

Symptômes prolongés après COVID-19
ou « COVID long »
troubles somatique fonctionnel ou nouvelle
maladie immunologique ?

Pr Brigitte Ranque
Médecine interne, HEGP



Conflits d'intérêt

- Aucun conflit ni lien d'intérêt financier
- Responsable d'un circuit de prise en charge des patients souffrant de COVID long à l'APHP (CASPER), axé sur les troubles somatiques fonctionnels (mais pas uniquement)

Qu'est que le « COVID long » ?

Définition OMS octobre 2021

- Symptômes survenant habituellement dans les 3 mois après une infection probable ou confirmée par le SARS-CoV-2
- Type : principalement fatigue, essoufflement, dysfonctionnements cognitifs, mais aussi autres
- Impact généralement fort sur le fonctionnement quotidien.
- **Durée d'au moins 2 mois**
- **Non expliqués par un autre diagnostic**

NB : en pratique attribution à l'infection COVID-19 généralement faite par le patient

A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus

6 October 2021



Mode de survenue et d'évolution :

- apparition après le rétablissement initial de l'épisode aigu, ou persistance depuis la maladie initiale
- fluctuation ou rechutes possibles avec le temps

Qu'est que le « COVID long » ?

Plusieurs cas de figure à différentier:

- Séquelles de COVID-19 grave (hospitalisation), notamment fibroses pulmonaires ou complications de réanimations prolongées

Population : 60% hommes, âge moyen 65 ans, fréquentes comorbidités, lésions ou dysfonctions objectivables → fréquence : 70% à 3 mois (Ghosn et al. 2021)

- Persistance durant plusieurs mois de symptômes isolés peu invalidants (anosmie, diarrhée, toux...) ne conduisant pas à une demande de soin

Population générale → fréquence ?

- ~~Persistance durant plusieurs mois de symptômes polymorphes associés à une grande fatigue, sans anomalie physique ou paraclinique, pour lesquels les patients ont une forte demande de soin~~

~~*Population : 80 % femmes, âge moyen 40 ans, COVID aigu bénigne, peu de comorbidités, absence d'explication somatique → fréquence 5 à 10% à 9 mois ?*~~

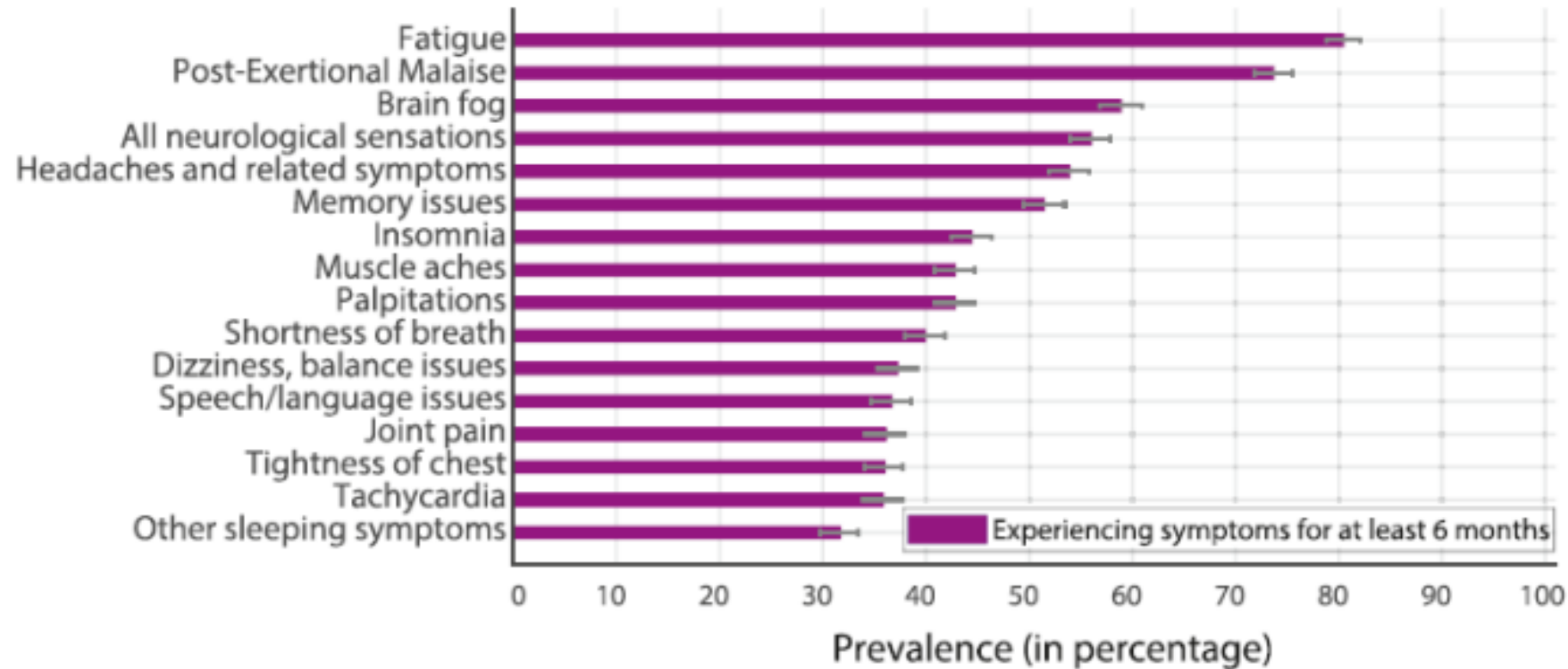
→ « COVID long » ou « Syndrome post COVID aigu »

Symptômes principaux du COVID long

Davies, e clinical med 2021

En moyenne 56 symptômes dans 9 systèmes par patient !

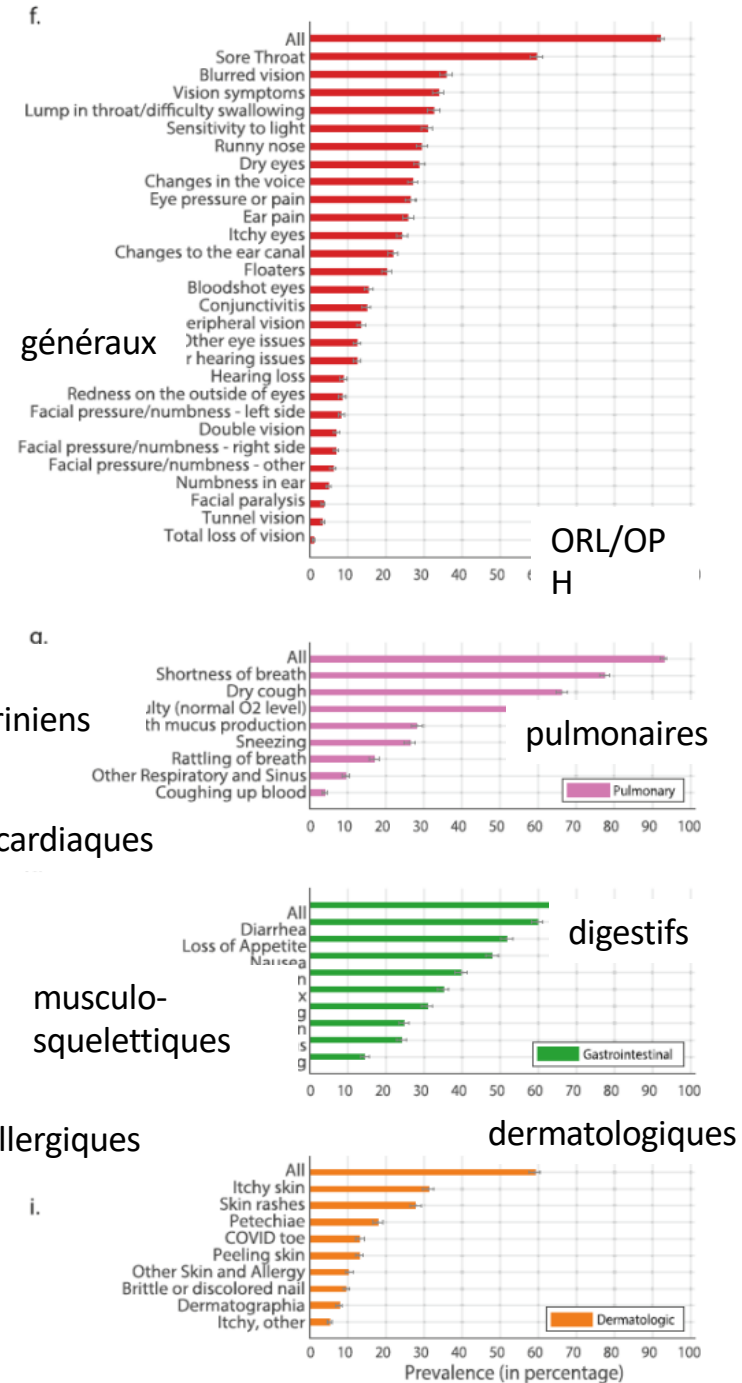
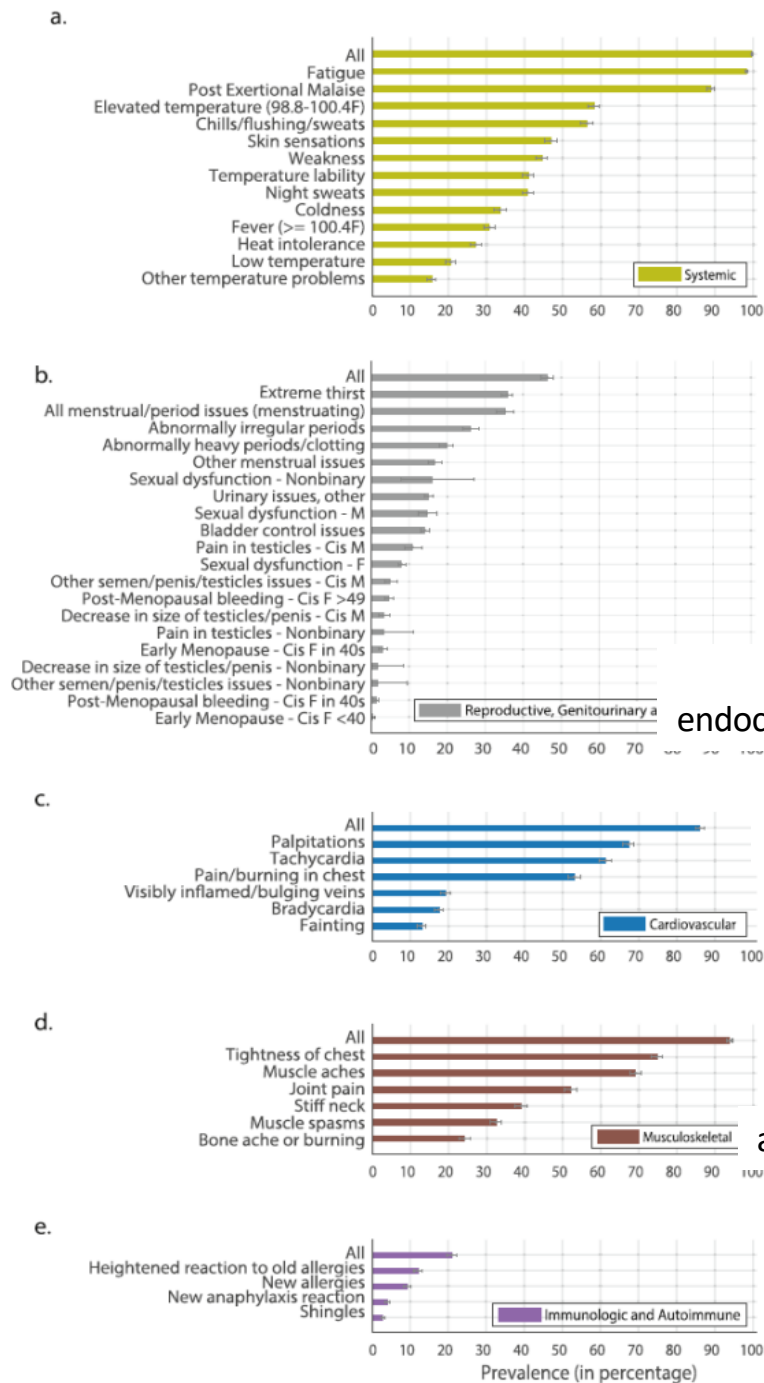
. Remaining symptoms after month 6 (prevalence > 30%)



Questionnaire en ligne
=
appel à cas sur les
réseaux sociaux

3763 patients
80% femmes
Age moyen 45 ans
73% covid non prouvé

*H Davies et al.
e clinical med 2021*



- >250 symptômes dans de nombreux systèmes
- pas de différence entre Covid prouvé ou non sauf anosmie/agueusie
- retentissement majeur sur la vie courante: 25% arrêt de travail, 45% réduction travail

Chère professeure,

Depuis Mars 2020, j'ai des symptômes très handicapants polymorphes anarchiques que je subis encore aujourd'hui.

Mes symptômes sont les suivants :

- palpitations
- douleurs a la poitrine
- picotement et mal de tête
- brouillard cérébral
- picotement testicule
- main et pied rouges
- tressautement musculaire
- douleurs musculaires
- fatigue
- mal aux dents
- point noir champ de vision
- dyspnée
- vertige
- picotement pieds
- douleurs des articulations
- démangeaisons
- veines qui gonflent

Carnet de bord des symptômes (autre patient)

MOIS	T° > 37,5	frissons	courbatures	fatigue intense	transpiration excessive	nausées	Céphalées	maux de gorge	toux (sèche)	Écoulement nasal	éternuements	nez bouché	odorat exacerbé	micro-saignements nez	bouche sèche	micro-malaises	insomnies	nuit difficile	douleurs musculaires	douleurs articulaires	douleurs bras gauche	compression cage thoracique	douleurs entre les omoplates	tachycardie	maux d'estomac	troubles Gastriques	spasmes intestinaux	pertes de mémoire	douleurs pelviennes	essoufflement	douleurs dentaires	douleurs mâchoire	Hôpital - urgences	léger mieux	débitmètre	
MARS																																				
09-mars		X						X																												
10-mars		X			X	X	X		X	X											X	X			X	X										
11-mars																X																				
12-mars																																				
13-mars				X																																
14-mars																																				
15-mars												X									X															
16-mars																																				
17-mars	37,8	X						X	X	X																										
18-mars								X								X								X				X								
19-mars		X																							X				X							
20-mars																																				
21-mars			X	X				X	X		X																									300
22-mars				X				X																												
23-mars				X																																
24-mars																																				
25-mars				X				X																												
26-mars				X																																
27-mars		X		X					X		X		X					X	X																	
28-mars																		X	X																	
29-mars	X							X													X															
30-mars																																				
31-mars			X			X																												X		

Aujourd'hui je n'ai plus de vie

même pour faire du sport c'est très compliqué je suis essoufflé avec aussi des douleurs au coeur pendant l'effort.

J'ai consulté beaucoup de médecins mais je suis toujours en errance thérapeutique. Ils ne me donnent pas d'explication: pour eux tout va bien mais je ne suis pas bien.

J'ai vu sur internet que mes symptômes ressemblaient au COVID long

J'ai toujours effectué des tests négatifs. Mais vous m'avez dit que l'on peut être en covid long et être négatif peu importe le test utilisé.

Je suis extrêmement usé par cette situation, j'ai à peine 26 ans et à l'heure d'aujourd'hui je ne me projette plus car j'ai des douleurs h24.

Je ne sais plus vers qui me tourner...

Voici un court résumé de mon suivi

10 avril 2020: premiers symptômes respiratoire

évolutions des symptômes respiratoires (pas de fièvre, oxygène au dessus de 95%)

20 avril 2020: Scanner Thoracique: bilan normal, pas trace Covid

27 avril 2020: RTC-PCR: négative

traitement solupred 60 mg par voie oral: mauvaise réaction arrêt du traitement

11 mai 2020: EFR normal

13 mai 2020: Fibroscopie nasale jusqu'aux cordes vocale : irritations importante pharynx (rien qui ne justifie une dyspnée)

14 mai 2020: examen expectoration ECBC avec antibiogramme si besoin et recherche Aspergillus : négative

16 mai 2020: echo doppler cardiaque: normale

20 mai 2020: Scanner cervico – thoracique avec injection,: normale rien qui explique un frein respiratoire

10 juin 2020: EFR normales

du 18 juin 2020 au 24 juin 2020: hospitalisation à l'hôpital XX pour un bilan complet:

1 octobre 2020: IRM encéphalique: normale

7 octobre 2020: électroneuromyogramme: normale

pendant toute cette période j'ai fait de multiples suivis biologiques...

qui sont plus ou moins normales (avec des variations mais reste plus ou moins dans les normes) + *11 pièces jointes avec les examens :*

NFS, VS, CRP, électrophorèse des protéines sériques

phénotypage lymphocytaire, protéinurie

iono sang, calcémie, magnésémie, [...], cholestérol,

cortisolémie, DEHA, sérologies VIH, hépatite B et C, EBV, 3 sérologies de Lyme,

vitamines D, E, A, C, dosages zinc, cuivre, plomb [...],

FAN, anti DNA natifs, anti ENA, anticardiolipides, ANCA, cryoglobuline, complément

Je vous supplie de revenir vers moi, j'avoue ne plus avoir de solution!

Trouble à symptomatologie somatique (DSMV)

- Symptômes somatiques source d'une **détresse importante** ou avec un retentissement fonctionnel important
- Associés à des pensées ou des sentiments excessifs ou inappropriés, avec une anxiété exagérée à l'égard de sa santé
- A l'origine d'une consommation médicale accrue
- **L'absence d'une pathologie somatique n'est pas une condition nécessaire au diagnostic**

Troubles somatiques fonctionnels

Négativement définis par des symptômes somatiques « médicalement inexpliqués »

Positivement définis par des pensées, émotions et comportements anormaux

Diagnostic négatif de TSF ?

- **Il est impossible de faire un diagnostic d'élimination**

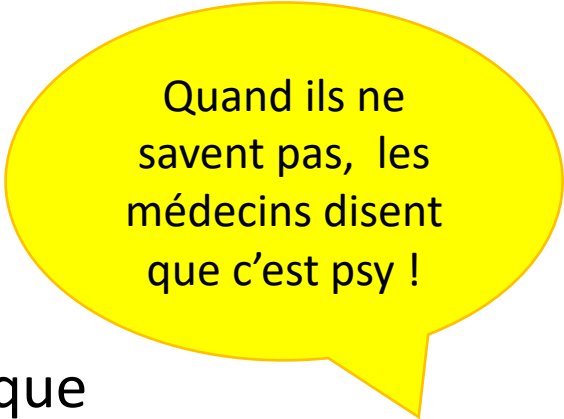
- la médecine fait des découvertes tous les jours...
- éliminer les maladies graves ou justifiant d'un traitement spécifique
- plus facile si ancienneté de quelques années

- **Il est dangereux de vouloir faire un diagnostic d'élimination**

la multiplication des examens au-delà du raisonnable est non seulement inutile mais délétère pour le patient

- **L'existence d'une maladie somatique n'élimine pas le diagnostic**

Au contraire, une maladie somatique (cancer, infection, maladie autoimmune) est un facteur déclenchant fréquent de TSF.



Quand ils ne savent pas, les médecins disent que c'est psy !

Diagnostic positif de TSF

- **Caractéristiques des symptômes**

« *sans anomalie organique les expliquant* »

- fonctionnels (subjectifs) ou provoqués par le SN autonome
- non systématisés, multiples, migrateurs et d'intensité fluctuante
- non améliorés par le repos, souvent disparaissant durant l'effort

- **Présentation par le patient**

« *pensées ou sentiments excessifs ou inappropriés, anxiété exagérée à l'égard de sa santé* »

- description très détaillée (perfectionnisme)
- non hiérarchisée (focalisation attentionnelle)
- contraste entre retentissement, peurs et normalité des examens (catastrophisme)
- absence possible de réassurance (intolérance à l'incertitude)

Diagnostic positif de TSF

- **Caractéristiques des symptômes**

« *sans anomalie organique les expliquant* »

- Fonctionnels (subjectifs) ou provoqués par le SN autonome
- non systématisés, multiples, migrateurs et d'intensité fluctuante
- non améliorés par le repos, souvent disparaissant durant l'effort

- **Présentation par le patient**

« *pensées ou sentiments excessifs ou inappropriés, anxiété exagérée à l'égard de sa santé* »

- Description très détaillée (perfectionnisme)
- non hiérarchisée (focalisation attentionnelle)
- Contraste entre retentissement, peurs et normalité des examens (catastrophisme)
- Absence possible de réassurance (intolérance à l'incertitude)

Leur diagnostic repose sur une impression !



Objectivation du fardeau des pensées/sentiments/anxiété liés aux symptômes

Questionnaire SSD-12 (Somatic Symptoms Disorder)

Les questions suivantes portent sur vos pensées et sentiments associés à vos symptômes physiques et sur la manière de les traiter dans la vie quotidienne.

Merci de lire attentivement tous les énoncés et vérifier ce qui vous convient le mieux :

	JAMAIS (0)	RAREMENT (1)	QUELQUEFOIS (2)	SOUVENT (3)	TRES SOUVENT (4)
1. Je pense que mes symptômes physiques sont des signes d'une maladie grave (I).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je suis très inquiet au sujet de ma santé (II).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mes problèmes de santé me gênent dans la vie de tous les jours (III).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je suis convaincu que mes symptômes sont graves (I).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mes symptômes me font peur (II).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Mes problèmes physiques m'occupent presque toute la journée (III).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Les autres personnes me disent que mes problèmes physiques ne sont pas graves (I).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Je crains que mes problèmes physiques ne s'arrêtent jamais (II).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Mes soucis au sujet de ma santé prennent mon énergie (III).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je pense que les médecins ne prennent pas mes problèmes physiques au sérieux (I).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Je crains que mes symptômes physiques se poursuivent à l'avenir (II).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. En raison de mes problèmes physiques, j'ai peu de concentration pour d'autres choses (III).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total	=	+	+	+	+

SSD très probable si score > 23/48

Questionnaire SSD12 (Somatic Symptoms Disorder)

Les questions suivantes portent sur vos pensées et sentiments associés à vos symptômes physiques et sur la manière de les traiter dans la vie quotidienne.

Merci de lire attentivement tous les énoncés et vérifier ce qui vous convient le mieux :

	JAMAIS (0)	RAREMENT (1)	QUELQUEFOIS (2)	SOUVENT (3)	TRES SOUVENT (4)
1. Je pense que mes symptômes physiques sont des signes d'une maladie grave (I).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je suis très inquiet au sujet de ma santé (II).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mes problèmes de santé me gênent dans la vie de tous les jours (III).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je suis convaincu que mes symptômes sont graves (I).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mes symptômes me font peur (II).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Mes problèmes physiques m'occupent presque toute la journée (III).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Les autres personnes me disent que mes problèmes physiques ne sont pas graves (I).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Je crains que mes problèmes physiques ne s'arrêtent jamais (II).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Mes soucis au sujet de ma santé prennent mon énergie (III).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je pense que les médecins ne prennent pas mes problèmes physiques au sérieux (I).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Je crains que mes symptômes physiques se poursuivent à l'avenir (II).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. En raison de mes problèmes physiques, j'ai peu de concentration pour d'autres choses (III).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total	=	+	+	+	

C'est bien normal d'être stressé quand on est malade !

SSD très probable si score > 23/48

score moyen dans les maladies graves = 12, dans population générale = 6

(KOP, Gen Hosp Psy 2019)

Comment est ce possible?

- Les symptômes sont produits par un déséquilibre du système nerveux central et non par une lésion des organes.
- Un cerveau en hypervigilance est capable d'engendrer des réactions très physiques par le biais du système nerveux autonome : tachycardie, oppression thoracique, dyspnée, sueurs, diarrhée, paresthésies
- Un conditionnement cérébral est fréquent, le cerveau peut se tromper par anticipation cognitive
- Des cercles vicieux cognitifs et comportementaux pérennisent les symptômes
- La production des symptômes n'est pas modifiable par la conscience (mécanisme involontaire) mais peut disparaître lorsque les facteurs d'entretien sont éliminés



Le Pr Ranque va encore nous assommer avec ses fadaises psy!

Analyse des facteurs d'entretien (modifiables)

Facteurs cognitifs

- focalisation attentionnelle sur le fonctionnement des organes désignés par les symptômes
- représentations anxiogènes (dramatisation ou « catastrophisme ») qui maintiennent cette focalisation attentionnelle et entraîne des conduites d'évitement
- sentiment de rejet : dénigrement de la pénibilité des symptômes par les proches et les soignants
- Intolérance à l'incertitude (souvent associé au perfectionnisme)

Facteurs comportementaux

- évitement des symptômes : évitement des activités ou des circonstances « déclenchantes »
→ déconditionnement à l'effort parfois majeur
- évitement du rejet : isolement social -> phobie sociale, difficultés de reprise du travail
- évitement de l'incertitude : avis médicaux et examens complémentaires multiples, forum internet...

Catastrophisme et réseaux sociaux



« c'est l'enfer sur terre, mieux vaudrait être mort »

« on se retrouve à 30 ans avec un corps de 90 ans »

« il faut faire une croix sur sa vie d'avant »

« personne de vous croit, pourtant la douleur est à hurler »

La littérature est-elle
compatible avec le fait que le
COVID long soit un trouble
somatique fonctionnel?

Facteurs de risque de COVID long?

Biais de confirmation ?

- Sexe féminin (60 à 80% selon études)
- > 3 symptômes initiaux (mais pas la gravité du COVID initial)
- **Facteurs psychologiques préexistant**
 - syndrome anxiodépressif pré-COVID : *Towsend, PlosOne 21; Hirschtick, CID 21; Cristillo NeurolSci 22; Sneller, Annals Int Med 22; Wang, JAMA psy 22, Taquet 22*
 - anxiété vis-à-vis du COVID: *Shelvin, Br J Health Psychol 2020;*
 - détresse psychique post COVID aigu : *Bottemanne, Front Psychiatry 2021*

Arguments indirects pour des facteurs cognitifs

Engleman et al., *Frontiers Psy* 2022

Etude prospective sur 20 mois chez 751 personnels de santé : 78% femmes, age moyen 40 ans
Critère de jugement = Δ SSS-8 = évolution du score d'intensité de 8 symptômes communs

TABLE 2 Multiple linear regression analysis to test predictors of somatic symptom change (Δ SSS-8) at follow-up, adjusting for age, gender, and somatic symptom burden at baseline ($n = 751$).

Predictor	<i>b</i> (SE)	β	<i>p</i>
SARS-CoV-2 infection since baseline determined by IgG antibody test	-1.27 (0.77)	-0.09	0.100
Self-reported SARS-CoV-2 infection since baseline	1.86 (0.78)	0.13	0.017
Psychological symptom burden at baseline (SSD-12)	0.11 (0.03)	0.16	<0.001
Symptom expectations at baseline (NRS)	0.20 (0.07)	0.11	0.004
Depression severity at baseline (PHQ-2)	0.21 (0.16)	0.06	0.197
Anxiety severity at baseline (GAD-2)	0.14 (0.17)	0.04	0.410

SSS-8 : stomach or bowel problems , back pain , pain in the arms, legs, or joints , headaches , chest pain/shortness of breath , dizziness, being tired or having low energy , trouble sleeping

Gierk, JAMA IM 2014

Sérologie COVID-19 positive non associée au SS8-8 à M20 en analyse multivariée

Effet prédictif du SSD-12 sur les symptômes physiques

Engleman et al., *Frontiers Psy* 2022

Etude prospective sur 20 mois chez 751 personnels de santé : 78% femmes, age moyen 40 ans

TABLE 2 Multiple linear regression analysis to test predictors of somatic symptom change (Δ SSS-8) at follow-up, adjusting for age, gender, and somatic symptom burden at baseline ($n = 751$).

Predictor	b (SE)	β	p
SARS-CoV-2 infection since baseline determined by IgG antibody test	-1.27 (0.77)	-0.09	0.100
Self-reported SARS-CoV-2 infection since baseline	1.86 (0.78)	0.13	0.017
Psychological symptom burden at baseline (SSD-12)	0.11 (0.03)	0.16	<0.001
Symptom expectations at baseline (NRS)	0.20 (0.07)	0.11	0.004
Depression severity at baseline (PHQ-2)	0.21 (0.16)	0.06	0.197
Anxiety severity at baseline (GAD-2)	0.14 (0.17)	0.04	0.410

Meilleurs facteurs prédictifs du SSS-8 (intensité de 8 symptômes communs)
= score SSD-12 et anticipation du fardeau des symptômes en cas d'infection COVID

La littérature prouve-t-elle que le COVID long n'est pas un trouble somatique fonctionnel?

La littérature prouve-t-elle
que le COVID long est un
trouble somatique non
fonctionnel?

Les faits sont
complètement démentis
par mon opinion.



Persistance virale ?



Il est maintenant archi prouvé que le virus peut persister dans le corps humain

- Persistance d'ARN de Sars-COV2
 - dans les bulbes olfactifs de pts avec anosmie prolongée (*Dias Di Melo, Science Trans Med 2020*)
 - dans le tissu digestif de pts asymptomatiques ou avec CL (*Goh préprint*)
 - dans le sang, les selles et les urines à M2 (*Tejerina, BMC infect dis 2022*)
- Persistance de protéine virale
 - protéine S1 (sans ARN) dans des monocytes non classiques (*Patterson, Frontiers Immun 2021*)
 - antigène spike complet dans le sang de 60% pts avec CL (mais aucun des pts avec Covid aigu) mais pas de S1 et N (vs 100% des COVID aigus) (*Swank CID 2022*)

MAIS pas de preuve de viabilité virale, ni de corrélation avec les symptômes....

ET quid des COVID longs post vaccinaux ?

Physiopathologie: dysimmunité ?

- Maladies immunologiques post virales : possible mais rares (péricardite, myocardite, syndrome de Guillain-Barré, encéphalites...)
- Maladies auto-immunes post COVID : pas d'augmentation d'incidence par rapport à 2019
- Mauvaise réponse immune humorale : études sur effet des AC anti-spike initialement discordantes (COVID non prouvé, patients hospitalisés), dernières études épidémio négatives
- Activation immunitaire prolongée post COVID-19 : oui a minima (tests usuels normaux) MAIS

cytokines différentes selon les études : INF- γ , IL-4, IL-10, IL-2, GM-CSF (*Patterson, Frontiers Immun 2021*) vs INF- β , INF-L, IL-6, PTX3 (*Phetsouphanh, Nature Immun jan 2022*)

pas de lien avec les symptômes persistants (*Towsend, Nature 2021; Lund Berven front Immunol 2022; Sneller Ann Int Med 2022*)

Hypothèses soulevées dans la littérature

Insuffisances méthodologiques majeures

- Études précliniques (rongeurs) post COVID à court terme
 - Extrapolation à partir d'études autopsiques
 - Petits effectifs de patients sélectionnés
 - Mélange de covid long et de séquelles post COVID grave
 - Contrôles inexistant ou non contributifs (pas de patients ayant récupéré après COVID aigu)
 - Caractéristiques cliniques pas ou peu décrites, absence de corrélation avec les symptômes
 - Tests multiples sans critère de jugement principal établi au préalable
- **Pas de réplication des résultats d'une équipe à l'autre**



L'origine immuno
virologique du
COVID long est
« evidence based »

^{18}F -FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID

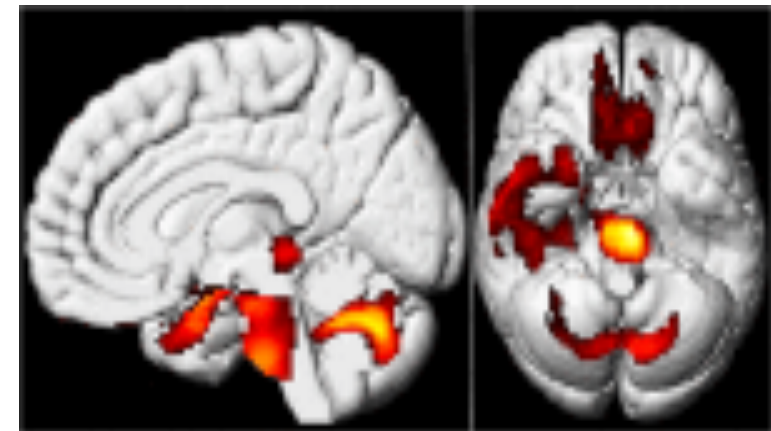
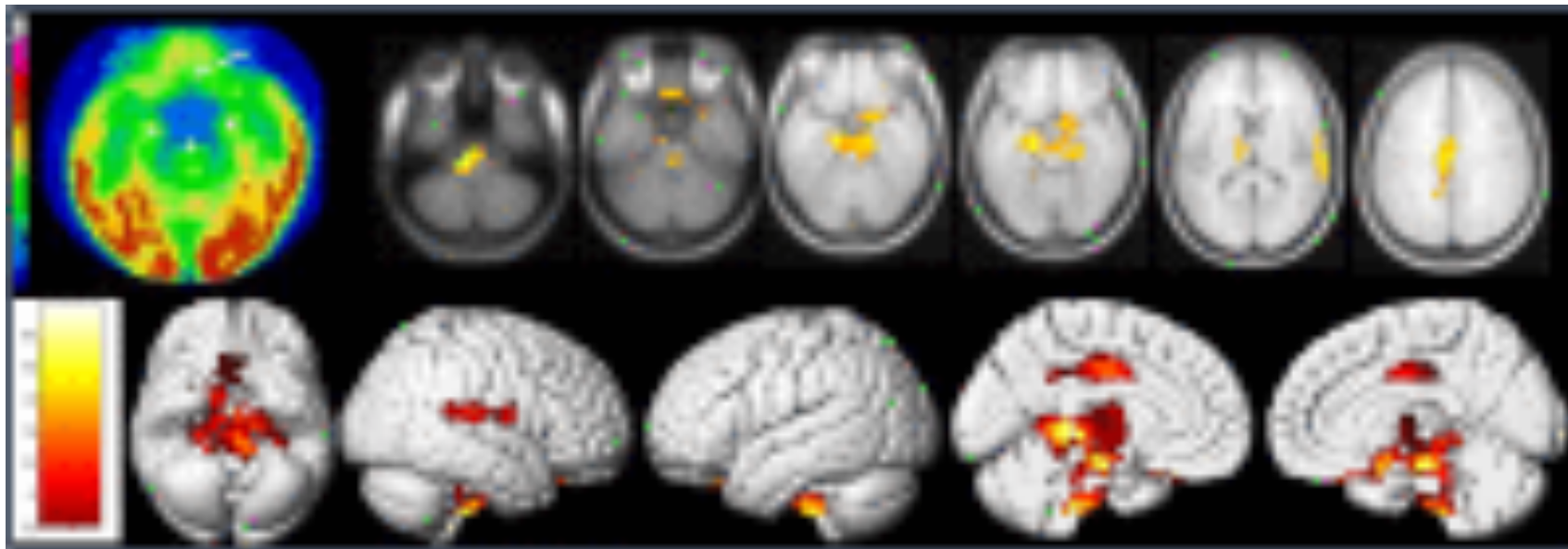
E. Guedj¹  · J. Y. Champion¹ · P. Dudouet^{2,3} · E. Kaphan⁴ · F. Bregeon^{2,3,5} · H. Tissot-Dupont² · S. Guis⁶ · F. Barthelemy¹ · P. Habert^{7,8} · M. Ceccaldi⁹ · M. Million^{2,3} · D. Raoult^{2,3} · S. Cammilleri¹ · C. Eldin^{2,10}

Hypométabolisme de plusieurs aires cérébrales vs sujets sains : gyrus olfactif, amygdale, hippocampe et thalamus droits, cervelet

mais

- présent chez 50% des patients CL avec troubles cognitifs (*Verger, Eur J Nuc Med MI 2021*)
- pattern et corrélations avec les symptômes non confirmés par *Dressing, J Nucl Med 2022*

La preuve
que c'est pas
dans la tête !



Functional neuroimaging in patients presenting with somatoform disorders: A model for investigating persisting symptoms after tick bites and post-treatment Lyme disease syndrome?

E. Guedj^{a,b,c}, C. Eldin^d, D. Raoult^{i,*}, J.M. Azorin^h, R. Belzeaux^{e,f,g}

“Among the various molecular targets, those related to cerebral blood flow (mainly with SPECT) and metabolic rate of glucose (PET with FDG) are the most studied and validated at the individual level. These two molecular processes are correlated [...] and have been widely used to explore functional and psychiatric diseases with high sensitivity. *“Med Mal Inf 2019*”

The impact of COVID-19 lockdown on brain metabolism

Eric Guedj¹  | Jacques-Yves Campion¹ | Tatiana Horowitz¹ |
Fanny Barthelemy¹ | Serge Cammilleri¹ | Mathieu Ceccaldi²

“Lockdown duration was negatively correlated to the metabolism of the sensory-motor cortex [...] also including the left amygdala [...]. Weak overlap was found with the reported pattern of hypometabolism in long COVID (<9%). Restriction of physical activities, and possible related deconditioning, and social isolation may lead to functional disturbances of sensorimotor and emotional brain networks.” *Hum Brain Mapp 2021*

Les résultats du
TEP scanner
cérébral
prouvent que le
COVID long est
lié à une
inflammation
du cerveau



EN PRATIQUE

Comment aider les patients ?

Y a-t-il un traitement médicamenteux efficace prouvé contre le CL ? **NON**
BESOIN URGENT d'études randomisées contrôlées en double aveugle !

La prise en charge de la composante fonctionnelle peut elle nuire au patient ?

Expérience du circuit CASPER à l'Hôtel Dieu *(Gouraud et al. 2022)*

300 pts, 70% femmes, age moy: 44 ans, 12% hospit, durée moy : 430 jours

Diagnostic pluridisciplinaire retenu

TSF 75% Dépression 31% Anxiété généralisée/trouble panique 23%
Explication somatique 9% Aucune explication 2%

Avis des patients

Note moyenne de satisfaction moyenne de l'HDJ : 8/10

Note moyenne de recommandation du circuit à un autre patient 9/10

Suivi à 3 mois :

Amélioration subjective moyenne 7/10

Échelle de fatigue de Pichot : amélioration 75% (dont guérison 33%),
stabilité 20%, aggravation 5%

La psychologisation
du COVID long est
catastrophique pour
les patients !



Messages COVID long

- **Physiopathologie encore non élucidée**
 - Pas d'argument sérieux pour une persistance virale en dehors d'une immunodépression sévère
 - Activation immunologique prolongée en post COVID mais lien avec les symptômes non établi
 - Part fonctionnelle fréquente, responsable de symptômes réels et invalidants
- **Etape médicale indispensable à la réussite de la PEC psychocorporelle**
 - Vérifier l'absence de maladie somatique post virale ou non
 - **Changer le regard des soignants sur les TSF : explication rationnelle et positive**
- **PEC psychocorporelles non délétères et acceptées par les patients**
 - Travail sur les croyances dysfonctionnelles/peurs, si besoin TCC
 - Arrêt des comportements d'évitement (dont explorations injustifiées et sédentarité)
 - Leur efficacité doit être prouvée par des RCT: à suivre...

Messages COVID long

- **Physiopathologie encore non élucidée**

- Pas d'argument sérieux pour une persistance virale en dehors du système respiratoire
- Activation immunologique prolongée en post COVID mais sans lien causal
- Part fonctionnelle fréquente responsable de symptômes réels et invalidants

Les patients ne sont ni des paresseux, ni des faibles, ni des fous, ni des manipulateurs !

- **Etape médicale indispensable à la réussite de la PEC psychosociale et psychomotrice**

• Prise en compte de la symptomatologie post virale ou non

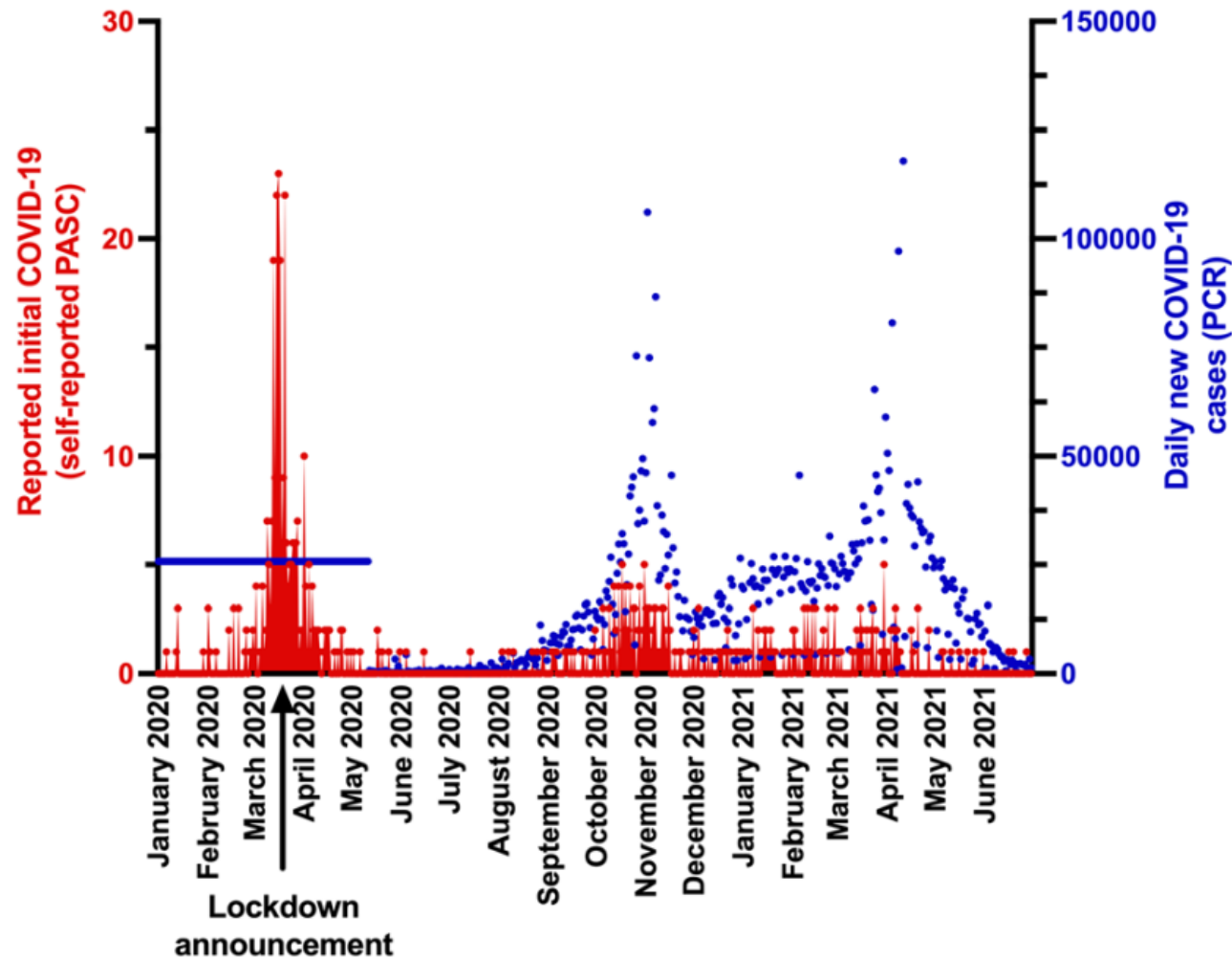
On peut les aider en formulant un diagnostic de TSF !

Messages clés aux professionnels de santé et aux patients : explication rationnelle et positive

- **Prise en compte des croyances délétères et acceptées par les patients**

- Travail sur les croyances dysfonctionnelles/peurs, si besoin TCC
- Arrêt des comportements d'évitement (dont explorations injustifiées et sédentarité)
- Leur efficacité doit être prouvée par des RCT: à suivre...

Excès de Covid long après la « première vague »



Incidence maximale des infections initiales après la date du discours du Président de la République annonçant le confinement en France (March 16, 2020)

NB : en France apparition du variant alpha après la 2eme vague (début 2021)

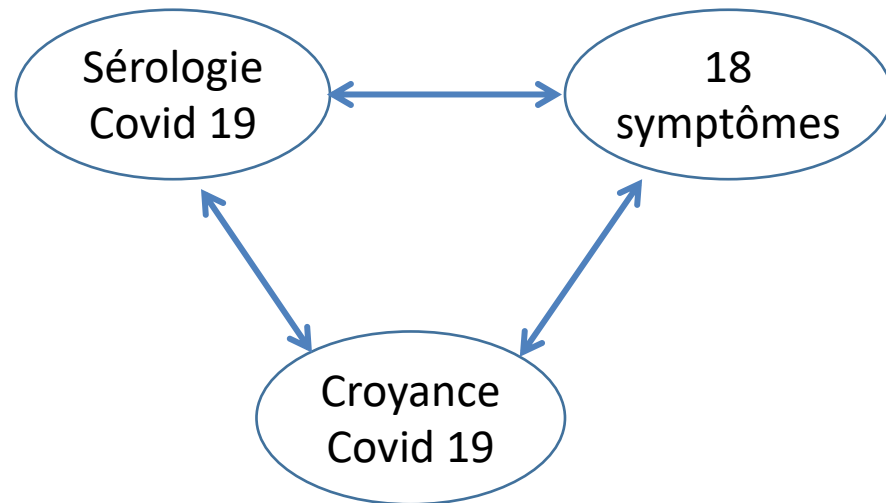
Arguments indirects pour des facteurs cognitifs

Enquête dans la cohorte CONSTANCES après la «1ère vague »

Sérologie COVID19 chez 26 000 personnes

Enquête en novembre 2020 :

- symptômes apparus après mars 2020, durant >2 mois
- croyance d'avoir eu la COVID



(Matta et al., *JAMA Internal Med* 2021)

Arguments indirects pour des facteurs cognitifs

(Matta et al., *JAMA Internal Med* 2021)

Enquête cohorte CONSTANCES

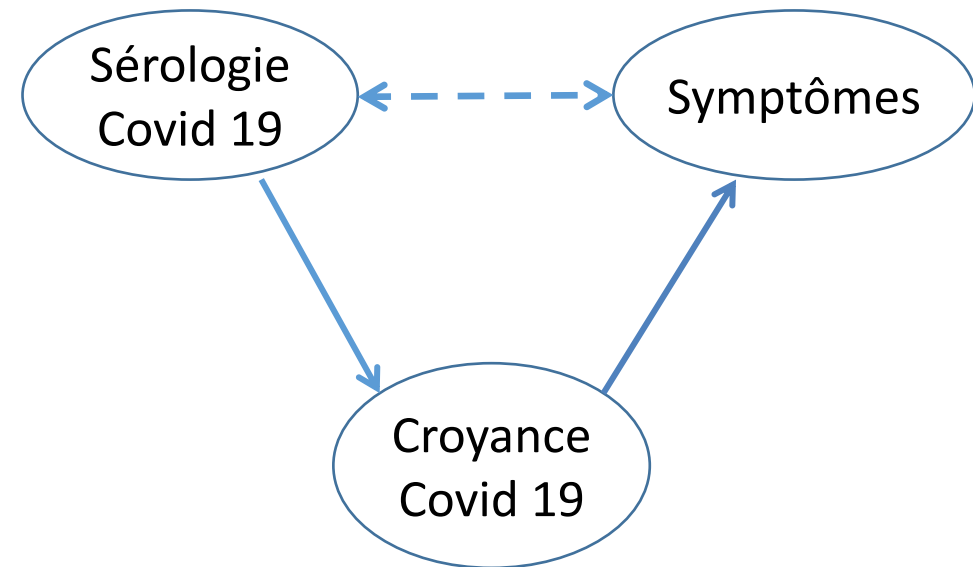
4 % de sérologies positives

~50% des sérologies + = asymptomatiques

~50% des sérologies (-) croient avoir eu la COVID

Association forte entre 16 symptômes /18 et la croyance d'avoir eu une COVID-19, que la sérologie soit positive ou négative

Seule association indépendante de la croyance entre sérologie et symptôme = anosmie



Cohorte CONSTANCES, >26 000 personnes, janvier 2021

Symptom	No.	Odds ratio (95% CI) ^a			
		Analyses séparées		Model 3	Ajustement mutuel
		Model 1 Belief	Model 2 Serology	Belief	Serology
Sleep problems	2729	1.09 (0.88-1.36)	0.96 (0.77-1.19)	1.14 (0.89-1.46)	0.91 (0.71-1.15)
Joint pain	1894	1.32 (1.01-1.71)	1.03 (0.79-1.35)	1.39 (1.03-1.86)	0.89 (0.65-1.21)
Back pain	1630	1.41 (1.10-1.80)	1.16 (0.91-1.49)	1.40 (1.05-1.85)	1.01 (0.76-1.33)
Digestive tract problems ^b	909	1.92 (1.43-2.57)	1.06 (0.73-1.50)	2.19 (1.57-3.06)	0.73 (0.49-1.08)
Muscular pain, sore muscles	867	1.79 (1.29-2.48)	1.33 (0.94-1.87)	1.78 (1.22-2.59)	1.01 (0.68-1.50)
Fatigue	766	5.20 (4.20-6.43)	2.59 (2.03-3.30)	4.90 (3.79-6.33)	1.13 (0.84-1.52)
Poor attention or concentration	644	3.63 (2.79-4.71)	2.10 (1.57-2.82)	3.42 (2.50-4.67)	1.13 (0.79-1.61)
Skin problems	632	1.36 (0.92-2.00)	0.65 (0.39-1.06)	1.79 (1.17-2.73)	0.49 (0.29-0.85)
Other symptoms ^c	514	3.07 (2.22-4.25)	1.91 (1.32-2.75)	2.93 (1.99-4.31)	1.10 (0.71-1.70)
Sensory symptoms	492	1.60 (1.02-2.51)	0.77 (0.43-1.38)	2.06 (1.25-3.40)	0.54 (0.28-1.03)
Hearing impairment	479	1.47 (0.90-2.41)	1.22 (0.73-2.03)	1.45 (0.82-2.55)	1.03 (0.57-1.84)
Headache	360	2.52 (1.71-3.73)	1.69 (1.10-2.59)	2.40 (1.52-3.80)	1.10 (0.67-1.82)
Breathing difficulties	256	8.16 (5.95-11.19)	3.60 (2.48-5.24)	7.75 (5.25-11.43)	1.11 (0.70-1.76)
Palpitations	213	5.27 (3.55-7.82)	2.61 (1.62-4.19)	5.14 (3.18-8.29)	1.05 (0.59-1.87)
Dizziness	178	3.23 (1.88-5.56)	2.37 (1.33-4.24)	2.71 (1.40-5.24)	1.42 (0.70-2.88)
Chest pain	174	7.34 (4.95-10.88)	3.70 (2.33-5.87)	6.58 (4.02-10.75)	1.25 (0.70-2.22)
Cough	167	4.67 (3.00-7.25)	2.22 (1.25-3.97)	4.85 (2.75-8.56)	0.91 (0.45-1.83)
Anosmia	146	28.66 (20.16-40.74)	15.69 (10.85-22.70)	16.37 (10.21-26.24)	2.72 (1.66-4.46)

Model : controlling for age, sex, education, income and self-rated health in 2019

Matta et al. JAMA int med 2021

Arguments indirects pour des facteurs cognitifs

(Matta et al., *JAMA Internal Med* 2021)

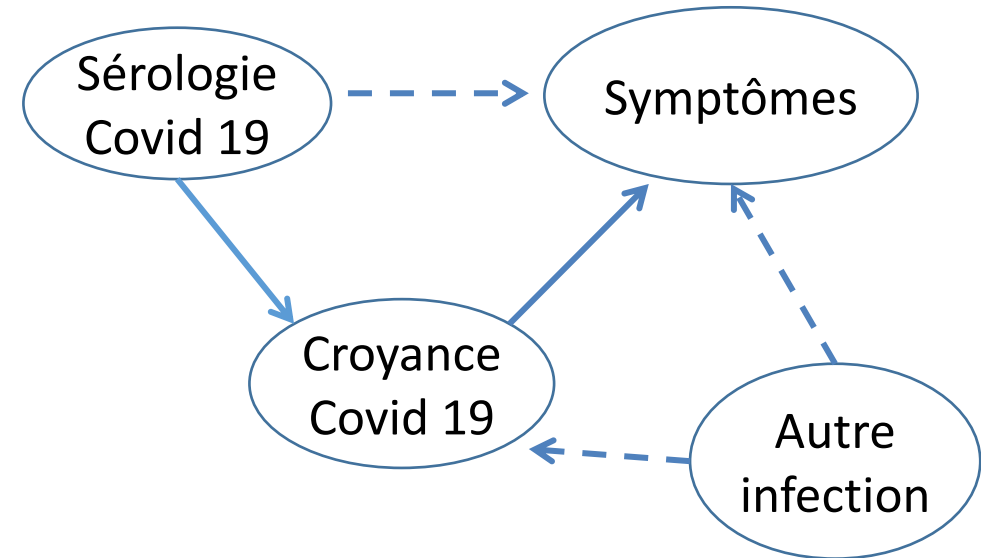
Enquête cohorte CONSTANCES



Association forte entre 16 symptômes /18 et la croyance d'avoir eu une COVID-19, que la sérologie soit positive ou négative

Interprétation :

- Mauvaises performances diagnostiques de la sérologie ? (Sensibilité 87 % , spécificité 97%)
- Autre maladie responsable de la croyance et des symptômes ?
- Médiation par la croyance?



Résultats reproduits en Allemagne
(Engleman et al., *Frontiers Psy* 2022)
chez 751 soignants dont 8% infectés

Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection

Phetsouphanh, et al.

147 patients avec COVID aigu symptomatique prouvé, suivis à M4 et M8
⇒ 31 cas (CL) = fatigue ou dyspnée ou douleur thoracique à M4
⇒ 31 témoins (MC) = asymptomatiques à M4, appariés sur age et sexe

