

Le Covid long, un syndrome post-infectieux

Alain Trautmann

DR CNRS émérite, Institut Cochin, Paris

Colloque de la SNFMI, Marseille, 8 décembre 2022



Les syndromes post-infectieux

Susceptibles d'être déclenchés par de nombreux virus ...

- Syndrome post-Ebola ⁽¹⁾
- Syndrome post SARS-CoV-1 ⁽²⁾
- Syndrome post-fièvre Q ⁽³⁾
- Syndrome post-dengue ⁽⁴⁾
- Syndrome post-West Nile Virus ⁽⁵⁾

Observés chez une minorité de personnes, après une **infection mal résolue**
Peuvent persister des mois, voire des années

... et bien d'autres pathogènes, comme *Borrelia* ⁽⁶⁾ ou *Giardia* ⁽⁷⁾ ou post-sepsis ⁽⁸⁾

Syndromes post-infectieux = *Post-acute infection syndromes* ⁽⁷⁾

(1) **Den Boon** et al (2019) Emerg Infect Dis 25, 249–255

(2) **Lam** et al (2009). Archives of Internal Medicine 169, 2142–2147.

(3) **Marmion** et al (1996). Lancet 347, 977–978

(4) **Johnson** et al (2019) Ann Neurol 86, 695–703

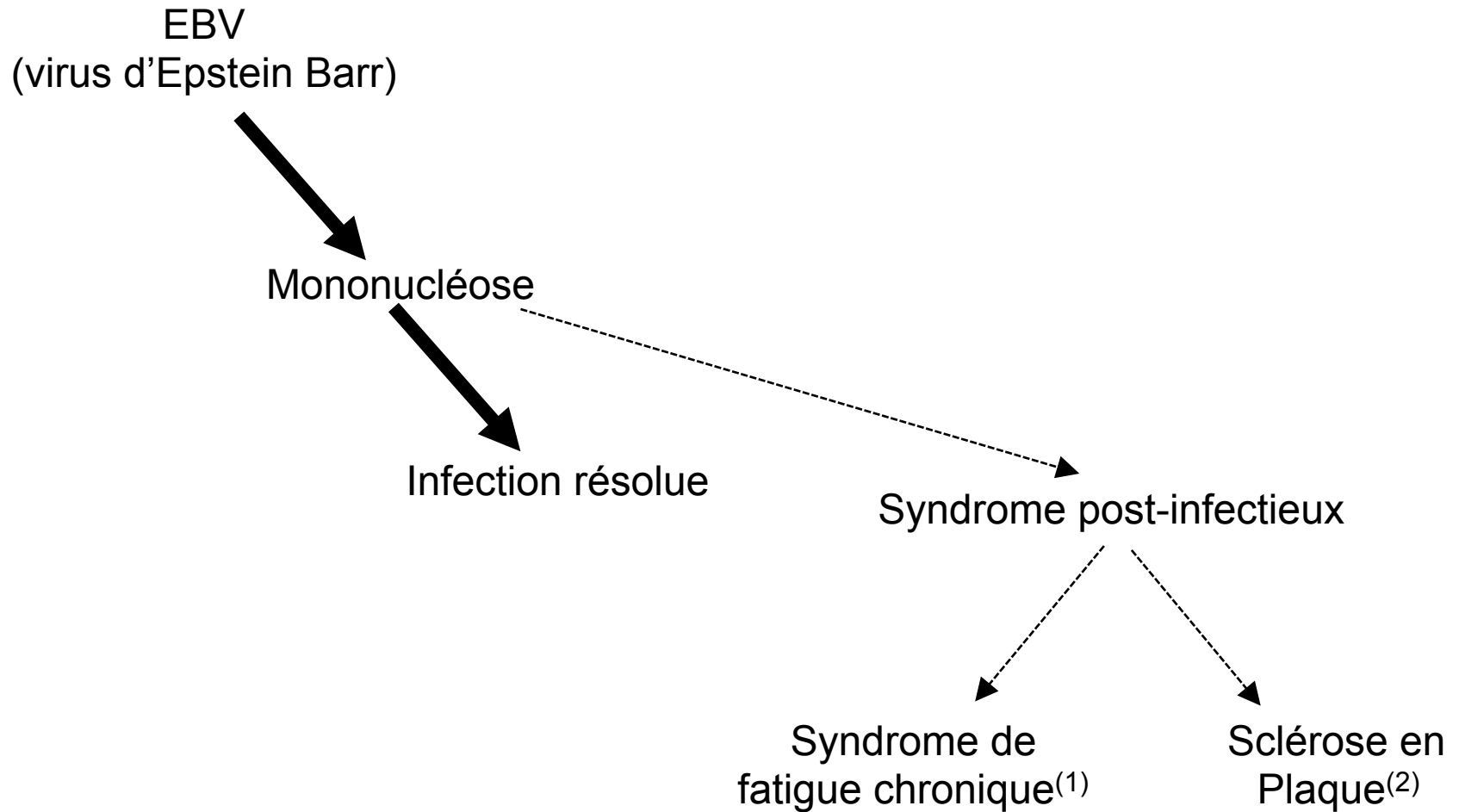
(5) **Murray** et al (2014). PLoS One 9, e102953.

(6) Discuté par **Trautmann** (2021). La fatigue chronique, un symptôme trop souvent négligé. Med Sci (Paris) 37, 910–919.

(7) Pour revue : **Choutka ... Iwasaki** (2022). Unexplained post-acute infection syndromes. Nat Med 28, 911–923.

(8) **Iwashyna** et al (2010). JAMA 304, 1787–1794.

Dépasser le postulat de Koch (un microbe, une maladie) pour appréhender les syndromes post-infectieux



1. **Shikova ... Murovska** (2020). CMV, EBV and human herpesvirus-6 infections in patients with ME/CFS. *J Med Virol* 92, 3682
2. **Bjornevik ... Ascherio** (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 375, 296–301.

Similitudes et différences entre syndromes post-infectieux

Similitudes : forte prévalence de

- Fatigue chronique épuisante
- Plus un ensemble *variable* de *nombreux* symptômes associés
 - Troubles de la cognition et troubles de l'humeur
 - Troubles digestifs et dysbiose etc...

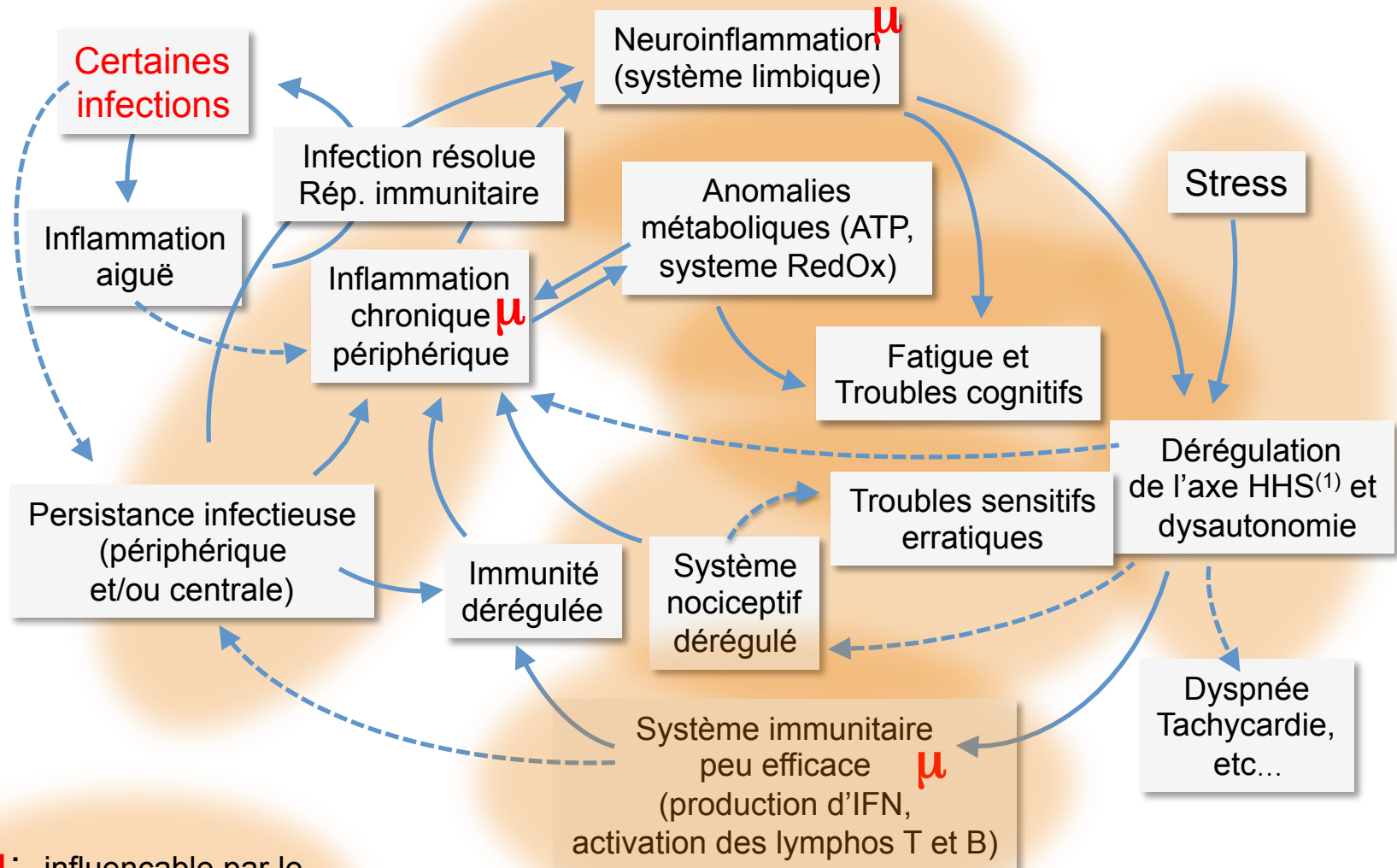
Spécificités liées au pathogène déclencheur du syndrome

- Virus **respiratoire** → séquelles respiratoires possibles (fibrose pulmonaire) (Covid)
- Liaison à ACE2 (pour SARS-CoV-2) → problèmes **vasculaires**, thromboses (Covid)
- Tropisme pour neurones olfactifs → anosmie (Covid)
- Tropisme pour les **monocytes/macrophages** → maladie sanguine (Ebola)
- Tropisme pour les **tissus conjonctifs** → pb articulaires (*Borrelia/Lyme*)

Variabilité du terrain individuel

- Génétique
- Mémoire de l'histoire infectieuse
- Environnement et mode de vie

Le réseau immuno-neuro-métabolique délétère dans les syndromes post-infectieux

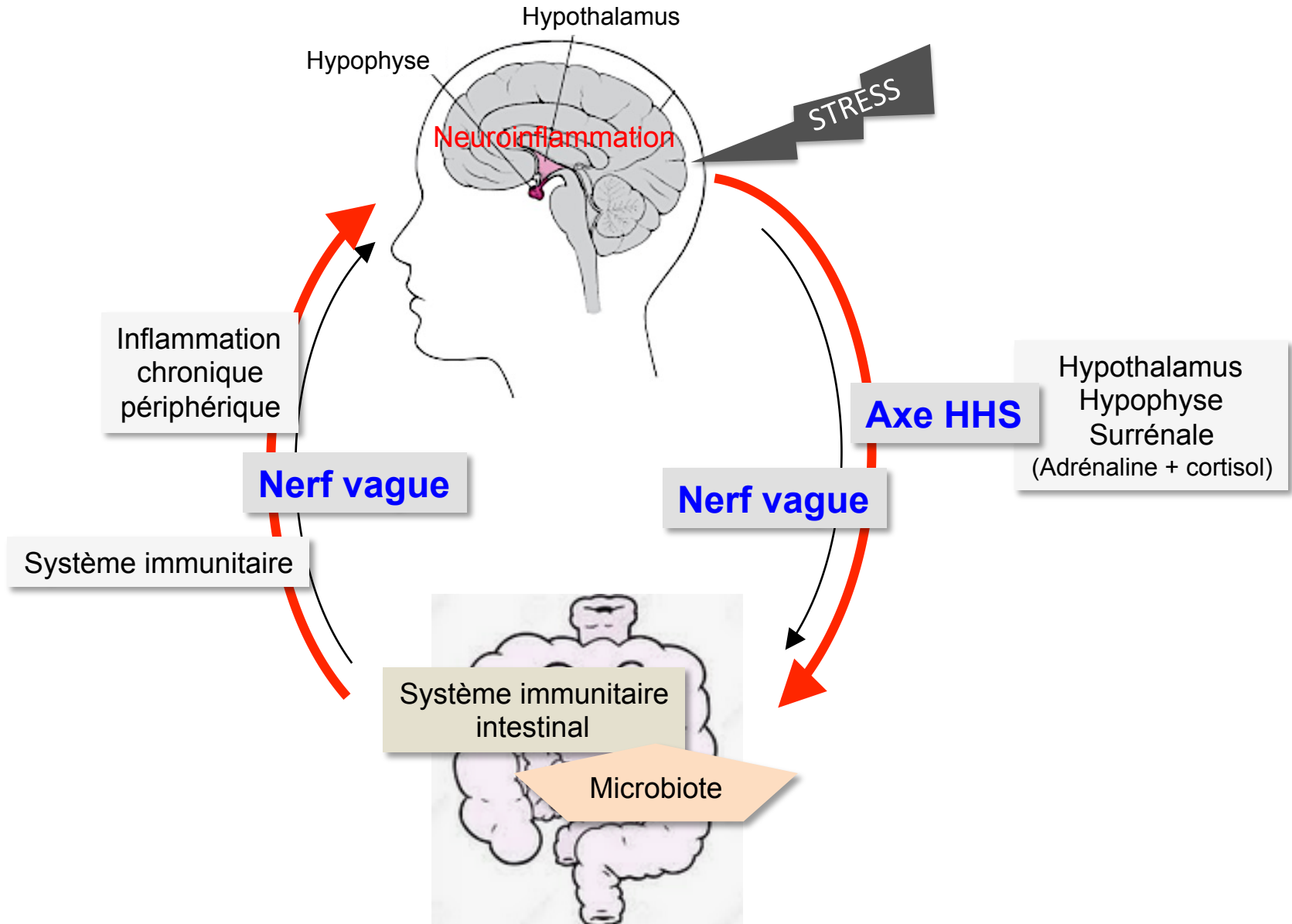


μ: influençable par le microbiote intestinal

Trois notions-clé

1. Importance de l'axe microbiote-intestin-cerveau

L'axe microbiote-intestin-cerveau



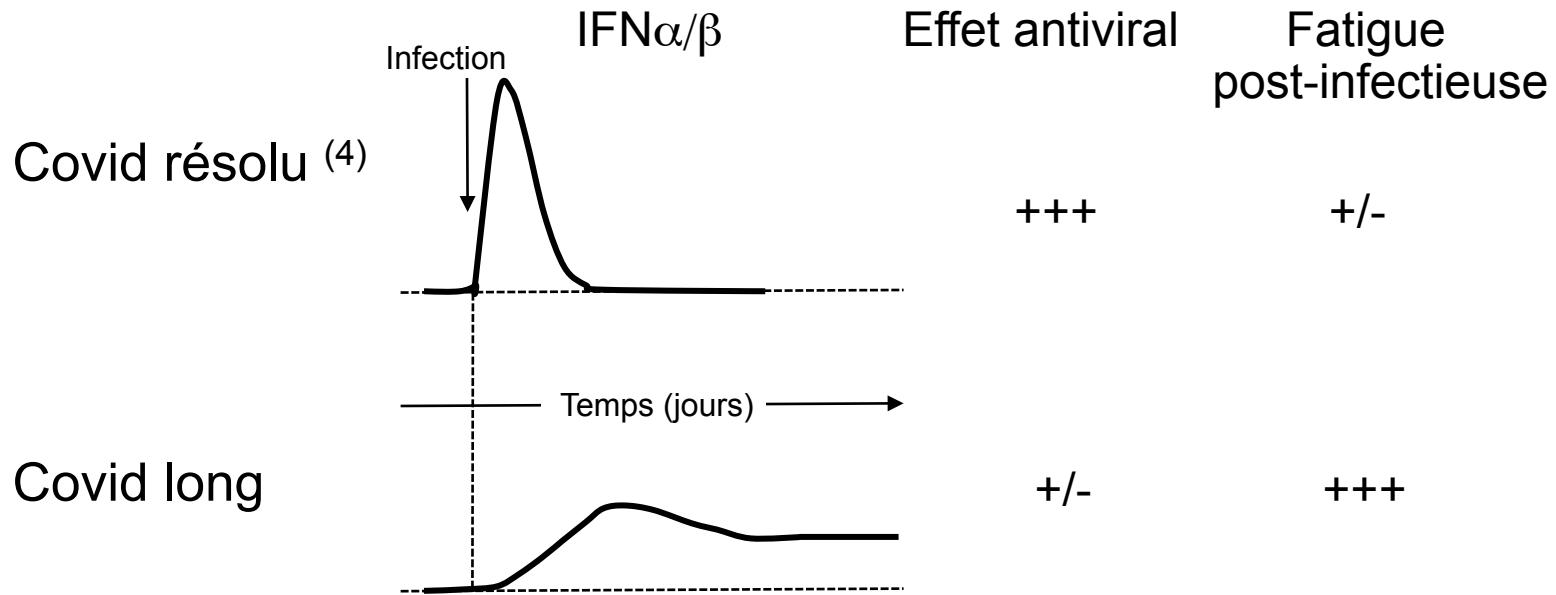
Trois notions-clé

2. Importance de l'interféron de type I ($\text{IFN}_{\alpha/\beta}$) dans les syndromes post-infectieux

L'IFN α/β , marqueur biologique d'une infection persistante

L'IFN α/β est un puissant antiviral et un inducteur de fatigue (1)
et de troubles cognitifs (2)

Le taux sérique d'IFN β est anormalement élevé dans le Covid long (3)



Dans le Sida, le taux sérique élevé d'IFN α , baisse fortement sous trithérapie, avec la virémie (5)

(1) Russel et al (2019) *Psychoneuroendocrinology* 100 : 276-285

(2) Fritz-French et al (2012) *Cytokine Growth Factor Rev* 23 : 7-14.

(3) Phetsouphanh et al (2022) *Nat Immunol* 23, 210-216.

(4) Feuillet, Canard & Trautmann (2021). *Trends Immunol* 42, 31-44.

(5) Stylianou et al (2000) *Clin Exp Immunol* 119, 479-485.

Dans le Covid long, persistance virale probable

Un taux anormalement élevé d'**IFN β** , signe d'infection persistante, chez de nombreux patients souffrant de Covid long ⁽¹⁾

Persistance virale dans les **fentes olfactives** (malgré PCR négative au niveau nasopharyngé) ⁽²⁾

Persistance d'antigènes et d'ARNs du SARS-CoV-2 dans les **biopsies intestinales** 7 mois après le Covid ⁽³⁾

Lors d'**autopsies** de 44 personnes décédées des suites du Covid-19, le virus a été très souvent trouvé dans **les tissus respiratoires, le cerveau et le tractus gastro-intestinal** ⁽⁴⁾

Une persistance virale a été retrouvée dans plusieurs autres syndromes post-infectieux : post-**Ebola**⁽⁵⁾, post-**Chikungunya**⁽⁶⁾, post-**Zika**⁽⁷⁾, post-**dengue**⁽⁸⁾

(1) Phetsouphanh et al (2022) *Nat Immunol* 23, 210–216

(2) De Melo et al (2021) *Science Translational Medicine* 13, eabf8396.

(3) Zollner et al (2022) *Gastroenterology* S0016-5085(22)00450-4.

(4) Chertow et al (2022) *Research Square*

(5) Den Boon et al (2019) *Emerg Infect Dis* 25, 249–255.

(6) Guillot et al (2020) *J Infect Dis* 222, 1740–1744

(7) Paz-Bailey et al (2018) *New England J Med* 379, 1234–1243

(8) Johnson et al (2019) *Ann Neurol* 86, 695–703

Studying severe long COVID to understand post-infectious disorders beyond COVID-19.

Brodin et al (2022) Nat Med 28, 879–882.

Cosigné par 100 chercheurs du **COVID Human Genetic Effort consortium**

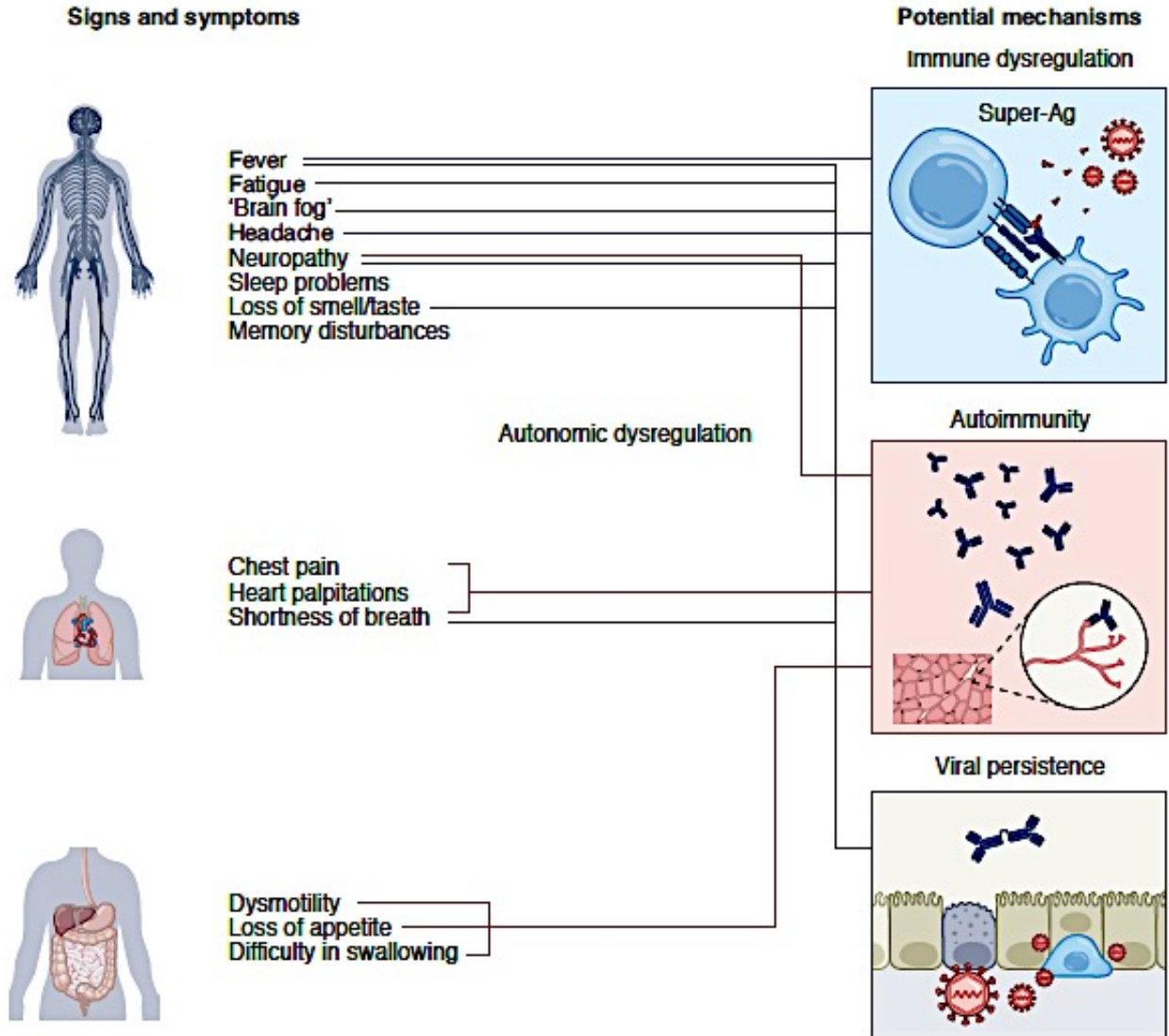
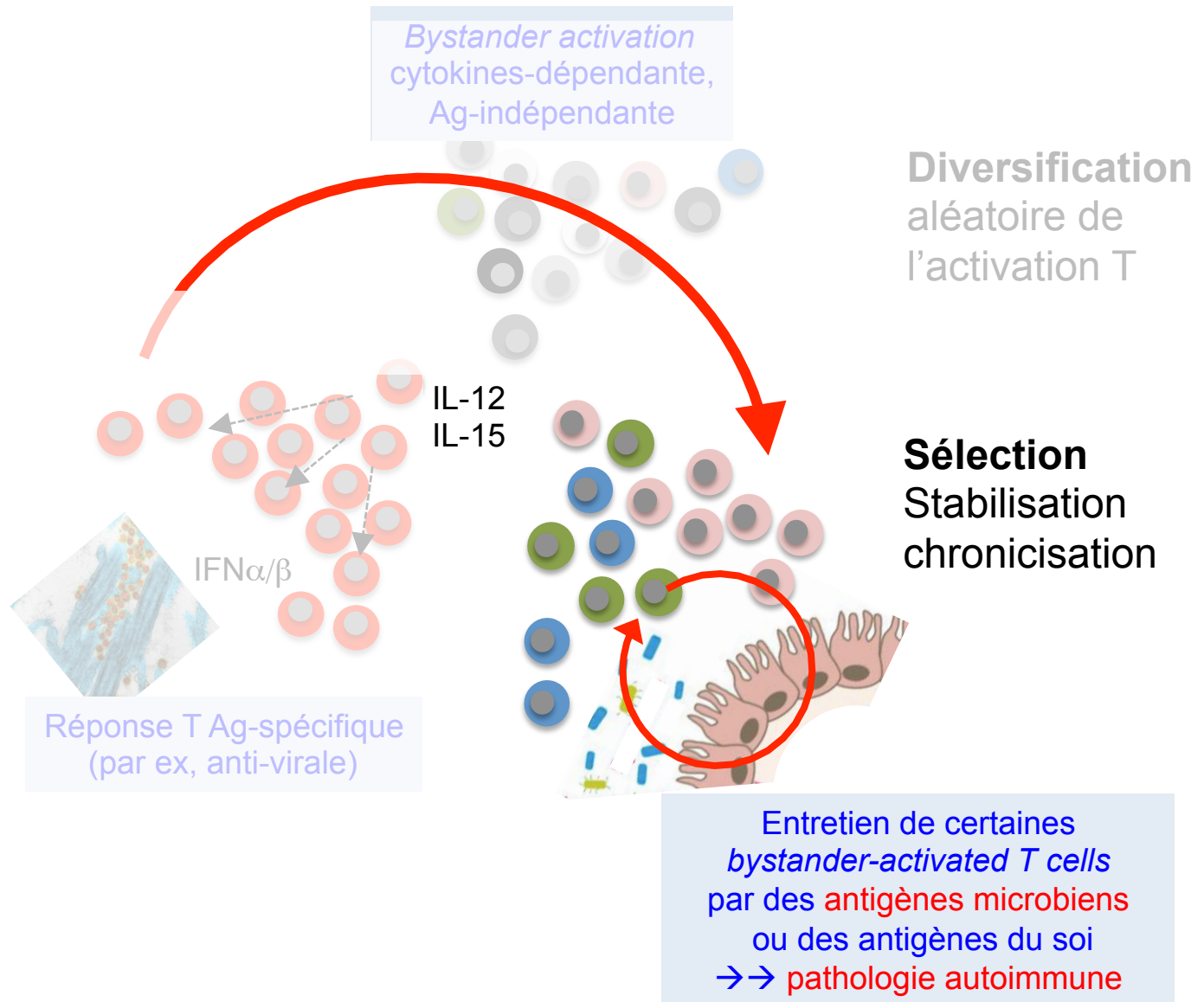


Fig. 1 | Common signs and symptoms and possible causes of long COVID. **a**, Signs and symptoms frequently present or reported in patients with long COVID. **b**, Hypothetical mechanisms that could explain key signs and symptoms targeted for further investigation. Super-Ag, superantigen. Figure by P.B.

Trois notions-clé

3. Importance de l'activation collatérale
(*bystander activation*) dans la
chronicisation des syndromes post-infectieux

Activation collatérale (*bystander activation*) et ses csq



D'autres facteurs que la persistance virale peuvent contribuer à l'entretien du Covid long

Autoimmunité secondaire au Covid (1)(2)(3)(4)

Inflammation entretenue par une hyperactivation lymphocytaire contre des microorganismes du microbiote après translocation hors de la lumière intestinale

Hyperréactivité T dans l'EM/SFC contre *Candida albicans* + *S. aureus* (5)

Translocation fongique mise en évidence dans le Covid long (6)

Persistance de NETs (Neutrophil Extracellular Traps) (7)

Réactivation d'infections latentes (EBV et autres herpesvirus) (8)(9)

(1) Seeßle et al (2021). *Clinical Infectious Diseases* ciab611.

(2) Wallukat et al (2021). *J Transl Autoimmun* 4, 100100.

(3) Wang et al (2020). *Nature* 595, 283–288.

(4) Bertin et al (2021). *Int J Infect Dis* 113, 23–25.

(5) Cozon (2021) Stop à la fatigue (ed. Dunod)

(6) Giron et al (2022). *JCI Insight* 7, e160989.

(7) Pisareva et al; (2022) *J Med Virol*.

(8) Gold et al (2021) *Pathogens* 10, 763.

(9) Apostolou et al (2022). *Frontiers in Immunol* 13.

Diagnostic des syndromes post-infectieux

La plupart des marqueurs biologiques sont normaux dans les syndromes post-infectieux ...

- Numération sanguine et plaquettes
- Indicateurs métaboliques
- Hormones
- Vitamines

Etc...

Apparemment, vous n'avez rien

Mais certaines anomalies, non systématiques, peuvent être observées dans le Covid long

- **Signes d'inflammation** : monocytose, ↑ de ferritine
- **Signes de SAMA** : ↑ d'histamine et de tryptase
- **Signes d'autoimmunité** : facteurs anti-nucléaires
- **Anomalies métaboliques** : ↓ de bilirubine, ↑ de CPK, ↑ de cholestérol

... et l'objectivation des syndromes post-infectieux est envisageable

- Questionnaire (type SF-36) (fatigue, douleurs etc...) (1)
- Test d'effort (6-MWT) (2)
- CPET (*Cardiopulmonary Exercise Testing*) anormal (3)
- Hypométabolisme cérébral (^{18}F -FDG TEP) (4)
- Neuroinflammation cérébrale (^{11}C -(R)-PK... TEP)
- Taux sérique élevé d' $\text{IFN}\alpha/\beta$ (*dosage encore très délicat*)
- Taux de cortisol sérique anormalement bas (5)
- Activation lymphocytaire T anormalement élevée (*ratio T activées/ T naïves*) (6,7)
- Signes d'autoimmunité (Ab antinucléaires (8,9), contre GPCR (10))
- Signature plasmatique de *dysfonctionnement mitochondrial* (11)
- Hyperréactivité lymphocytaire à des microorganismes commensaux
- Réponse à des traitements antiviraux / antibiotiques / antifongiques / antihistaminiques

(1) Giszas et al (2022). *Infection* 1-13

(2) Kersten et al (2022). *Sci Rep* 12, 8801.

(3) Singh et al (2022) *Chest* 161, 54–63.

(4) Guedj et al (2021). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1–11.

(5) Klein ... Iwasaki (2022). *MedRxiv* (aug. 2022)

(6) Acosta-Ampudia et al (2021). *J Infect Dis* jiac017.

(7) Phetsouphanh et al (2022) *Nat Immunol* 23, 210–216

(8) Bertin et al (2021). *Int J Infect Dis* 113, 23–25.

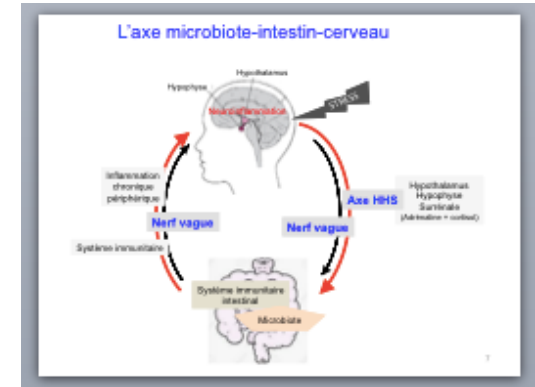
(9) Seeßle et al (2021). *Clinical Infectious Diseases* ciab611.

(10) Wallukat et al (2021). *J Transl Autoimmun* 4, 100100

(11) Guntur et al (2022). *Metabolites* 12, 1026

Dimensions mentales des syndromes post-infectieux

Le stress peut influencer sur le microbiote et sur le fonctionnement du système immunitaire.



La dépression, un des *nombreux* facteurs de prédisposition au Covid long ?

L'épuisement chronique et autres symptômes post-infectieux persistants peuvent contribuer à un état dépressif *secondaire*.

L' $IFN\alpha/\beta$ lié à des infections persistantes est un puissant inducteur de fatigue et de troubles cognitifs.

Deux approches du Covid long et autres syndromes post-infectieux

Troubles somatoformes ou
troubles somatiques
fonctionnels

Syndromes post-infectieux ⁽¹⁾

Désordres mentaux
(DSM-5) ^{(1) (2)}

Dysfonctionnement
sans lésion organique

- Infection mal résolue
avec différentes conséquences potentielles
- Immunitaire/inflammatoire persistante
 - Persistance du pathogène
 - Neuroinflammation
 - Déclenchement d'autoimmunité
 - Dysfonctionnement neuroendocrine
 - Dysbiose et axe cerveau-microbiote
 - Pb mitochondrial et Redox
 - Pb mentaux

(1) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition (2013)

(2) **Kachaner** et al (2021) *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2021-327899

(3) **Choutka** et al (2022). Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 28, 911–923.

Le plus grand obstacle à la connaissance n'est pas l'ignorance, c'est l'illusion de la connaissance

“The greatest obstacle to knowledge is not ignorance; it is the illusion of knowledge”.

Barry Marshall, prix Nobel de médecine 2005. Avec Robin Warren, il a démontré ceci:

L'ulcère à l'estomac est causé par *Helicobacter pylorii*.

Il n'est pas dû à une hyperacidité gastrique provoquée par le stress.

Ce n'est **pas** une maladie psychosomatique.

Ignorance collective

des mécanismes sous-jacents
aux syndromes post-infectieux

Troubles somatoformes

Illusion de la connaissance.

*Mal nommer un objet, c'est ajouter au
malheur de ce monde (Camus)*

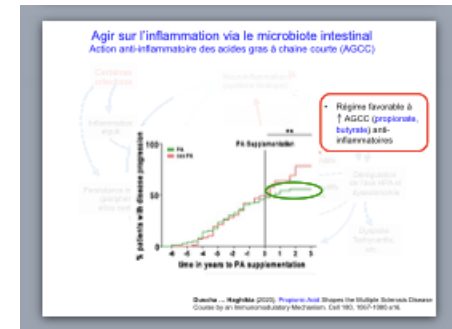
Différents modes d'intervention envisageables dans les syndromes post-infectieux

Traitements contre le pathogène infectieux initial, **anti-viral pour le Covid long**

Traitements visant les **micro-organismes commensaux** (comme *Candida*, impliqués dans une **hyper-réactivité immunitaire** déclenchée par la *bystander activation*, avec translocation microbienne.

Action sur le **microbiote intestinal et ses produits (butyrate, propionate)** afin de réduire l'inflammation intestinale, qui influence l'ensemble neuro-immunitaire (1).

Hypothèse : complémentation alimentaire par **corps cétoniques anti-inflammatoires** comme le β -hydroxybutyrate ? (2)



(1) **Duscha** et al (2020). [Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism](#). Cell 180, 1067-1080.e16.

(2) **Karagiannis** et al (2022). Impaired ketogenesis ties metabolism to T cell dysfunction in COVID-19. Nature 609, 801–807.

Références sur les syndromes post-infectieux

dans ces articles

Trautmann (2021). La fatigue chronique, un symptôme trop souvent négligé - I. Une immunité dérégulée à son origine ? *Med Sci (Paris)* 37, 910–919.

Trautmann (2021). Mécanismes sous-jacents à la fatigue chronique, un symptôme trop souvent négligé - II. De l'immunité dérégulée à la neuroinflammation et ses conséquences. *Med Sci (Paris)* 37, 1047–1054.

Feuillet, Canard & Trautmann (2021). Combining Antivirals and Immunomodulators to Fight COVID-19. *Trends Immunol*; 42 : 31–44.

Choutka ... Iwasaki (2022). Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 28, 911–923.

Proal & VanElzakker (2021). Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol* 12, 698169.

Importance fonctionnelle du triptyque Patients/Médecins/Chercheurs pour les longues maladies

Merci à

Dominique Salmon

Emilie Seyrat
Pierre Hecker
Tomaso Antonacci



Lisa Chakrabarti

Ce triptyque est fonctionnel pour le Sida et le cancer.
Et pour les syndromes post-infectieux ?

Bonus

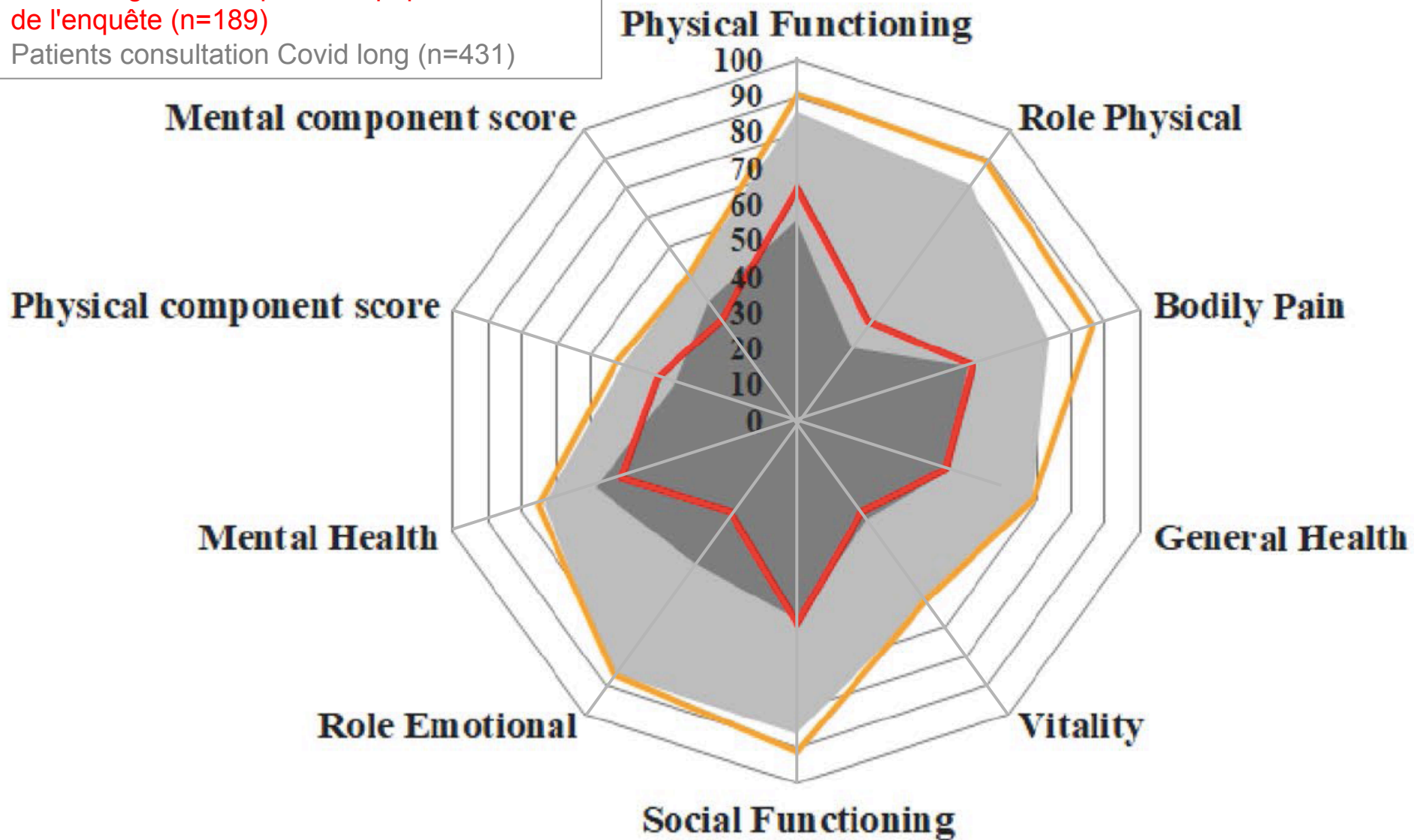
SF-36 spider plot

Covid résolu (n=454)

Population allemande contrôle (n=7524)

Covid long dans enquête sur population totale de l'enquête (n=189)

Patients consultation Covid long (n=431)



Giszas ... Reuken (2022). Post-COVID-19 condition is not only a question of persistent symptoms: structured screening including health-related quality of life reveals two separate clusters of post-COVID. Infection.

Troubles Somatiques Fonctionnels ou Syndromes post-infectieux ?

AFFIRMER

Syndrome dû à des φ cognitifs:

- *hyperfocalisation attentionnelle sur les symptômes*
- *catastrophisme*
- *conduite d'évitement des symptômes*
- *fatigue chronique*
- *conduites d'évitement de l'incertitude*

IGNORER

Les causes possibles non cognitives
Ne seront pas examinées sérieusement

RECHERCHER

- *Anomalies cardiopulmonaires* (VO₂max + ECG pdt effort)
- *Anomalies métaboliques* (lactate)
- *Dysregulation de l'axe HHS* (réponse d'éveil au cortisol)
- *Dosages IFN α et IFN β*
- *Dysimmunité T, NETose*
- *Signes d'autoimmunité* (anticorps anti-phospholipides)
- *Imagerie cérébrale*