leon, MD, PhD,<sup>1,\*</sup> Talia Wegman-Ostrosky, MD, PhD,<sup>2</sup> Carol Perelman, BSc, et al. Jan 31; 2021

- Les symptômes prolongés les plus fréquents sont listés ci-dessous :
  - – Fatigue majeure
  - – Dyspnée, toux
  - – Douleurs thoraciques, souvent à type d’oppression, palpitations
  - – Troubles de la concentration et de mémoire, manque du mot
  - – Céphalées, paresthésies, sensation de brûlures
  - – Troubles de l’odorat, du goût, acouphènes, vertiges, odynophagie
  - – Douleurs musculaires, tendineuses ou articulaires
  - – Troubles du sommeil (insomnie notamment)
  - – Irritabilité, anxiété
  - – Douleurs abdominales, nausées, diarrhée, baisse ou perte d’appétit
  - – Prurit, urticaire, pseudo-engelures
  - – Fièvre, frissons

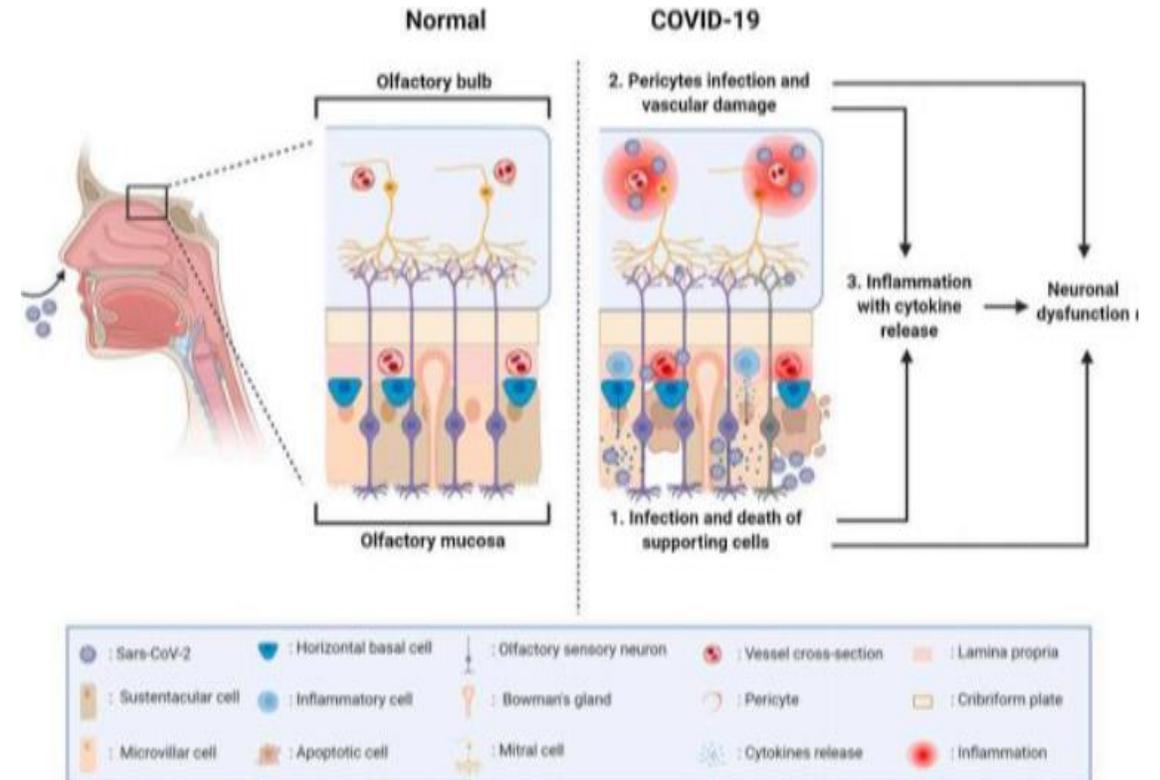
*Annexes pour coter la symptomatologie riche de la COVID-19 (HAS 2021).*

## MECANISMES EXPLIQUANT LA FATIGUE



Possible mechanisms causing post-covid-19 fatigue. A range of central, peripheral, and psychological factors may cause chronic fatigue in long covid. **Chronic inflammation in the brain, as well as at the neuromuscular junctions**, may result in long term fatigue. In skeletal muscle, sarcolemma damage and fiber atrophy and damage may play a role in fatigue, as might a number of psychological and social factors.

## MECANISMES EXPLIQUANT L'ANOSMIE



1. Déficit de conduction par œdème de la muqueuse fente olfactive: d'où IRM si >3 mois (*Salmon et al. 2020*)
2. Trouble neurosensoriel par lésion du neuroépithélium, du nerf et du SNC olfactif (*Mastrangelo et al. 2021*)

# BILAN INITIAL (HAS)

- Les Anglais : [les premiers guidelines](#) dans la prise en charge des patients COVID long.
- Rechercher en premier une pathologie en lien avec un syndrome inflammatoire ou un syndrome thrombo-embolique.
- Quel sera ce bilan ?
  - **NFS, la CRP, la troponine** à la recherche de l'inflammation péricardique, puisqu'il y a des péricardites à distance du COVID long ;
  - **D-dimères**, puisqu'on va traquer la maladie thrombo-embolique.
  - la **radio thorax**, mais au moindre doute d'un événement thrombo-embolique, on fera, bien sûr, l'**angioscan**.
  - Systématiquement une **PCR** chez ces patients, car encore une fois, le taux de réinfection va devenir sûrement plus fréquent que ce que l'on observe aujourd'hui.

# Poser des diagnostics en relation avec la Covid-19

- Il convient dans un premier temps **d'éliminer des diagnostics** sans lien avec la Covid-19. Puis il convient de rechercher :
  - des complications de la phase aiguë de la Covid-19 ;
  - des pathologies pouvant survenir à la phase prolongée de la Covid-19 ;
  - des décompensations de comorbidités sous-jacentes (thyroïdite, diabète, BPCO...)

# Comment mener une consultation chez ces patients? Évaluation de l'épisode initial de la Covid-19 (1)

- – Description des symptômes de l'épisode aigu (type de symptômes, durée, sévérité) et/ou antérieurs à celui-ci, dates.
- – Statut virologique/ Immunologique (sérologies SARS-CoV-2).
- – Recueil des examens complémentaires déjà effectués (imageries, explorations cardio-pulmonaires ...).
- – Identifier les médecins et autres soignants déjà consultés et leurs conclusions.
- – Lister les traitements reçus et leurs effets.
- – Mise à jour des antécédents connus par le praticien : allergie, maladie auto-immune personnelle ou familiale, trouble anxieux ou dépressif, insuffisance d'organe (rénale, pulmonaire, cardiaque...), immunodépression et autres maladies chroniques.

# Comment mener une consultation chez ces patients? Évaluation de l'état actuel (2)

- – Écoute attentive du patient avec empathie.
- – Recueil des caractéristiques de l'épisode actuel, des dates de survenue, des types et de la fréquence des manifestations. Cette consultation peut être aidée par la tenue d'un agenda par le patient (fréquence, intensité, durée, type, conditions favorisantes ou d'amélioration, des symptômes et des activités).
- – Contexte de survenue, facteurs déclenchants ou aggravants l'état actuel, conduites d'évitement
- – Conséquences physiques et psychologiques.
- – Impact sur la qualité de vie, la vie sociale et professionnelle.

# Quand demander un avis spécialisé?

- Devant des signes de gravité,
- Devant certaines complications (Incidence de thromboembolisme veineux : 25% à 29% parmi les patients atteints de COVID-19 hospitalisés en réanimation).
- Ou devant une absence d'amélioration avec un traitement bien conduit.
- Doivent être orientés vers les services spécialisés, les patients présentant :
  - – Une hypoxémie  $SpO_2 \leq 95\%$  au repos ou, une désaturation à l'exercice : patients sans pathologie respiratoire connue.
  - – Des **douleurs thoraciques** évoquant une atteinte cardiaque ou pulmonaire, des troubles du rythme, des signes d'insuffisance cardiaque.
  - – Des **douleurs inexpliquées, intenses**, difficiles à prendre en charge.
  - – Un syndrome **neurologique** non exploré ou s'aggravant.
  - – Une **fièvre inexpliquée** et/ou un syndrome inflammatoire persistant.
  - – Une **atteinte cutanée inexpliquée** pouvant justifier une biopsie.
  - – Une **aggravation d'une pathologie préexistante** nécessitant des examens spécialisés.
  - – Des **limitations ou des restrictions des activités de la vie quotidienne ou professionnelles** nécessitant une prise en charge interdisciplinaire.

# Prise en charge initiale

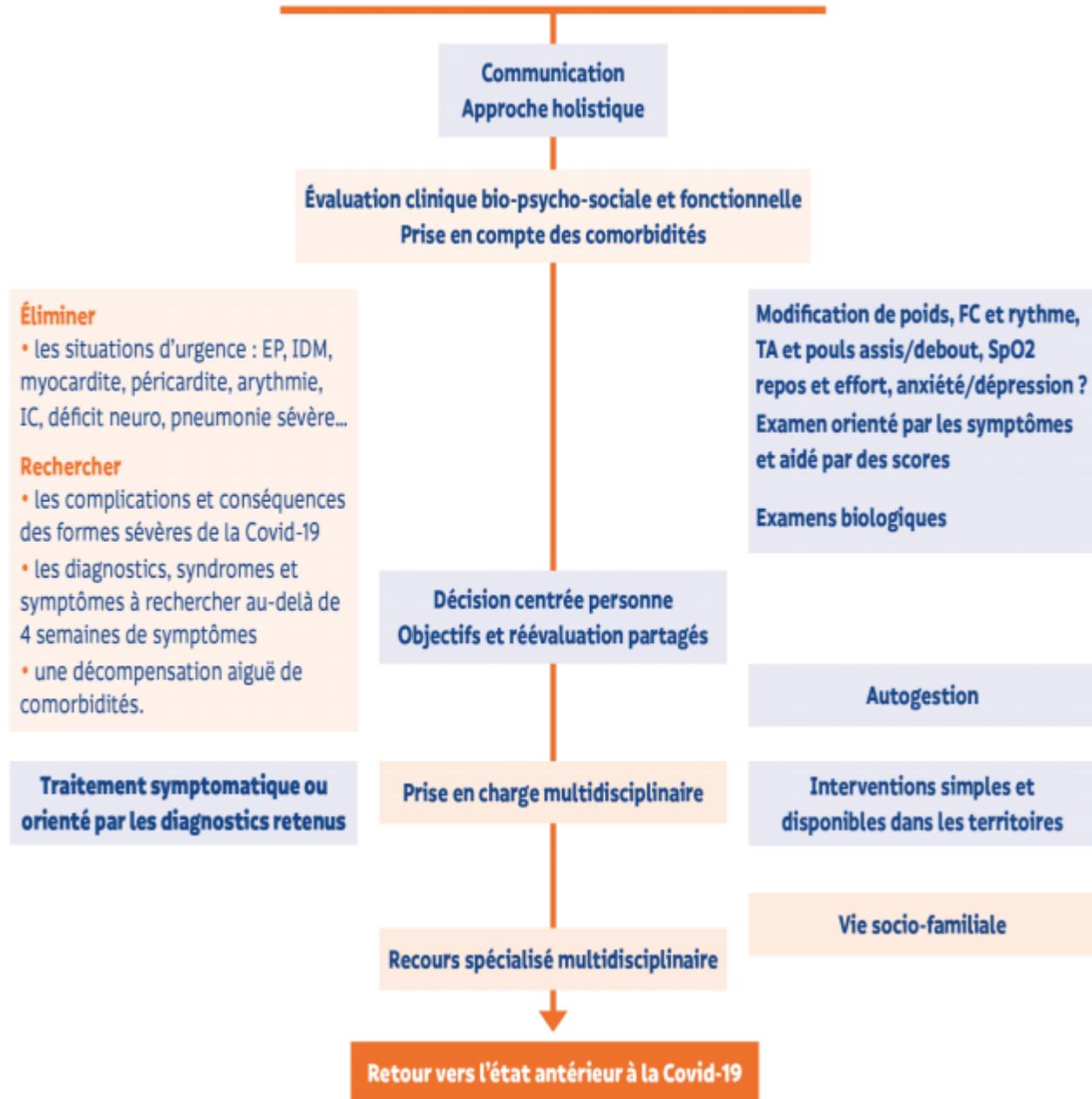
En l'absence de signes de gravité nécessitant une prise en charge spécialisée de 2e ou 3e recours :

- – Proposer au patient un projet de soins personnalisé et un suivi par son médecin traitant.
- – Maintenir une écoute active et empathique.
- – Proposer une prise en charge des principaux symptômes (fiches techniques en annexes). Noter qu'il n'y a pas de traitement symptomatique contre-indiqué dans cette pathologie (notamment les AINS, dont l'aspirine).
- – Proposer une prise en charge étiologique lorsque cela est indiqué.
- – Proposer un soutien psychologique, par exemple une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) en cas de troubles somatiques fonctionnels, anxieux ou dépressifs et, si nécessaire, un suivi psychiatrique.
- – Proposer des objectifs de rééducation personnalisés, voire une rééducation olfactive en cas de trouble de l'odorat persistant (fiches kinésithérapie-réentraînement à l'effort, fiche kinésithérapie-syndrome d'hyperventilation, fiche troubles du goût et de l'odorat).
- – Optimiser la prise en charge des comorbidités.
- – Les régimes alimentaires d'exclusion, (en dehors de cas d'allergie alimentaire), les vitamines et suppléments en vente libre n'ont pas démontré leur utilité et peuvent être nocifs en automédication.

# Rééducation et réadaptation multidisciplinaire

- La rééducation +++: en ambulatoire ou en service spécialisé.
- Technique de Rééducation olfactive
  - 5 min 2x/jour pendant 12 semaines
  - Lire et mémoriser le nom de l'odeur (plasticité cérébrale; mémoire olfactive)
  - Sentir au moins 4 flacons d'huiles essentielles/épices
  - Rose, citron, lavande, eucalyptus, clou de girofle, café, cumin, orange...
  - Sentir 5 fois un flacon puis après 30 secondes le flacon suivant
  - Carnet de suivi (motivation –mesurer c'est progresser)
- Programme de rééducation consigné par écrit et partagé avec l'équipe soignante:
  - – un bilan initial ;
  - – les objectifs partagés et atteignables pour chaque domaine de rééducation ;
  - – une réévaluation régulière de l'efficacité du programme.

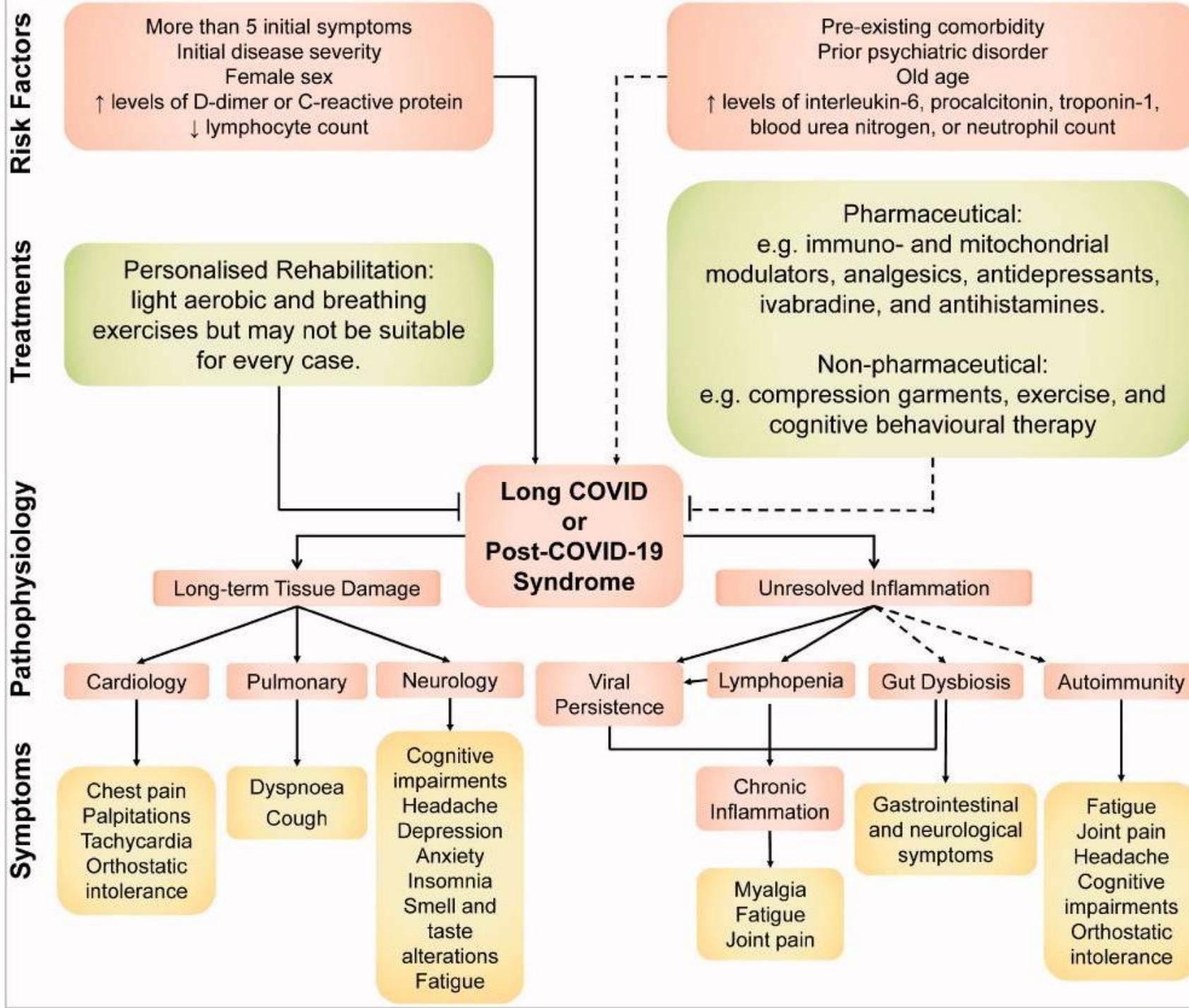
## Prise en charge en soins primaires des patients présentant des symptômes prolongés > 4 semaines



# Annexe 1 :

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/20rr430\\_covid\\_19\\_symptomes\\_prolonges\\_post\\_cd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/20rr430_covid_19_symptomes_prolonges_post_cd.pdf)

- Échelle de dyspnée mMRC (modified Medical Research Council)
  - Grade 0 : Absence de gêne liée au souffle, sauf pour des exercices physiques intenses
  - Grade 1 : Gêné par l'essoufflement à la marche rapide ou en gravissant une légère colline
  - Grade 2 : Sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme
  - Grade 3 : Arrête pour respirer après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat
  - Grade 4 : Trop essoufflé pour quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant



## Take Home messages

An overview of the symptoms, putative pathophysiology, associated risk factors, and potential treatments involved in long COVID.

*Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments*  
 Shin Jie Yong. *Infect Dis (Lond)*. 2021 : 1–18. Published online 2021 May 22

# Take Home messages

- Covid Long: y penser si symptômes > 6 semaines
- Diagnostic d'élimination
- La prise en charge des patients atteints de la Covid long doit aussi prendre en compte l'évaluation de leur santé mentale (ainsi que celle de leur entourage)
- **Programme de réentraînement à l'effort + Rééducation**

*Merci de votre attention*