Les multiples visages du COVID-long

Marc Scherlinger

Centre de références maladies auto-immunes et systémiques
CHU de Strasbourg

Liens d’intérêts

- **Aucun**

Les multiples visages du COVID-long

Homme de 65 ans, surpoids/DT2.
COVID-19 et SDRA ➔ séjour de 40j en reanimation.
Dyspnée persistante

Femme de 45 ans.
COVID-19 compliqué AVC sylvien gauche.
Séquelles neurologiques.

Homme de 70 ans.
COVID-19 O2dépendante hospitalisé 3 semaines.
Fatigabilité à l'effort, perte d'autonomie

COVID-Long / Séquelles post-aigues de COVID-19

Femme de 30 ans.
COVID-19 non sévère.
Anosmie persistante.

Homme de 25 ans.
COVID-19 compliqué de myocardite.
Dyspnée/fatigabilité.

Femme de 55 ans.
COVID-19 non sévère.
Troubles cognitifs, asthénie; malaises à l'effort.

Le « COVID long » : définition

Myalgies

Palpitations

Troubles mémoires

Brouillard cérébral

Arthralgies

Lombalgies

Malaises

Vertiges

Asthénie

Symptômes persistants
+
COVID-19 prouvée ou probable
+
Absence de diagnostic alternatif

Ecchymoses

Douleurs thoraciques

Toux

Dyspnée

Anosmie

Acouphènes

Troubles digestifs

Définition OMS du “Post COVID-19 condition”; 6 octobre 2021

La recherche sur le COVID-long

PubMed.gov

post covid sequelae OR long COVID OR post-acute COVID

Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

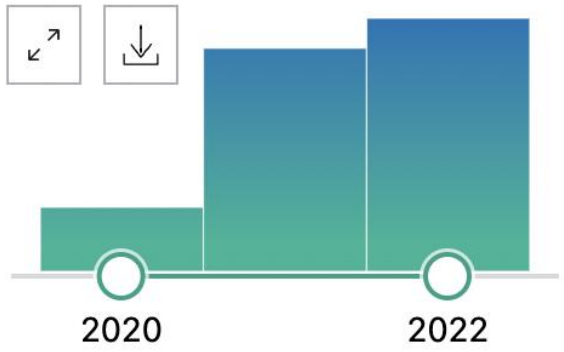
Save Email Send to Sorted by: Most recent Display options

MY NCBI FILTERS

5,306 results

Page 1 of 54

RESULTS BY YEAR



Use COVID-19 filters from PubMed Clinical Queries to refine your search

Treatment Mechanism Transmission More filters

See more SARS-CoV-2 literature, sequence, and clinical content from NCBI

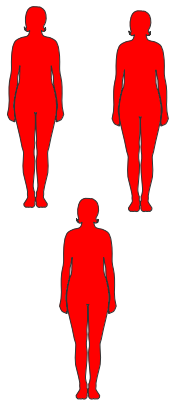
1 **Long**-term effects of **COVID-19** on cancer patients: the experience from Guy's Cancer Centre.

Évaluation multimodales des patients COVID-long

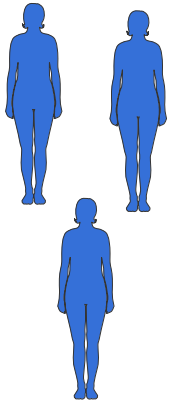
Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings



COVID-19 confirmés
n = 189
H+ 12%
PASC = 55%



Contrôles Séronégatifs
n = 120

Evaluations:

- Clinique → Nombreux symptômes; TM6 altéré
- Qualité de vie → Altérée ++
- Respiratoire → EFR / DLCO normaux
- Cardiaque → ETT / Troponine/NT-pro BNP normaux
- Immunologique → Sous-pop immunes / cytokines normales
- Test cognitifs → Fonctions mnésiques/executives normales

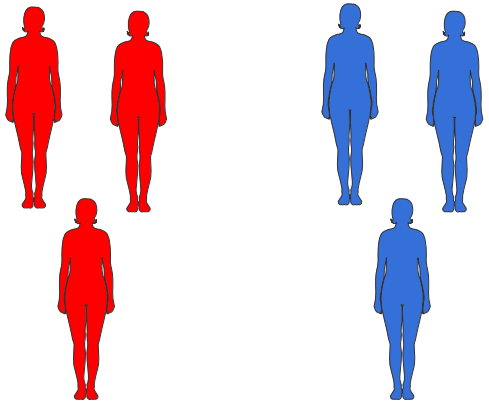
Sneller MC et al., Ann Intern Med. 2022 Jul;175(7):969-979.

Atteinte cardiaque après COVID-19 ?

nature medicine
ARTICLES
https://doi.org/10.1038/s41591-022-02000-0
Check for updates

OPEN

Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness



COVID-19
Confirmés H-
ATCD CV-
n = 384
73% symptomes <3

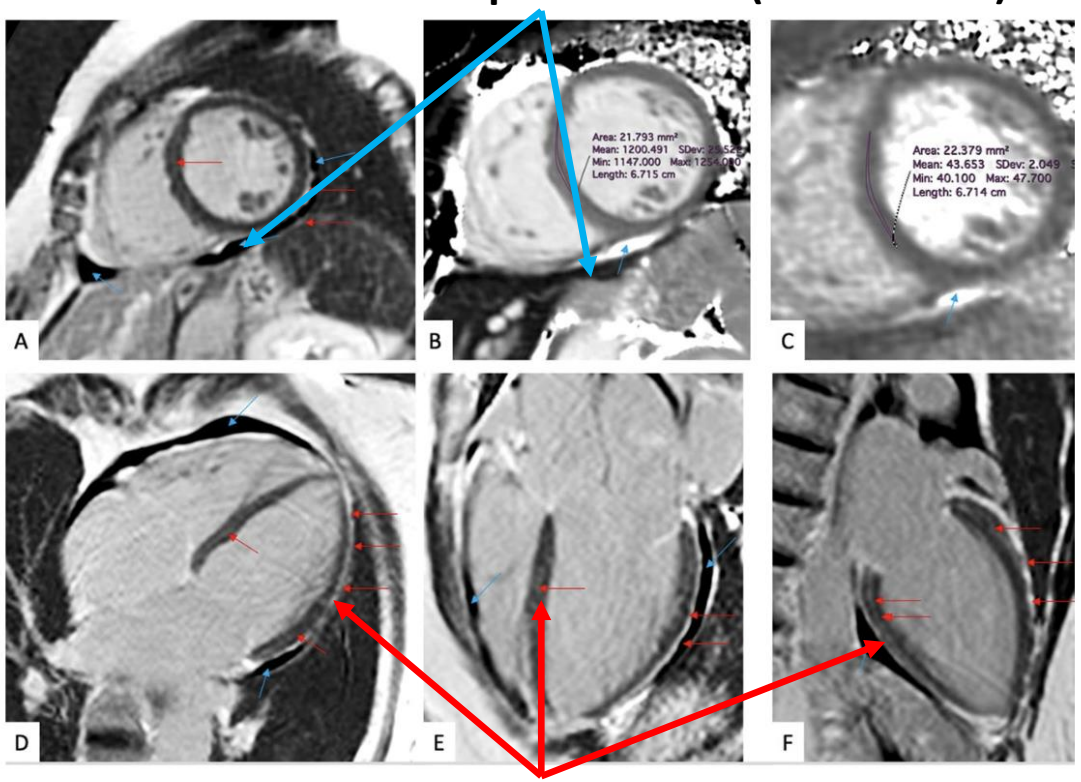
Contrôles
Séronégatifs
n = 95

Evaluations

Clinique
Biologique
IRMc injectée

Distance infection :
109j (IQR 77-177)

Lame épanchement (73% vs 34%)



Prise contraste Gado tardive (47% vs 16%)

COVID-19 symptomatiques vs asympto
➔ T2 mapping : 37.8±1.3 vs 38.5±1.7
➔ Imputabilité symptôme (dyspnée ?)

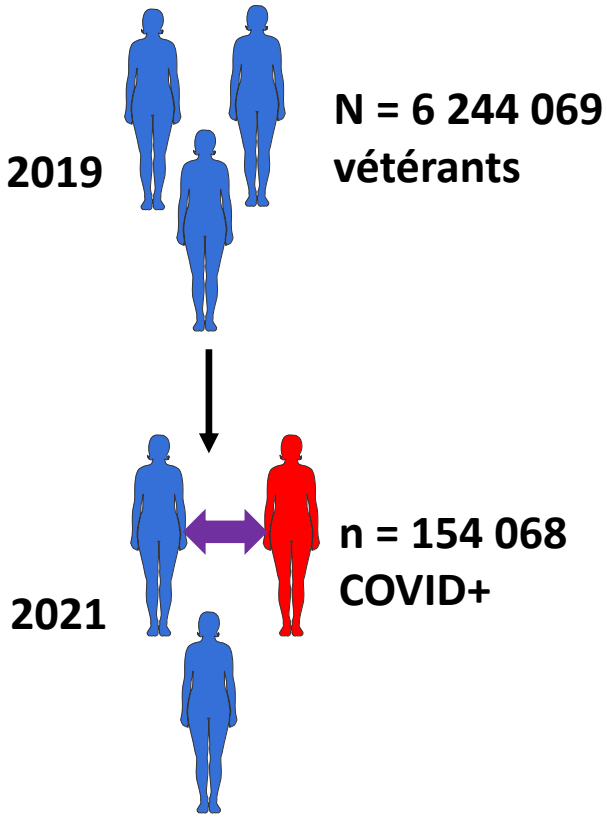
Puntmann VO et al., Nat Med. 2022 Online Sept 5.
doi: 10.1038/s41591-022-02000-0

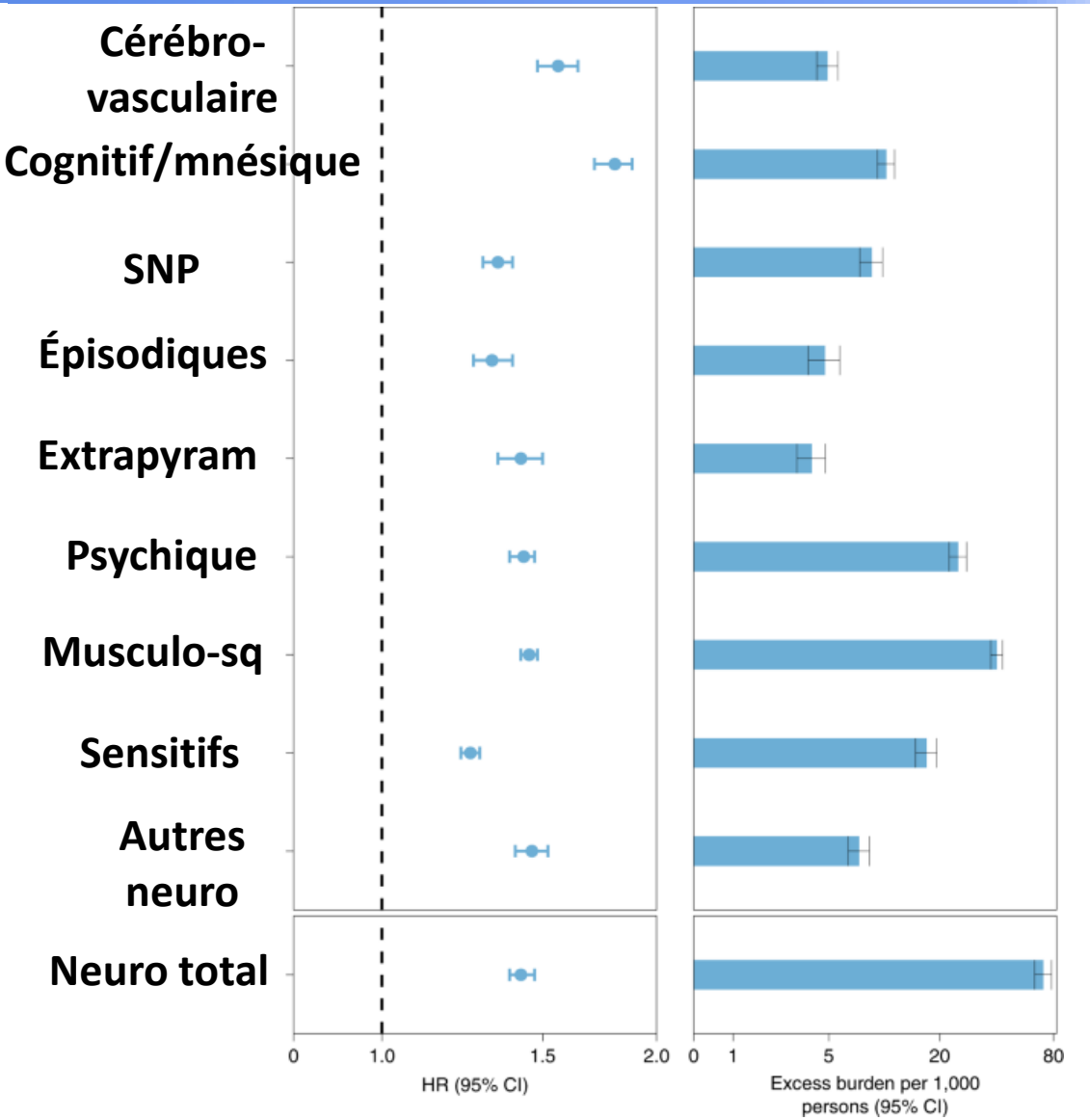
Symptômes neurologiques après COVID-19

nature medicine
ARTICLES
https://doi.org/10.1038/s41591-022-02001-z
Check for updates

OPEN

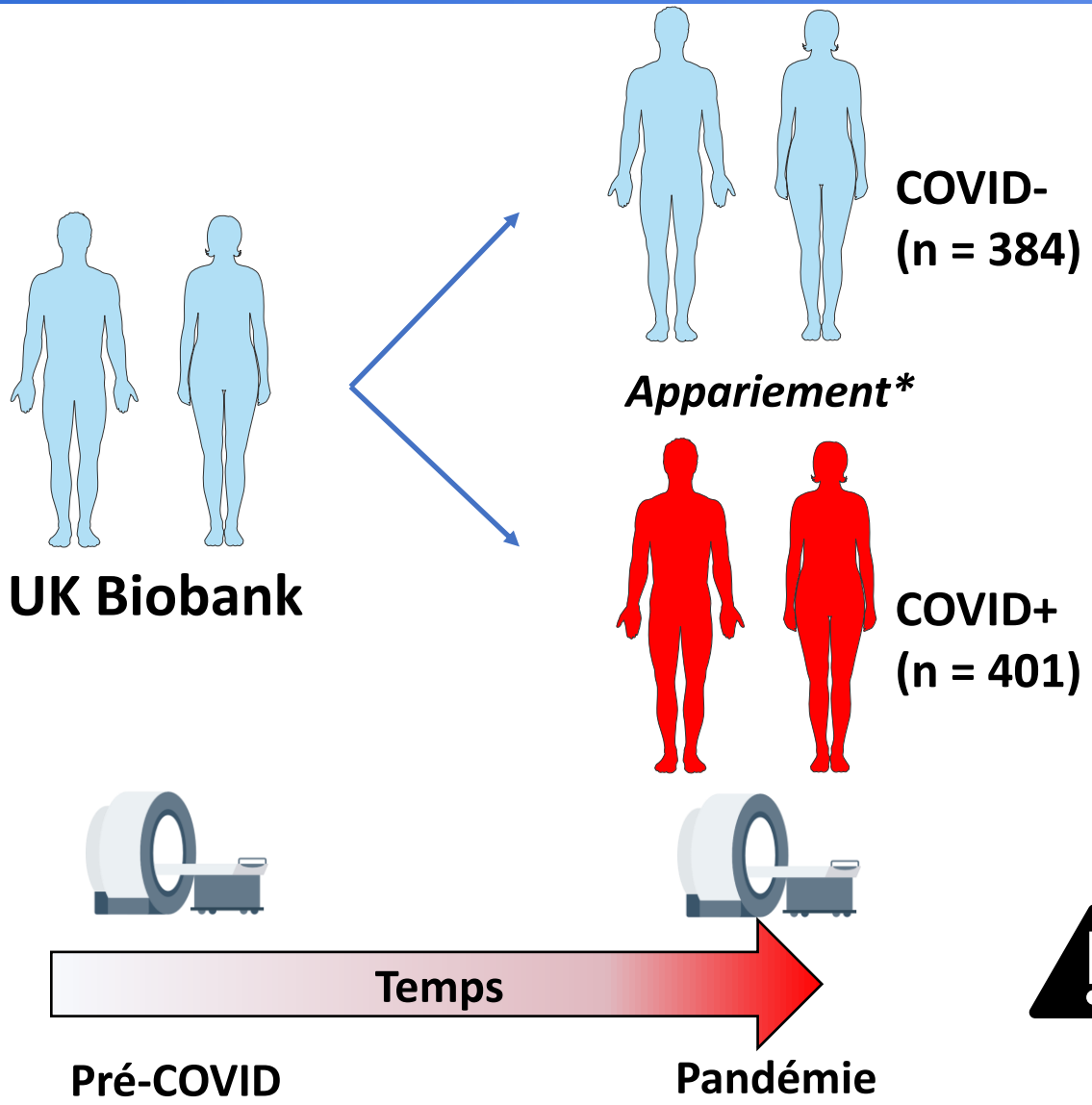
Long-term neurologic outcomes of COVID-19

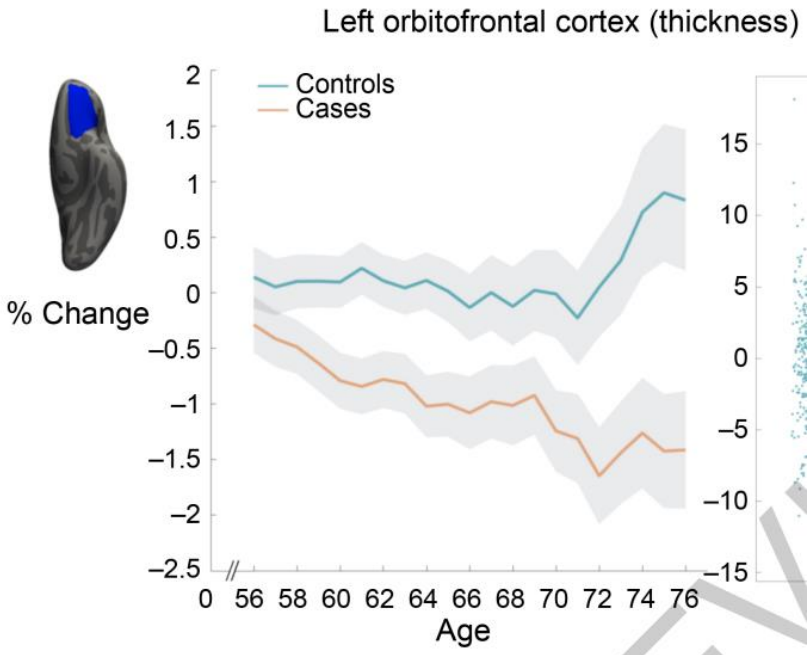




Xu, E et al., Nature Medicine 2022, online first
doi: 10.1038/s41591-022-02001-z

Quel impact cérébral de l'infection à SARS-CoV-2





Différences significatives retrouvées :

➔ Volume cérébrale global / certaines zones corticales

➔ Connectivité de certains réseaux neuronaux (olfactif)

98% des patients COVID+ non hospitalisés

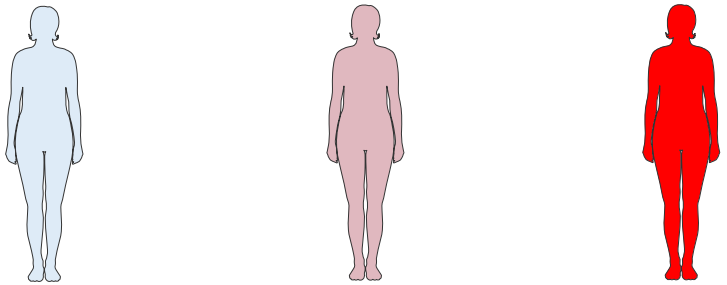
Différences non retrouvées si cas = grippe/pneumonie

** sexe, éthnicité, age, lieu et date IRM initiale*

Douaud G et ak., Nature. 2022 Apr;604(7907):697-707

COVID long : une dérégulation immunitaire persistante ?

Cohorte prospective



Sujets sains | Convalescents asymptomatiques | COVID-long

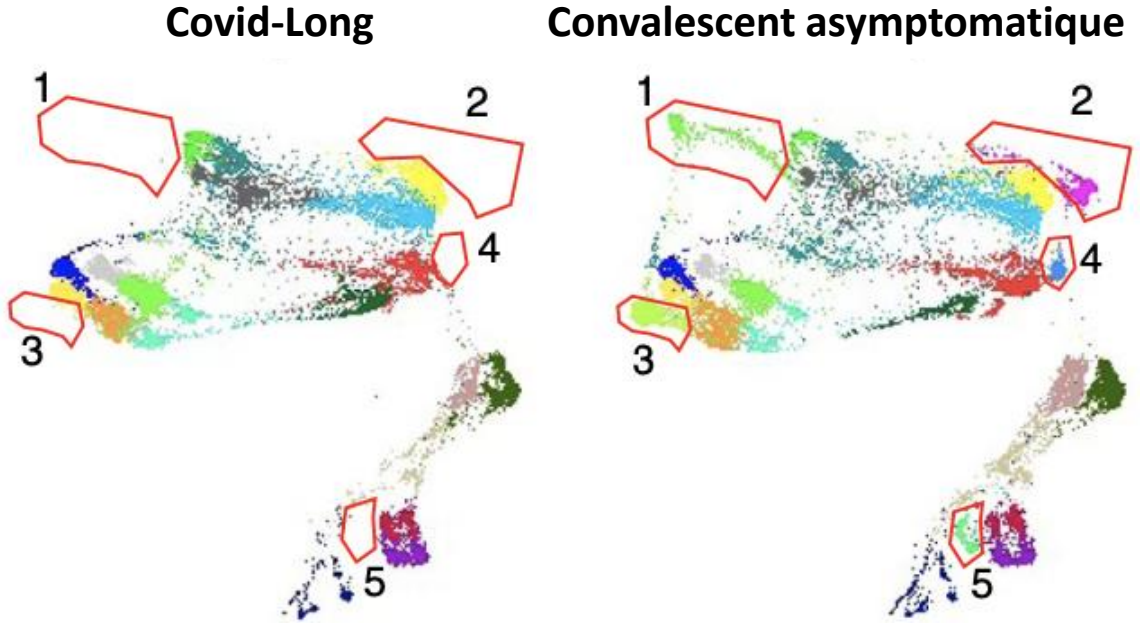
➔ **Persistance de taux élevés d'interferon-β et interferon-λ1 à 3 et 8 mois de l'infection initiale (COVID-long vs. convalescents)**

Étude phénotypique des cellules immunes circulantes:

➔ **Diminution à 3 et 8 mois des lymphocytes B/T naïfs**

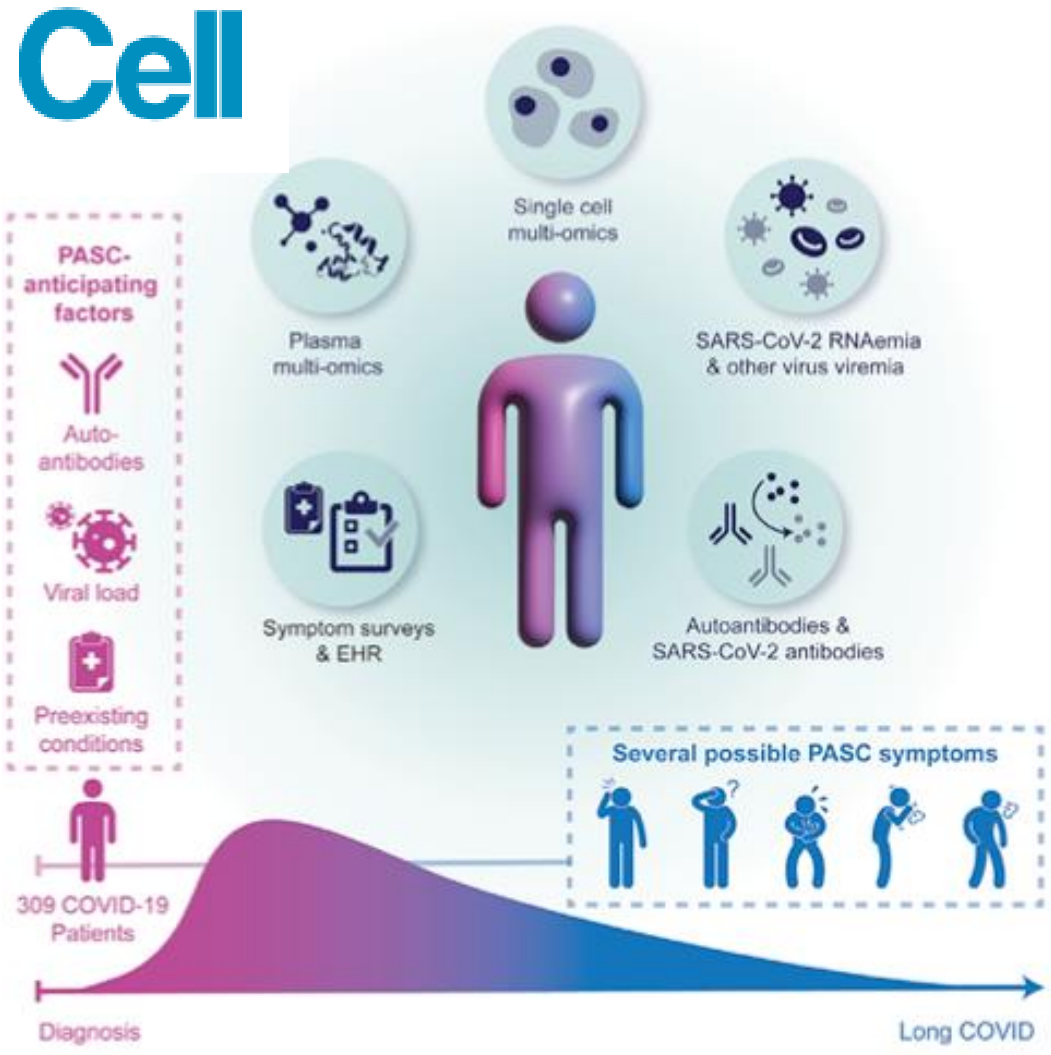
➔ **Profil activé (HLA-DR+ / PD1+) des sous-populations**
- ➔ **pDCs**
- ➔ **Lymphocytes T CD4+ et CD8+**
- ➔ **Monocytes et autres populations non lymphoïdes**

Sous-populations de lymphocytes B/T naïfs



Phetsouphanh et al., Nat Immunol 2022; 23: 210–216.

Facteurs prédisposants au COVID-long : vers une meilleure compréhension ?



1/ Auto-anticorps

➔ Anti-interferon α2, anti-nucléaires, anti-RNP, anti SSA/SSB ...

➔ Présents à la phase aiguë; probablement pré-existants (IgG switchés)

➔ Patients ayant une prédisposition dysimmunitaire

2/ Virémie SARS-CoV-2 initiale

➔ Réponse immunitaire initiale insuffisante

➔ Responsable clairance virale incomplète ou inflammation chronique ?

3/ Réactivation virale (EBV++ / CMV) à la phase aiguë

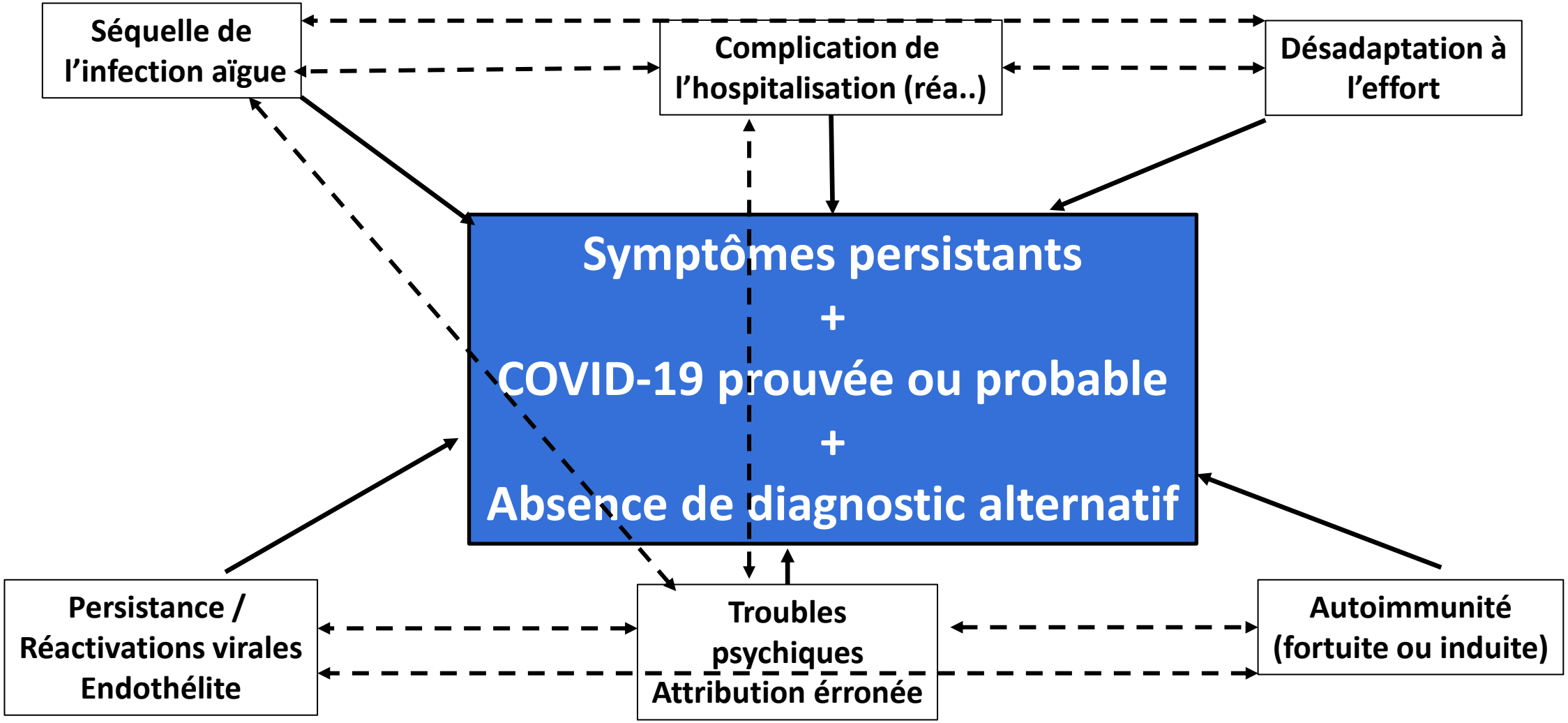
➔ Associés aux symptômes neurologiques persistants

➔ EBV récemment impliqué dans la survenue de sclérose en plaque

4/ Présence de comorbidité préalable (diabète de type 2)

Su et al., Cell, 2022; 185: 881–895

D'où provient l'hétérogénéité du COVID-long ?

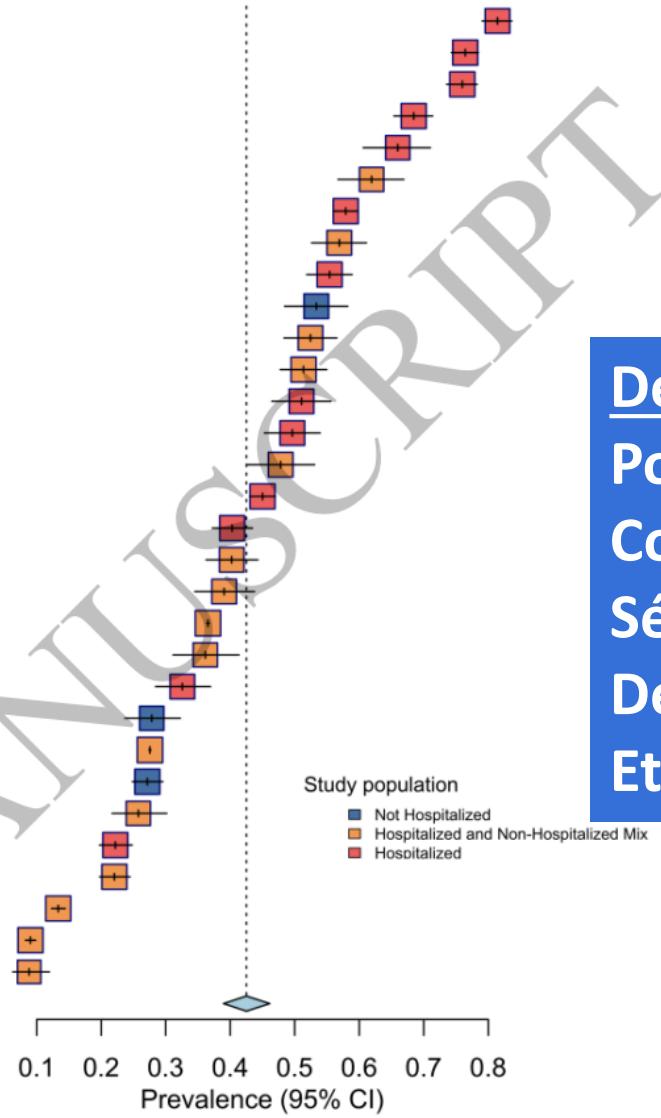


Définition OMS du "Post COVID-19 condition"; 6 octobre 2021

Épidémiologie du COVID-long

Studies	Prevalence (95% CI)
Fernández-de-Las-Peñas et al Spain	0.81 [0.79; 0.84]
Huang et al China	0.76 [0.74; 0.78]
Wong-Chew et al Mexico	0.76 [0.74; 0.78]
Ghosn et al France	0.68 [0.65; 0.71]
Areekal et al India	0.66 [0.61; 0.71]
Lemhofer et al Germany	0.62 [0.57; 0.67]
Munblit et al Russia	0.58 [0.56; 0.60]
Maestre-Muñiz et al Spain	0.57 [0.53; 0.61]
Shang et al China	0.55 [0.52; 0.59]
Desgranges et al Switzerland	0.53 [0.48; 0.58]
Hirschtick et al USA	0.52 [0.48; 0.57]
Venturelli et al Italy	0.51 [0.48; 0.55]
Morin et al France	0.51 [0.46; 0.56]
Xiong et al China	0.50 [0.45; 0.54]
Yomogida et al USA	0.48 [0.43; 0.53]
Zhang et al China	0.45 [0.43; 0.47]
Budhiraja et al India	0.40 [0.37; 0.43]
Peghin et al Europe	0.40 [0.36; 0.44]
Righi et al Europe	0.39 [0.35; 0.44]
Taquet et al USA+others	0.37 [0.36; 0.37]
Cirulli et al USA	0.36 [0.31; 0.41]
Chopra et al USA	0.33 [0.28; 0.37]
Augustin et al Europe	0.28 [0.24; 0.32]
Spotnitz et al USA	0.28 [0.27; 0.28]
Huang et al California	0.27 [0.25; 0.30]
Menges et al Switzerland	0.26 [0.22; 0.30]
Evans et al UK	0.22 [0.20; 0.25]
Naik et al India	0.22 [0.20; 0.24]
Sudre et al UK/SE/US	0.13 [0.12; 0.14]
Perlis et al USA	0.09 [0.08; 0.10]
Lampl et al Germany	0.09 [0.06; 0.12]
Total	0.43 [0.39; 0.46]

Heterogeneity: χ^2_{30} = 13875.94 (P < .001), I^2 = 100%



Dépend de :

Population étudiée

Comorbidités

Sévérité COVID initiale

Définition du COVID-long

Et .. Période d'étude

ED MANUSCRIPT

Chen et al., J. of Inf. Dis.; 2022 ahead of print

Épidémiologie du COVID-long en population

- **Études initiales estimaient entre 30-80%[1] de symptômes persistants à 3 mois**

Royaume unis : population 63 millions

- **<u>Fin juillet 2022:</u> 2 millions (3%)[2] rapportent des symptômes chroniques attribués au COVID-19**

➔ 81% depuis > 12 semaines depuis l'infection initiale rapportée

- **<u>Aout 2022</u> : >90% de la population estimée avoir été infectée[3]**

➔ <5% de la population ayant été exposée à SARS-CoV-2 rapporte aujourd'hui un COVID-long

Probable initiale surrestimation du risque de COVID long
Reste néanmoins un problème de santé publique !

[1]Nalbandian et al., Nat. Med. 27, 601–615 (2021)
[2]Office of National statistics ons.gov.uk
[3]http://healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/COVID/2022/95_briefing_United_Kingdom_8.pdf

L'incidence du COVID-long est-elle stable dans le temps ?

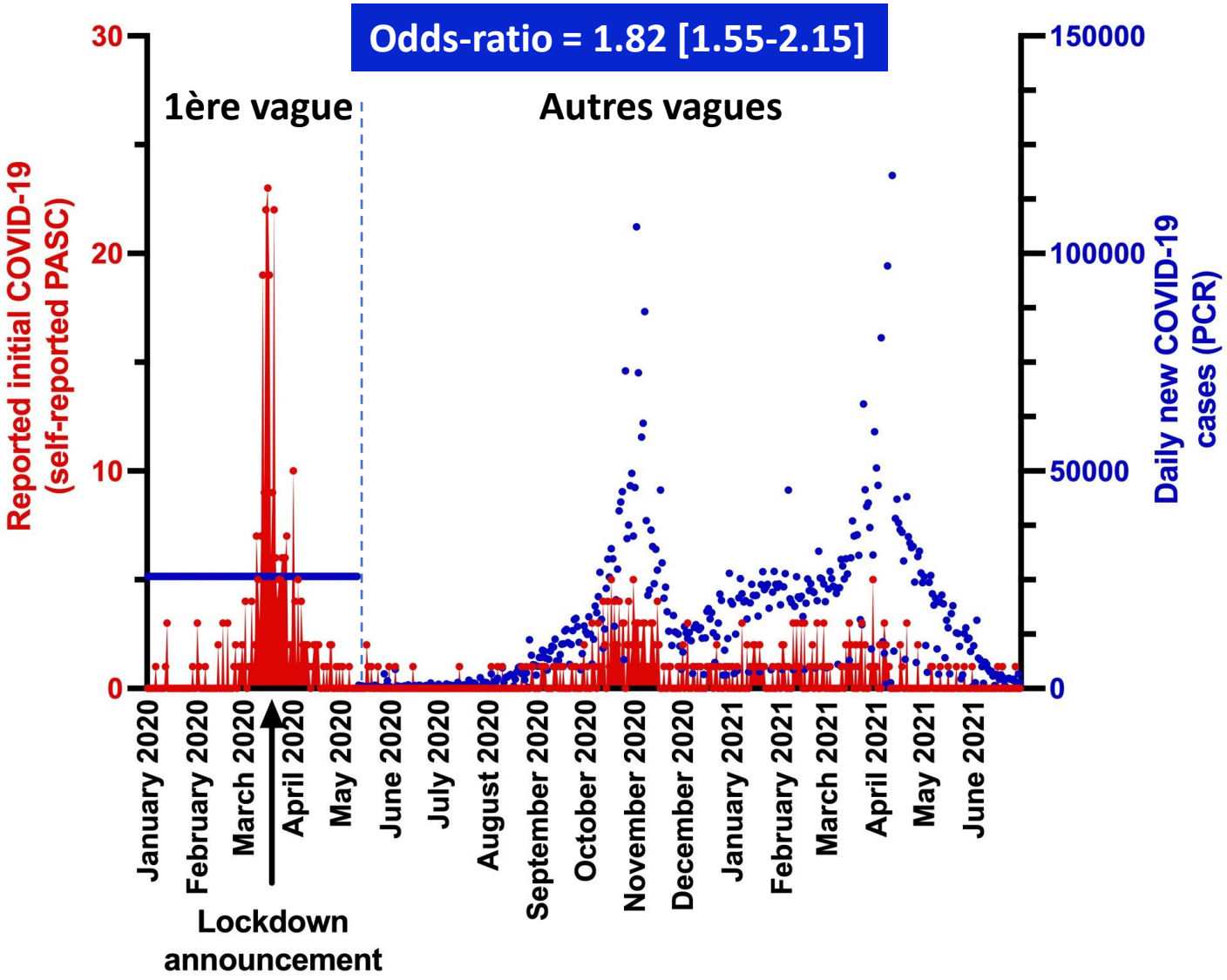
567 individus
s'identifiant « COVID-long »
Contacté via
réseaux sociaux (Aout 2021)

Date de l'infection initiale

Prévalence COVID-19
1ère vague
modélisée
Institut Pasteur

Diagnostiquée par PCR
après mai 2020

Incidence du COVID-19



Salje H., Science 2020 Jul 10;369(6500):208-211

Scherlinger et al., Inf. Dis. & Ther. 2022 online first

Que retenir ?

- ➔ 2-10% des infectés COVID-19
- ➔ Grande hétérogénéité clinique et probablement physiopathologique
- ➔ Explorations fines retrouvent des anomalies
- ➔ Humilité, écoute

Discussion

Xavier Mariette

Jean Sibilia