



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

LE BROUILLARD DU COVID LONG

« Du brouillard diagnostique à l'enjeu de santé publique »

Dr Jérôme Larché – OC SANTE
Montpellier/Lyon – 25 octobre 2021

Perspective

Confronting Our Next National Health Disaster — Long-Haul Covid

Steven Phillips, M.D., M.P.H., and Michelle A. Williams, Sc.D.

Plan de la présentation

- 1) Définition(s)**
- 2) Etudes épidémiologiques/ cohortes / Facteurs de risques**
- 3) Symptomatologie clinique**
- 4) Mécanismes physiopathologiques**
- 5) Prise en charge pluridisciplinaire**
- 6) « Take-Home » messages**

Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge

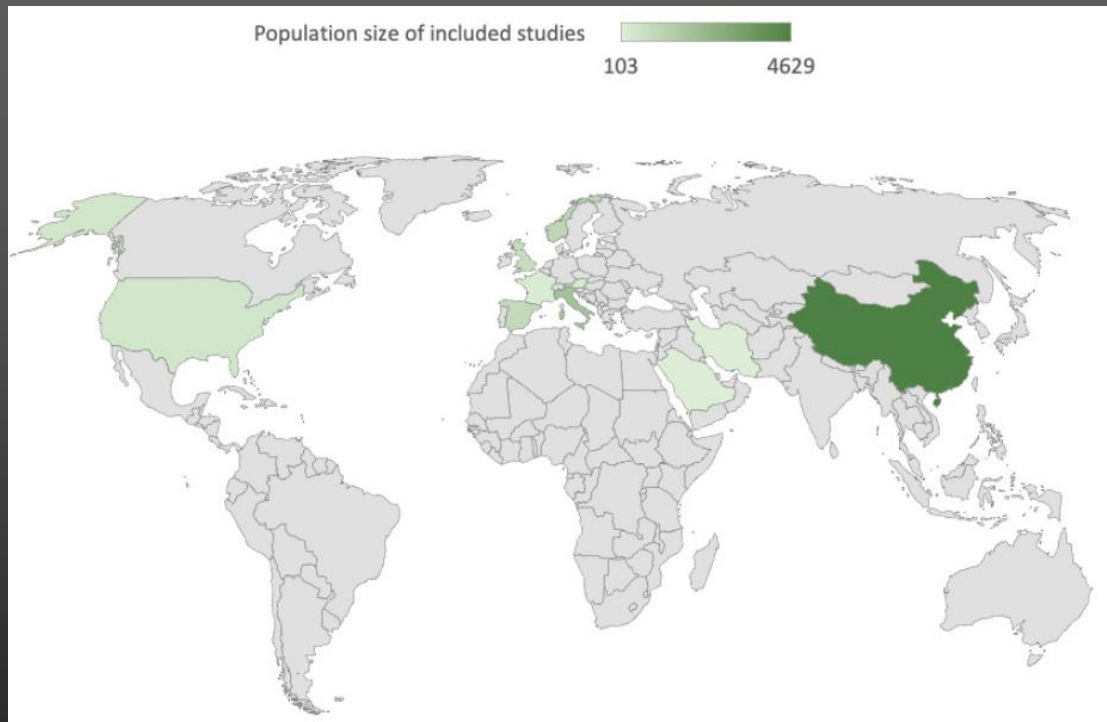
RÉPONSES RAPIDES DANS LE CADRE DE LA COVID-19 - Mis en ligne le 12 févr. 2021



Repérer les personnes avec des symptômes prolongés après un épisode initial de la Covid-19, documenté cliniquement et/ou biologiquement








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.



BMJ Global Health

Characterising long COVID: a living systematic review

Melina Michelen ^{1,2} Lakshmi Manoharan,² Natalie Elkheir ³
Vincent Cheng ⁴ Andrew Dagens,² Claire Hastie ⁵ Margaret O'Hara,⁵
Jake Suett ⁶ Dania Dahmash,² Polina Bugaeva,⁷ Ishmeala Rigby,²
Daniel Munblit,^{8,9,10} Eli Harriss,¹¹ Amanda Burls,¹ Carole Foote,¹² Janet Scott,¹³
Gail Carson ² Piero Olliaro,² Louise Sigfrid,² Charitini Stavropoulou ¹

Long covid—mechanisms, risk factors, and management

thebmj | *BMJ* 2021;374:n1648 | doi: 10.1136/bmj.n1648

Harry Crook,¹ Sanara Raza,¹ Joseph Nowell,¹ Megan Young,¹ Paul Edison^{1,2}

Risk Factors

More than 5 initial symptoms
Initial disease severity
Female sex
↑ levels of D-dimer or C-reactive protein
↓ lymphocyte count

Pre-existing comorbidity
Prior psychiatric disorder
Old age
↑ levels of interleukin-6, procalcitonin, troponin-1,
blood urea nitrogen, or neutrophil count

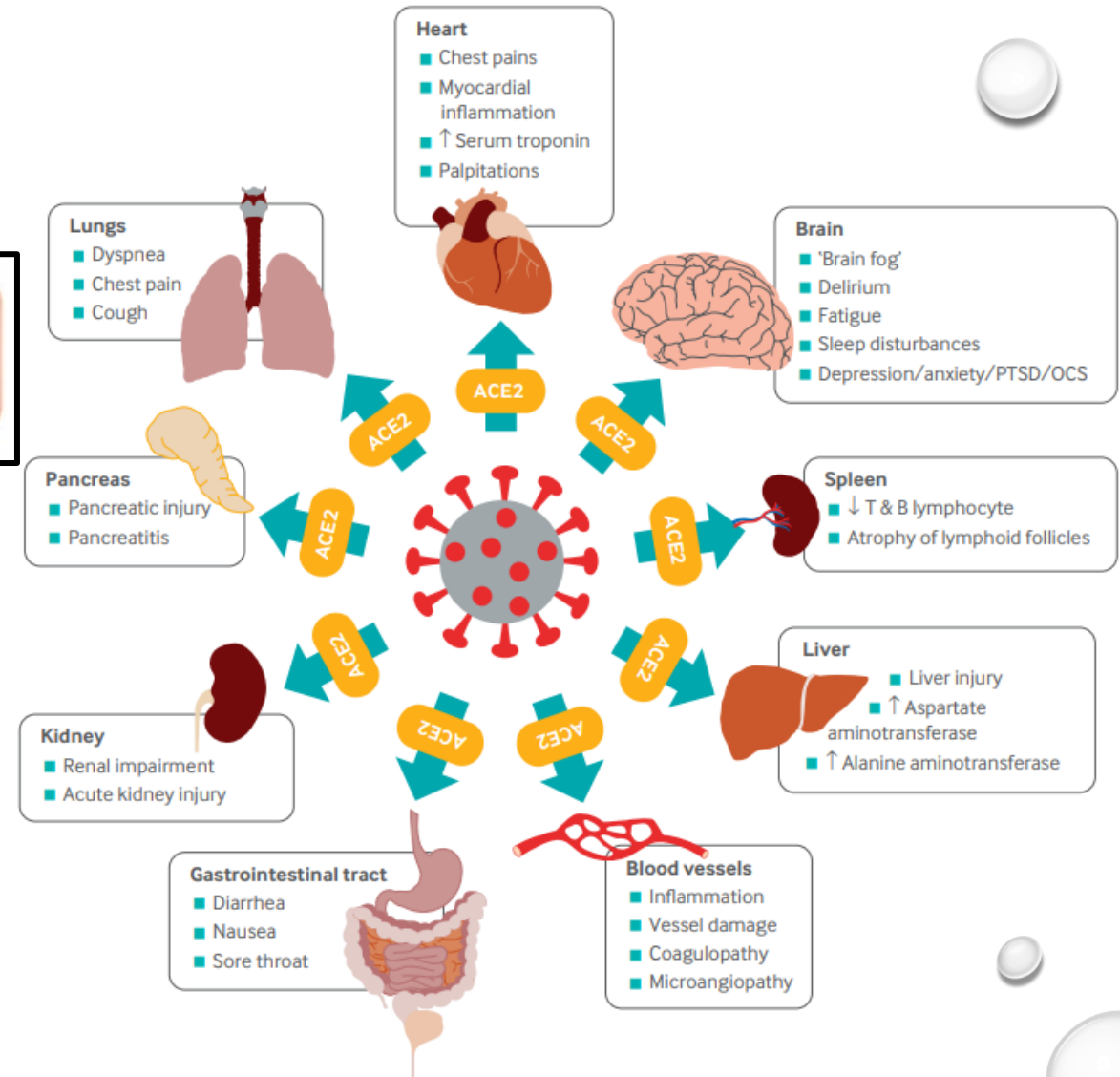
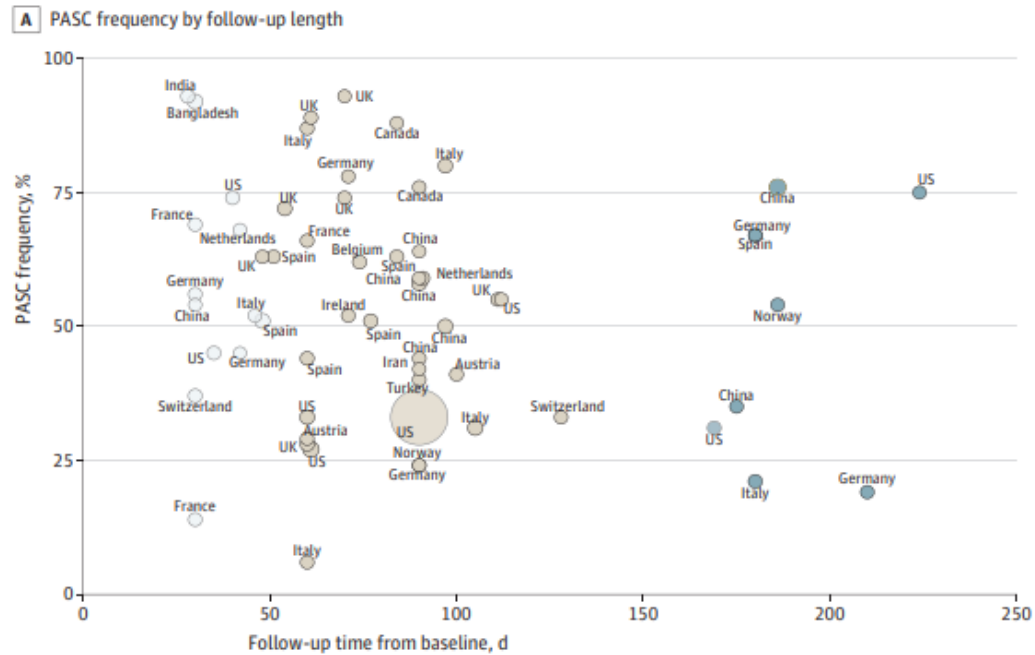


Figure 1. Studies Included Studying Postacute Sequelae of COVID-19 (PASC)

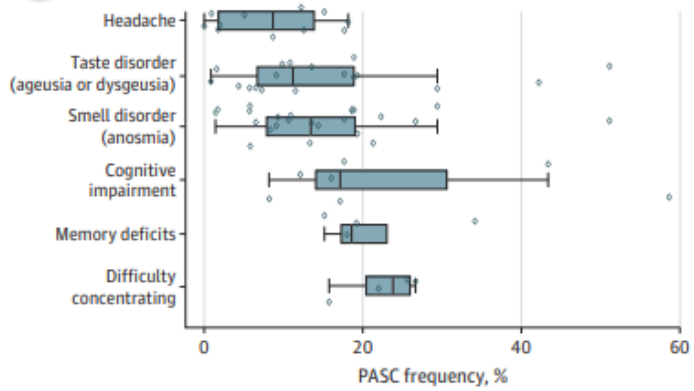


Original Investigation | Infectious Diseases

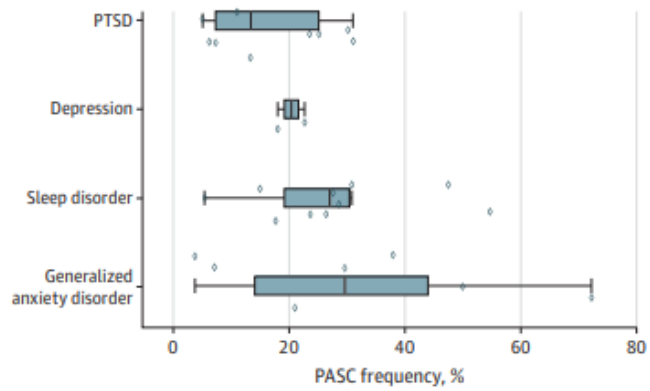
Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection A Systematic Review

Destin Groff, BA; Ashley Sun, BA; Anna E. Ssentongo, DrPH, MPH; Djibril M. Ba, PhD, MPH; Nicholas Parsons, MPhil; Govinda R. Poudel, PhD; Alain Lekoubou, MD, MSc; John S. Oh, MD; Jessica E. Ericson, MD, MPH; Paddy Ssentongo, MD, PhD, MPH; Vernon M. Chinchilli, PhD

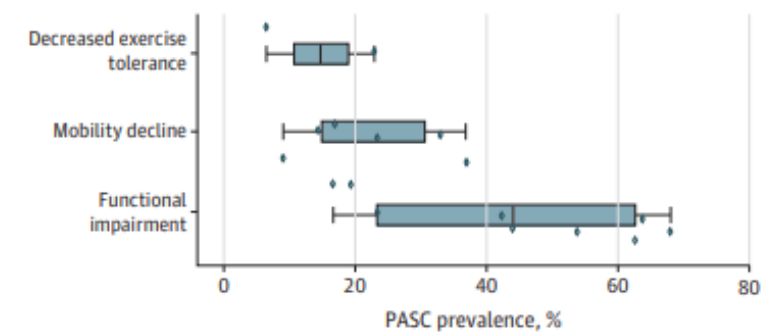
A Neurologic disorders



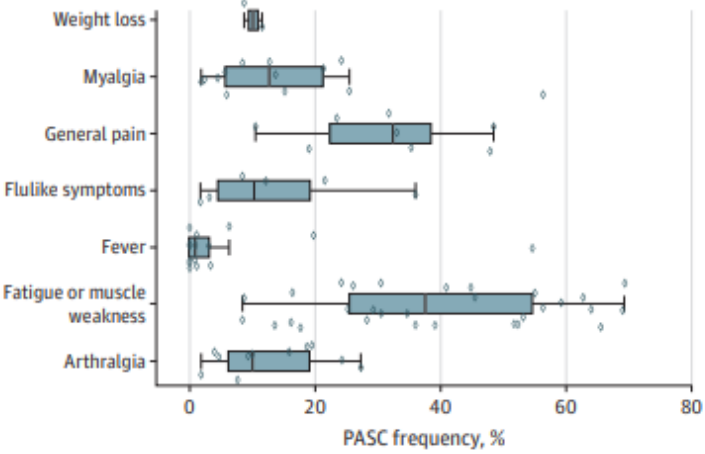
B Mental health disorders



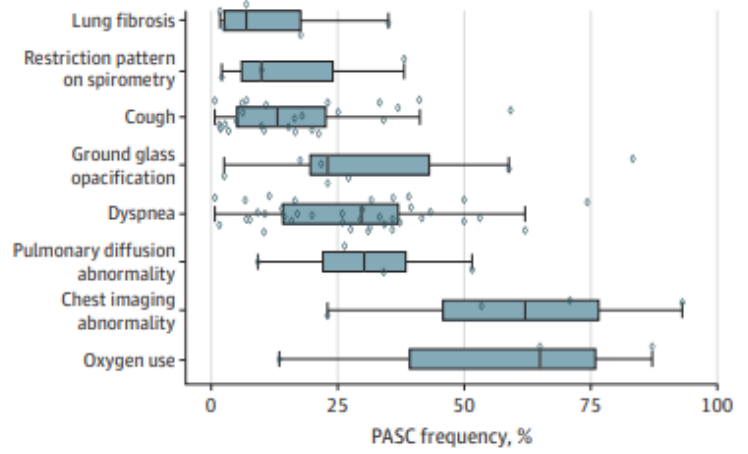
D Mobility impairment



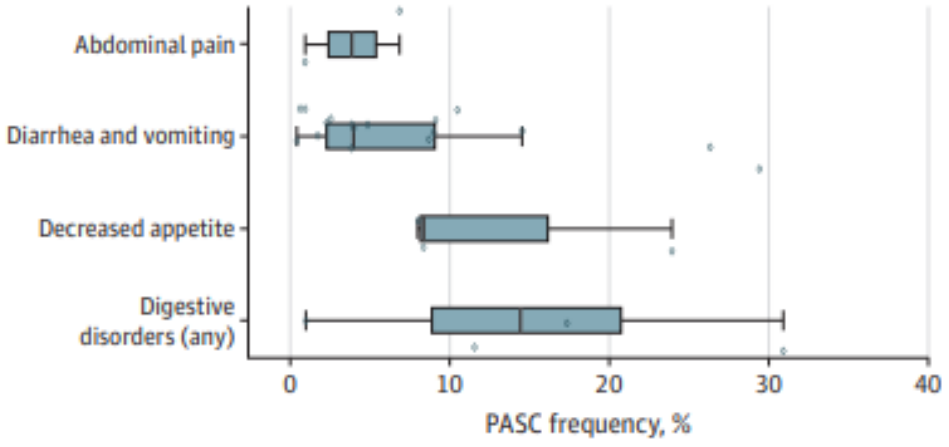
E General symptoms



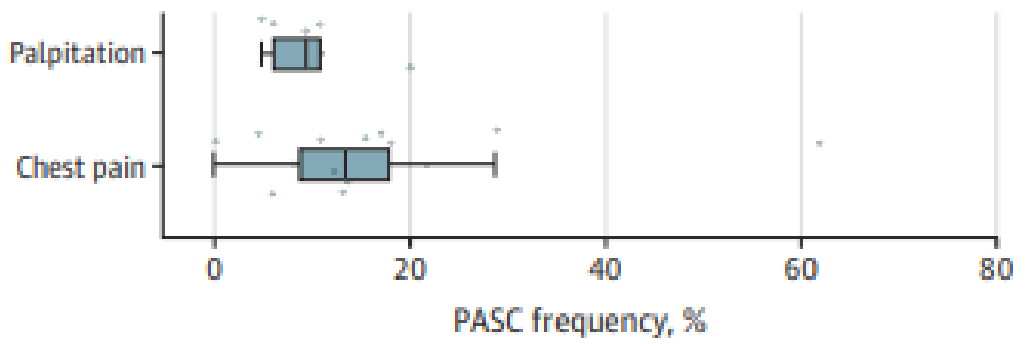
C Respiratory disorders



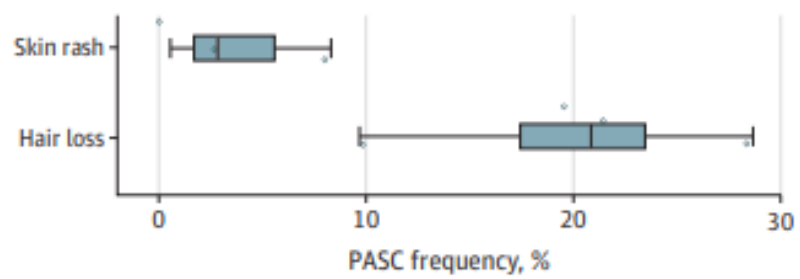
B Digestive disorders



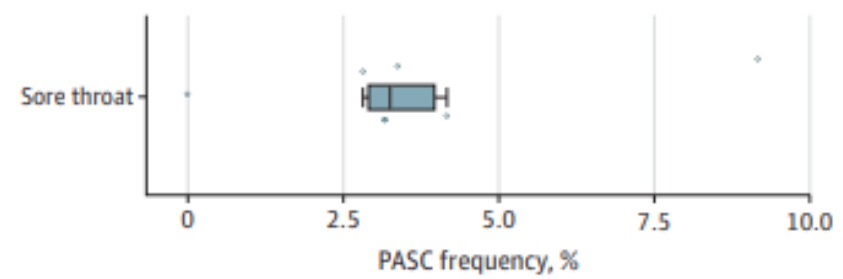
A Cardiac disorders



C Skin disorders



D ENT disorders



Complications et conséquences des formes sévères de la Covid-19

Pulmonaires

- Fibrose interstitielle
- Pneumopathie interstitielle diffuse
- Syndrome restrictif

Cardiovasculaires

- Syndrome coronaire aigu
- Insuffisance cardiaque
- Myocardite
- Péricardite
- Arythmie
- Thromboembolies veineuses

Diagnostiques, syndromes et symptômes décrits lors des symptômes prolongés

Pulmonaires

- Syndrome d'hyperventilation
- Hyperréactivité bronchique

Cardiovasculaires

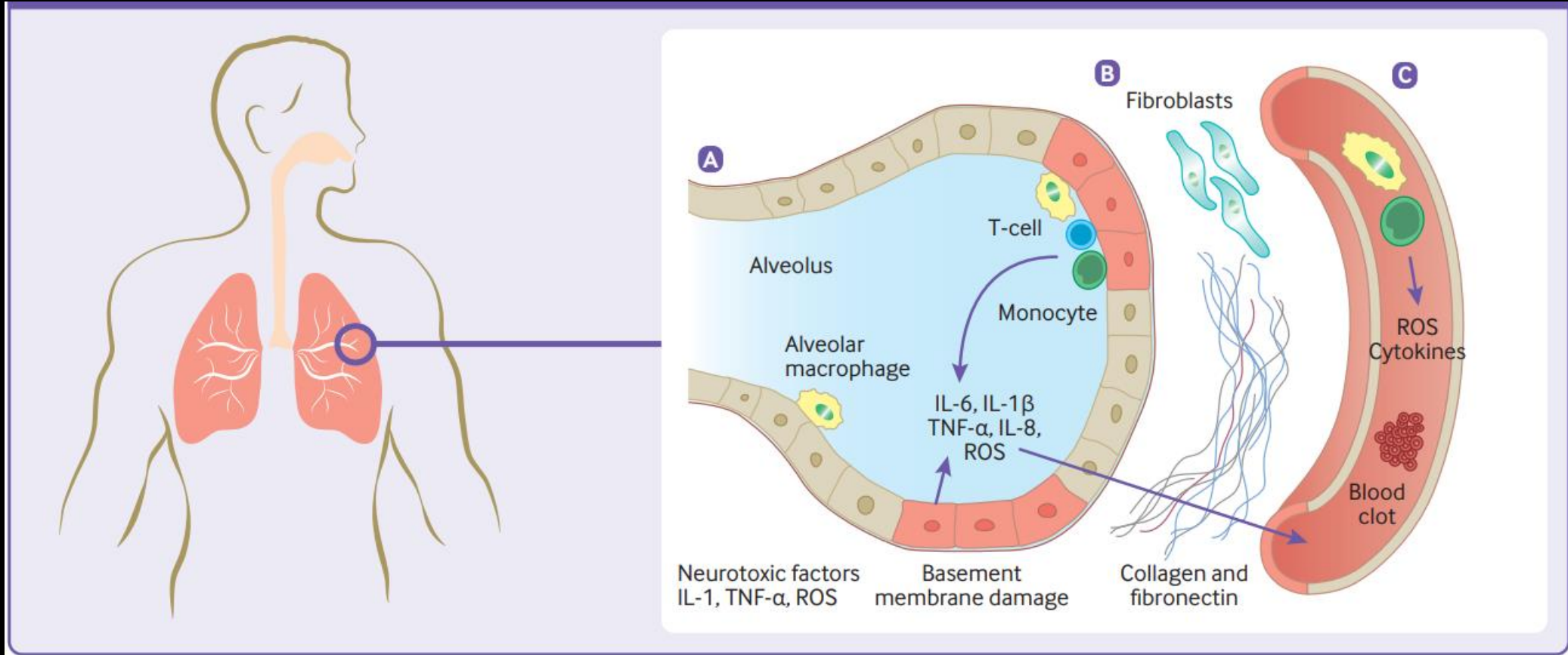
- Péricardite
- Myocardite
- Arythmie
- Thromboembolies veineuses

<p><i>Neurologiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Accident vasculaire - Encéphalopathie - Epilepsie - Myélite - Neuropathie/myopathie de réanimation - Syndrome de Guillain-Barré 	<p><i>Neurologiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles cognitifs - Douleurs neuropathiques - Troubles cérébelleux
<p><i>Santé mentale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Stress post-traumatique - Troubles anxieux - Dépression 	<p><i>Santé mentale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles anxieux - Dépression - Stress post traumatique
	<p><i>Digestifs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrite, œsophagite - Gastroparésie - Colopathie
<p><i>Dermatologiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nécrose des extrémités - Eruptions cutanées - Escarres 	<p><i>Dermatologiques/vasculaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pseudo-Engelures - Eruptions cutanées - Troubles vasomoteurs
<p><i>ORL</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trouble de la déglutition - Dysphonie - Anosmie - Dysgueusie 	<p><i>ORL</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyposmie/anosmie/dysgueusie - Phantosmie/parosmie - Acouphènes/hypoacousie/perte d'audition - Vertiges/déséquilibre
<p><i>Autres</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale chronique ou aiguë - Dysfonction hépatique - Dénutrition liée aux vomissements, diarrhée - Anorexie - Déconditionnement à l'effort - Troubles fonctionnels - Troubles dysautonomiques 	<p><i>Autres</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles dysautonomiques - Anorexie - Dénutrition ou malnutrition - Déconditionnement à l'effort - Troubles fonctionnels

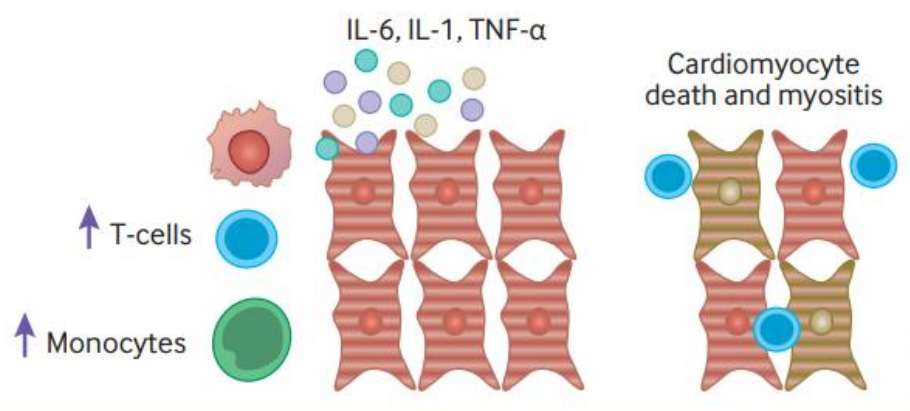
Long covid—mechanisms, risk factors, and management

thebmj | *BMJ* 2021;374:n1648 | doi: 10.1136/bmj.n1648

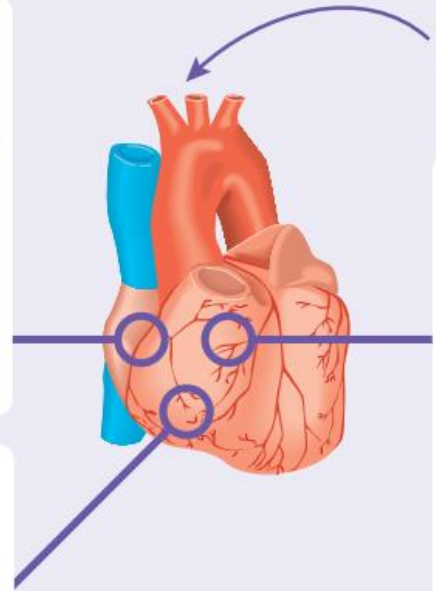
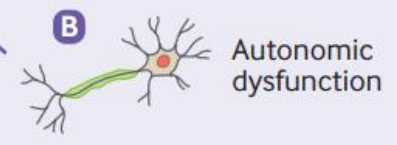
Harry Crook,¹ Sanara Raza,¹ Joseph Nowell,¹ Megan Young,¹ Paul Edison^{1,2}



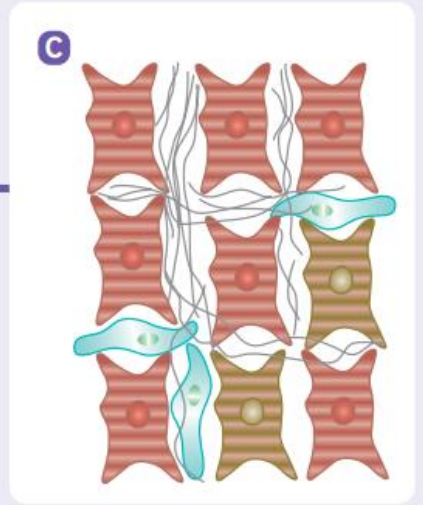
A



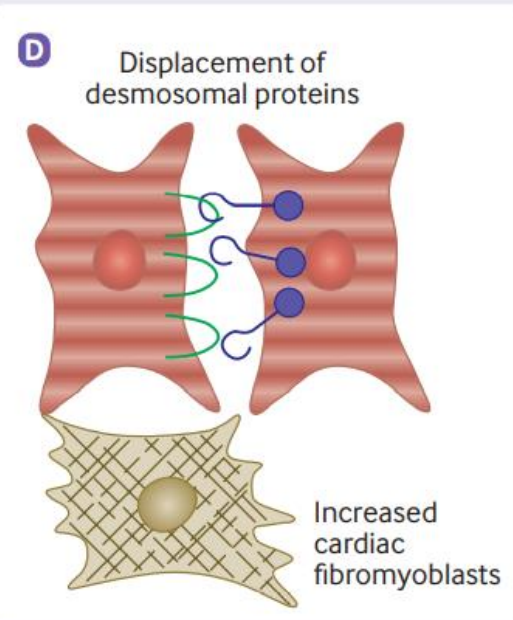
B








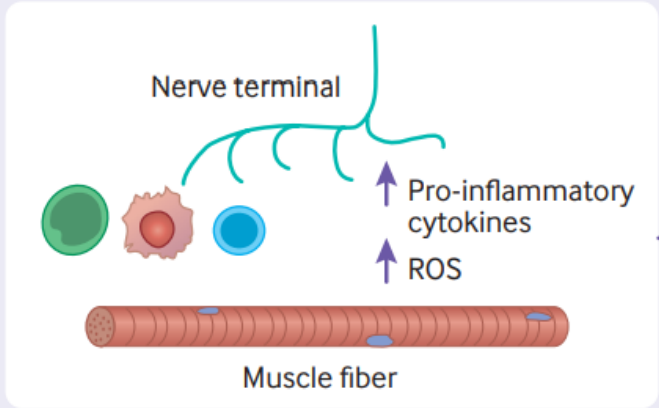
C



D

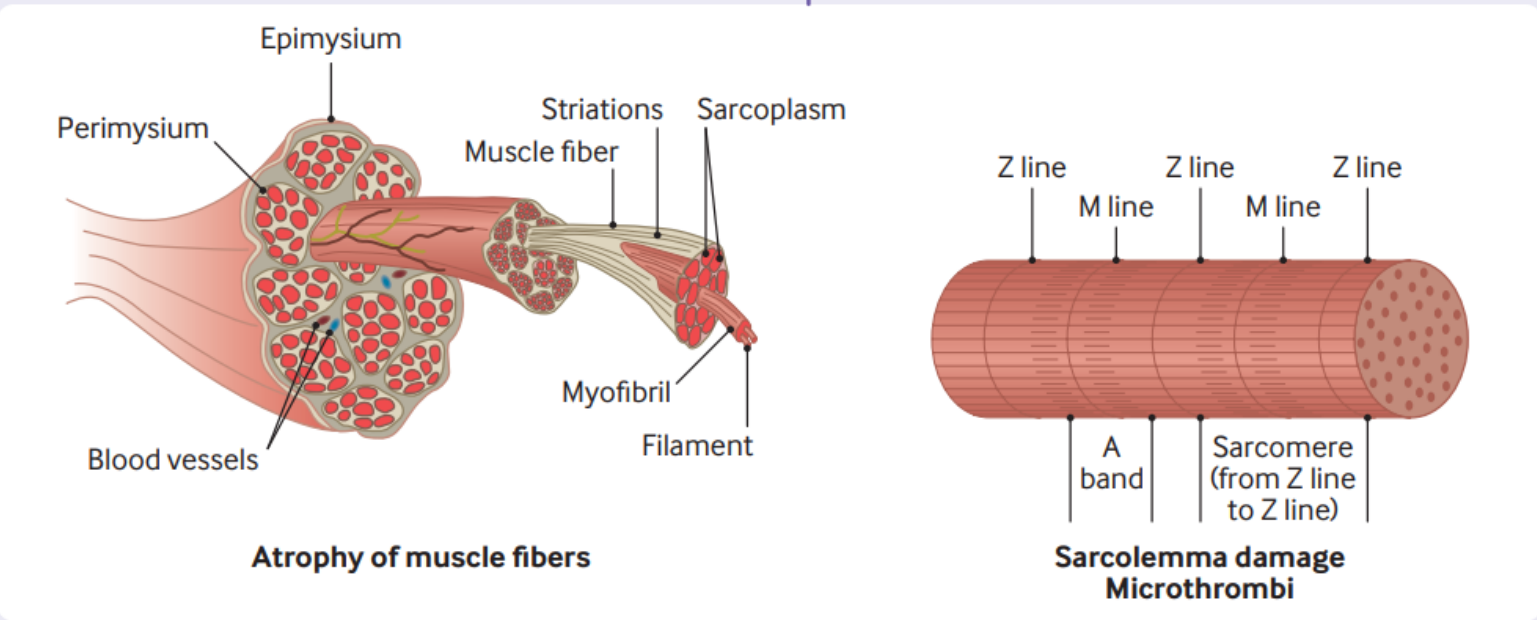
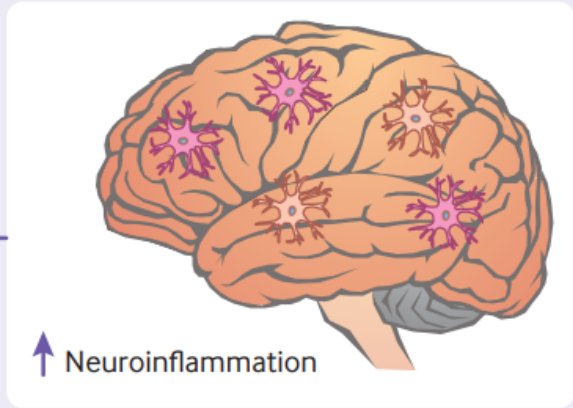


-  Live cardiomyocyte
-  Dead cardiomyocyte
-  Fibroblast/myofibroblast
-  Fibrosis
-  Pro-inflammatory cytokines



Psychological and social factors

Fatigue



Serum Metabolic Profile in Patients With Long-COVID (PASC) Syndrome: Clinical Implications

Evasio Pasini^{1*}, Giovanni Corsetti^{2**}, Claudia Romano², Tiziano M. Scarabelli³, Carol Chen-Scarabelli⁴, Louis Saravolatz⁵ and Francesco S. Dioguardi⁶

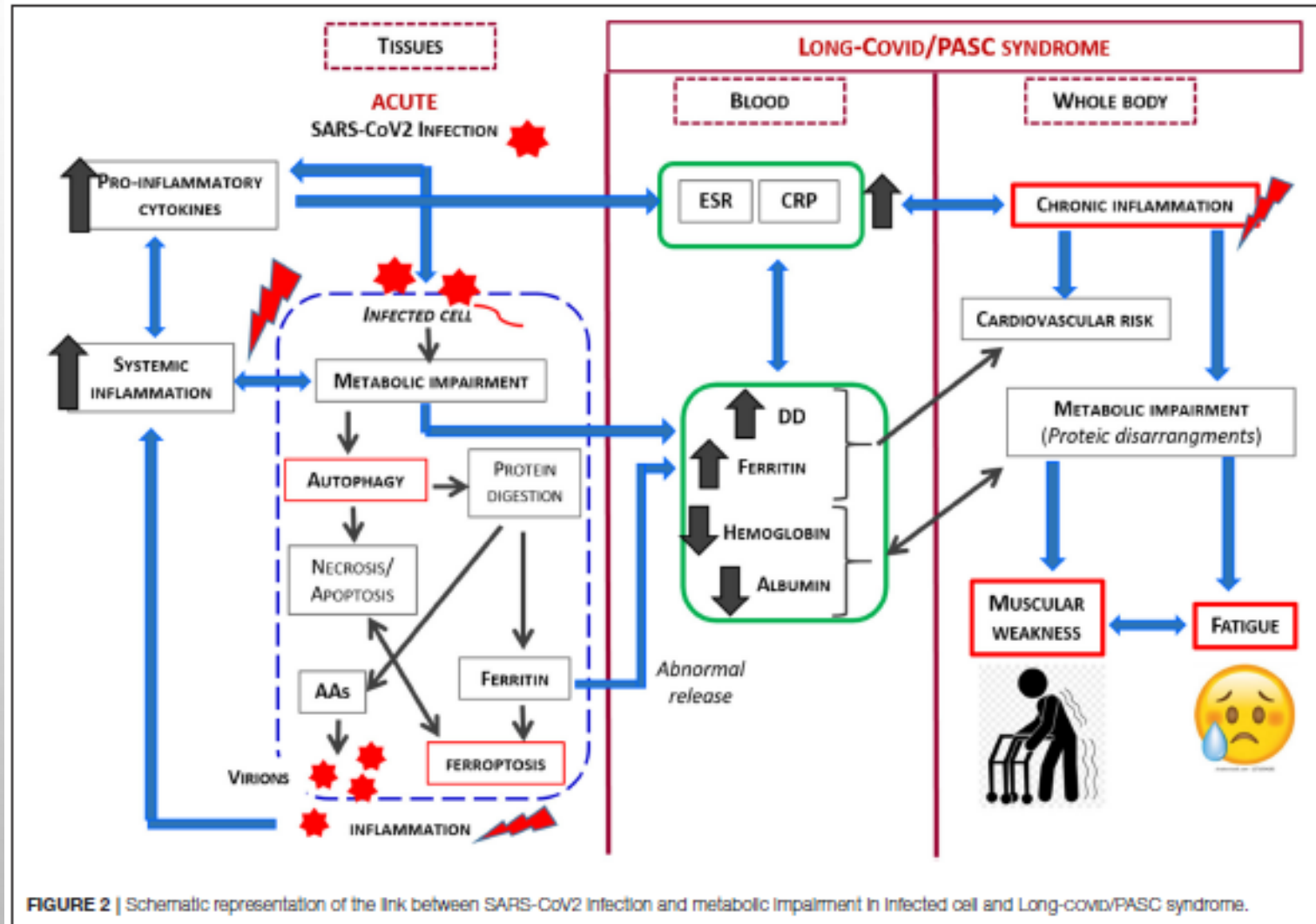


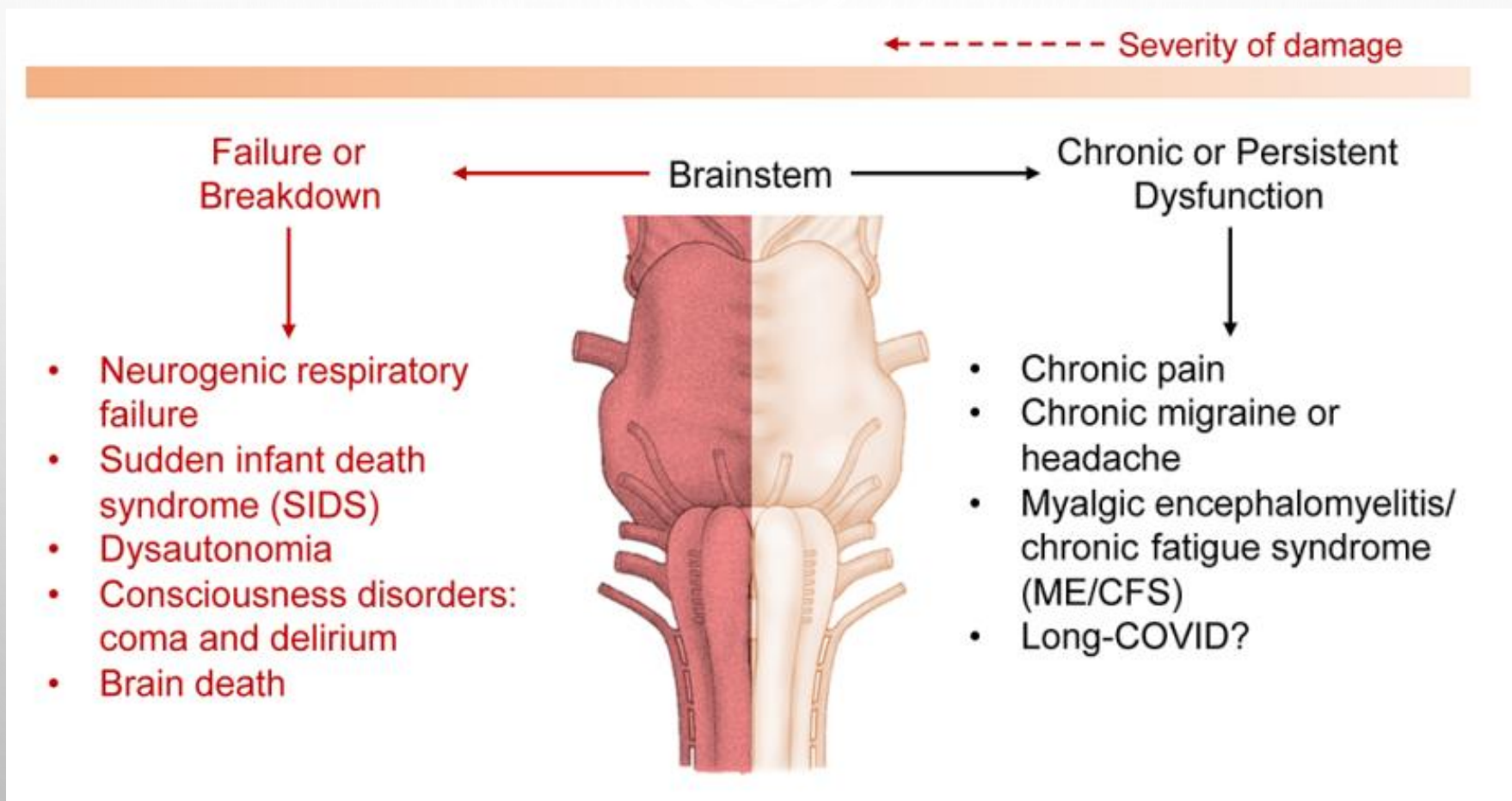
FIGURE 2 | Schematic representation of the link between SARS-CoV2 infection and metabolic impairment in infected cell and Long-covid/PASC syndrome.

Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis

Shin Jie Yong*

Cite This: *ACS Chem. Neurosci.* 2021, 12, 573–580

Read Online

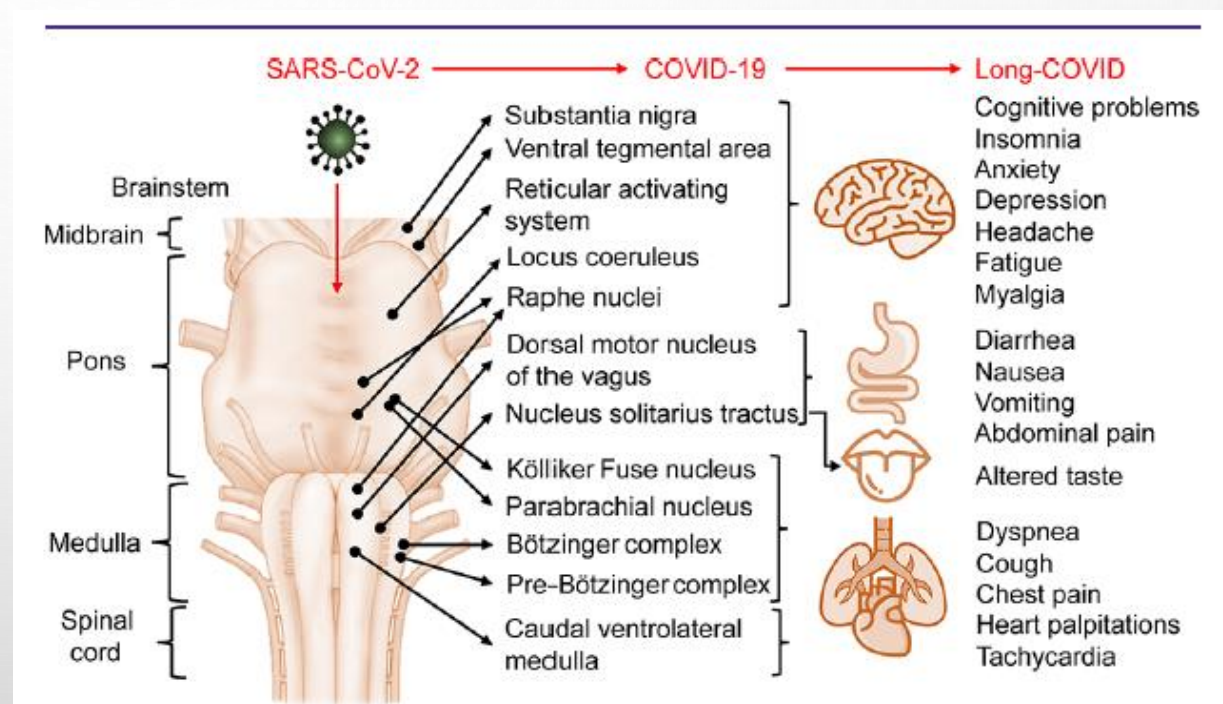
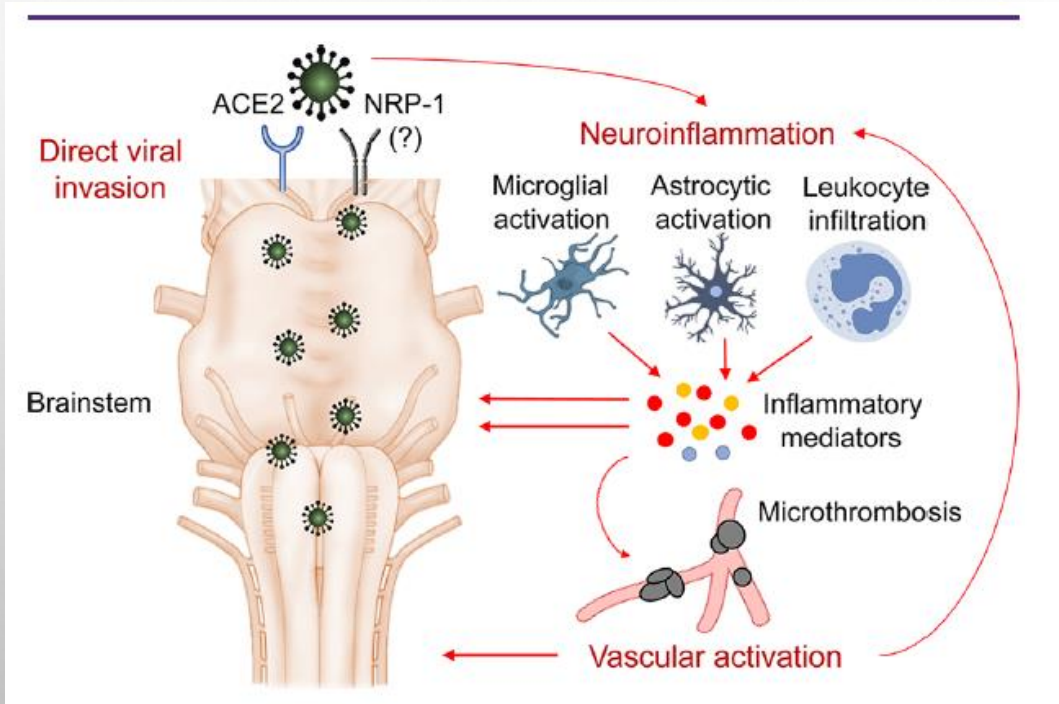


Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis

Shin Jie Yong*

Cite This: *ACS Chem. Neurosci.* 2021, 12, 573–580

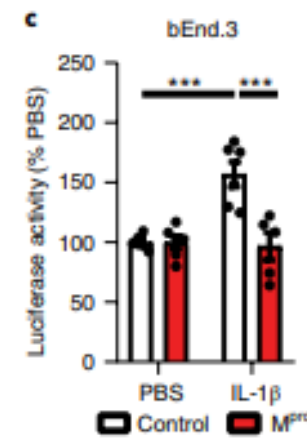
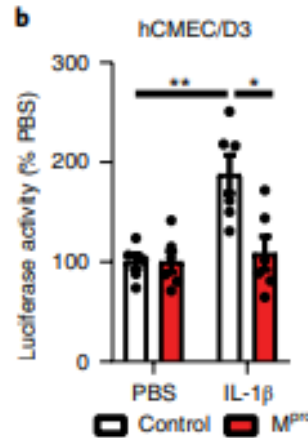
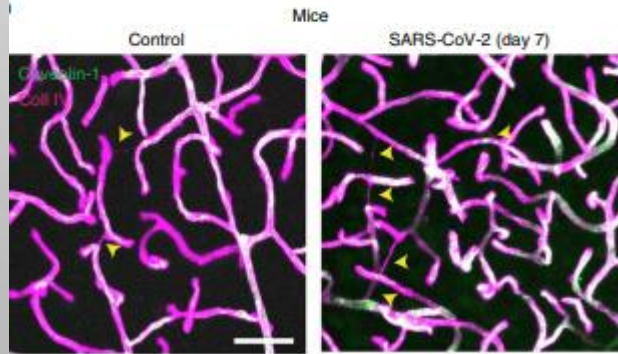
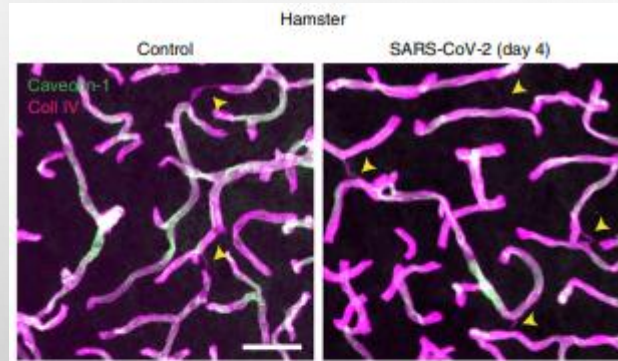
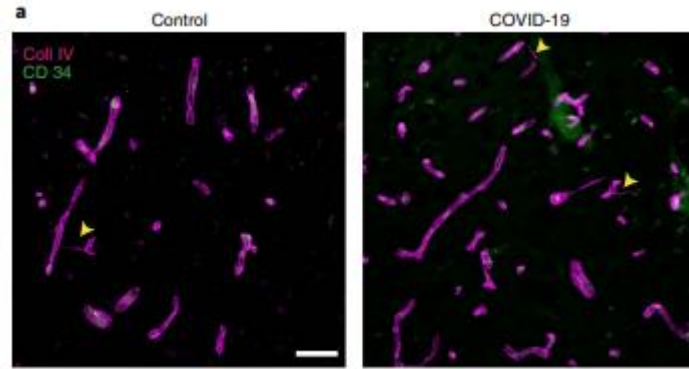
Read Online



OPEN

The SARS-CoV-2 main protease M^{pro} causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells

Jan Wenzel^{1,2,24}, Josephine Lampe^{1,2,24}, Helge Müller-Fielitz^{1,2,4}, Raphael Schuster¹, Marietta Zille^{1,2}, Kristin Müller¹, Markus Krohn^{1,2}, Jakob Körbelin³, Linlin Zhang^{4,5}, Ümit Özorhan^{1,2}, Vanessa Neve¹, Julian U. G. Wagner^{2,6}, Denisa Bojkova⁷, Mariana Shumliakivska⁶, Yun Jiang¹, Anke Fähnrich^{8,9}, Fabian Ott^{8,9}, Valentin Sencio¹⁰, Cyril Robil¹⁰, Susanne Pfefferle¹¹,



Le clivage de NEMO entraine:

- Mort cellulaire endothéliale plus importante
- Raréfaction des capillaires cérébraux
- Disruption de la BHM
- Neuroinflammation



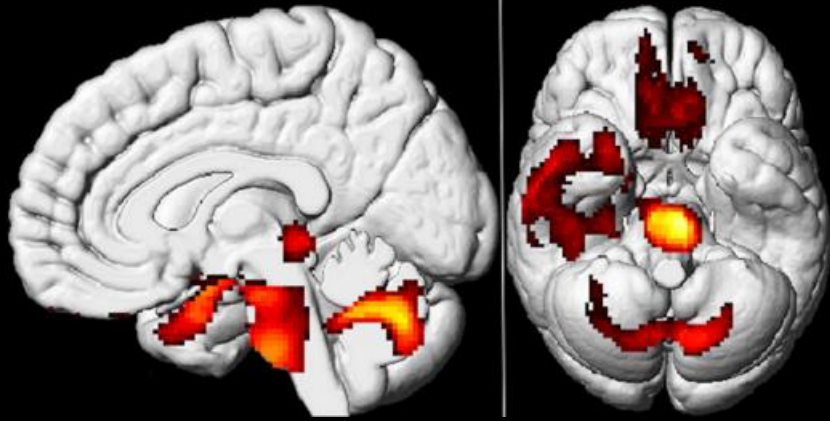
Sustrat physiopathologique
Cibles thérapeutiques potentielles

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

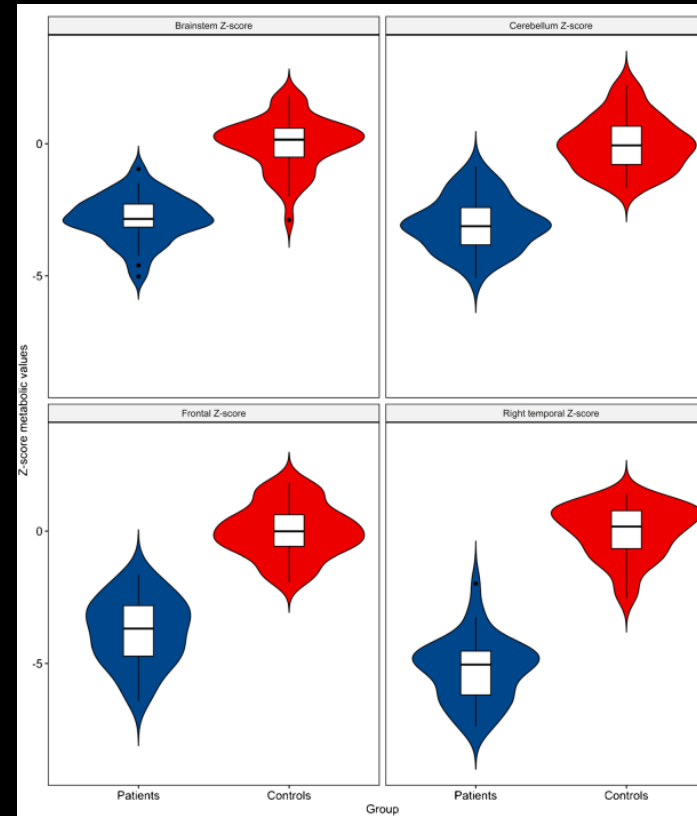
E. Guedj¹ · J. Y. Campion¹ · P. Dudouet^{2,3} · E. Kaphan⁴ · F. Bregeon^{2,3,5} · H. Tissot-Dupont² · S. Guis⁶ · F. Barthelemy¹ · P. Habert^{7,8} · M. Ceccaldi⁹ · M. Million^{2,3} · D. Raoult^{2,3} · S. Cammilleri¹ · C. Eldin^{2,10}

Received: 29 November 2020 / Accepted: 19 January 2021

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging



Un profil « Covid long » au TEP SAN cérébral?



The lower respiratory tract microbiome of critically ill patients with COVID-19

Paolo Gaibani^{1,2}, Elisa Viciani², Michele Bartoletti³, Russell E. Lewis³, Tommaso Tonetti⁴, Donatella Lombardo⁴, Marco Ranieri⁴, Pierluigi
www.nature.com/scientificreports

Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19

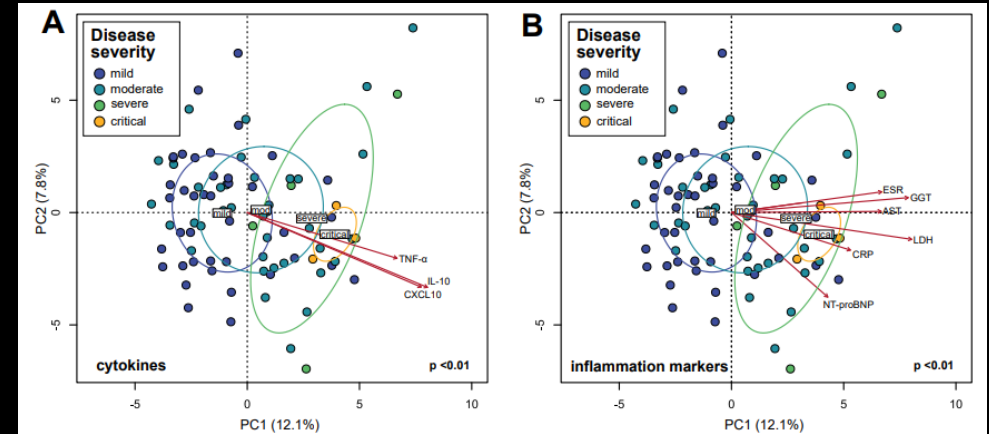
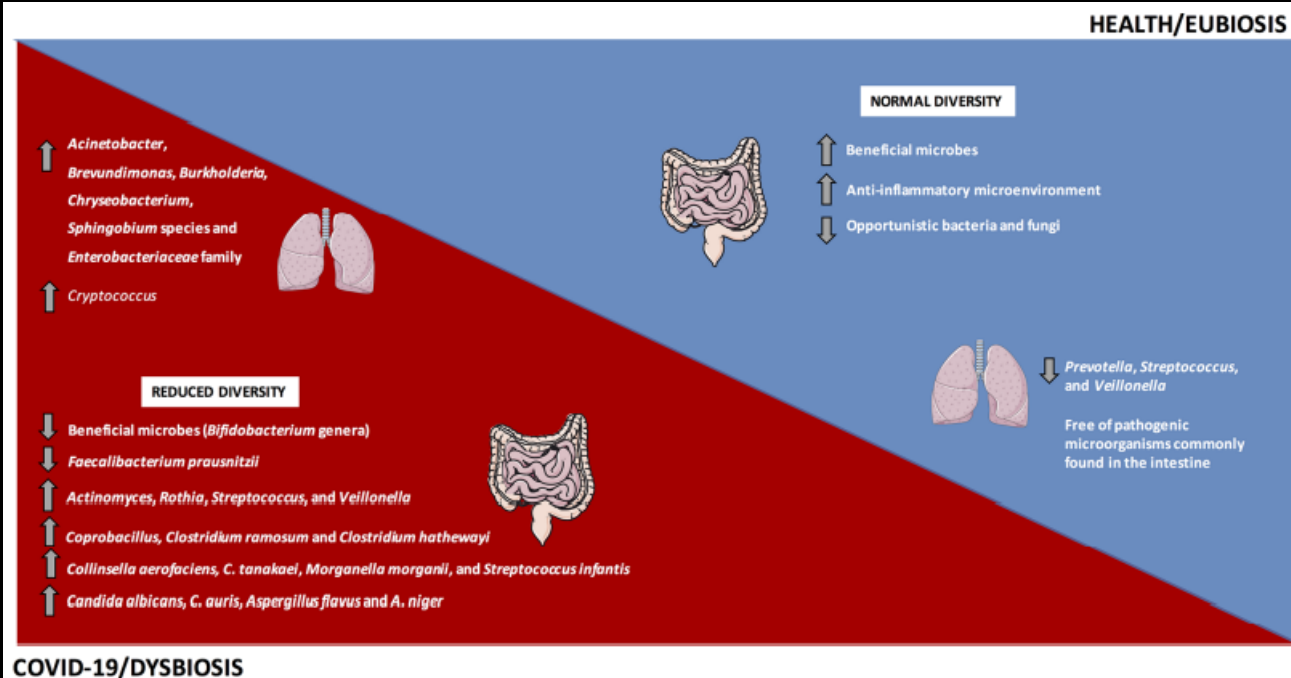
Gislane Lelis Vilela de Oliveira^{1,2}, Camilla Narjara Simão Oliveira³, Camila Figueiredo Pinzan^{3,4}, Larissa Vedovato Vilela de Salis¹ and Cristina Ribeiro de Barros Cardoso^{4*}



Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19

Yeoh YK, et al. *Gut* 2021;70:698–706.

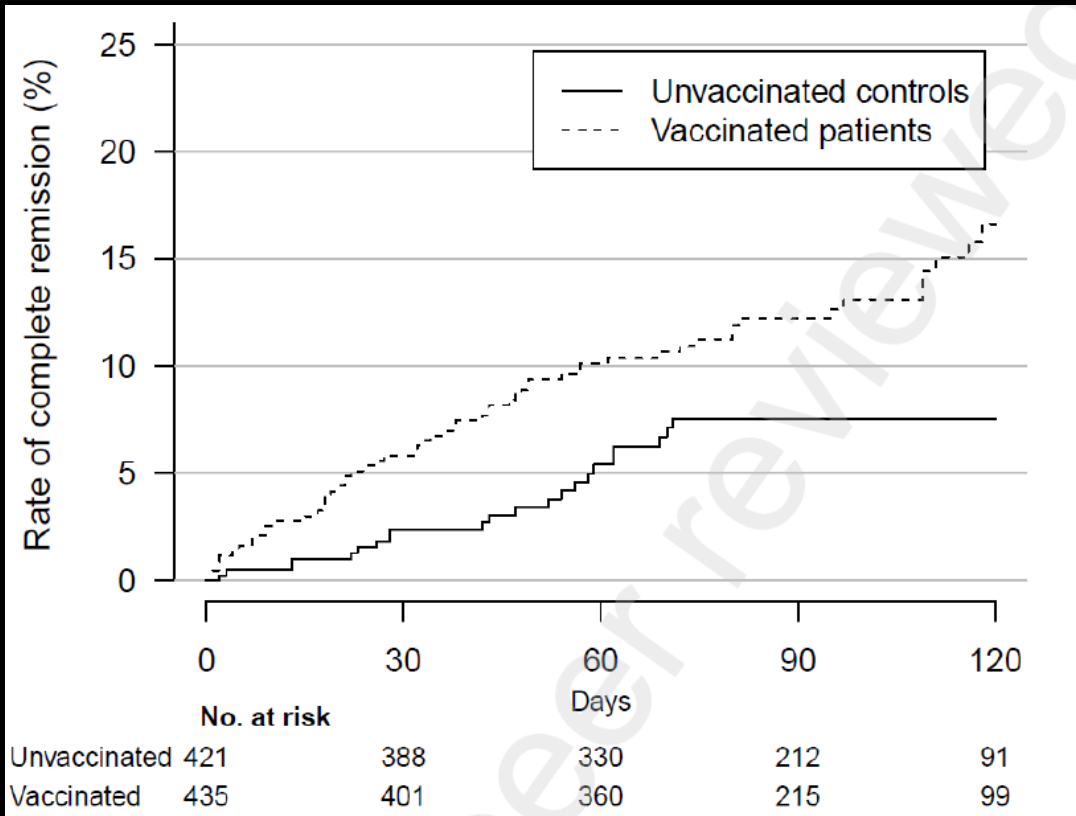
Yun Kit Yeoh^{1,2}, Tao Zuo^{2,3,4}, Grace Chung-Yan Lui^{3,5}, Fen Zhang^{2,3,4}, Qin Liu^{2,3,4}, Amy YL Li³, Arthur CK Chung^{2,3,4}, Chun Pan Cheung^{2,3,4}, Eugene YK Tso⁶



Plasma concentrations of inflammatory cytokines, chemokines and tissue damage markers are correlated with gut microbiota composition

Efficacy of COVID-19 vaccination on the symptoms of patients with long COVID: a target trial emulation using data from the ComPaRe e-cohort in France

Viet-Thi Tran^{1,2}, Elodie Perrodeau², Julia Saldanha³, Isabelle Pane², Philippe Ravaud^{1,2,4}



	Vaccinated patients (n=455)	Unvaccinated controls (n=455) ¹	Difference (95% CI) ²
Long COVID ST score at 120 days - Mean (SD)	13 (9.4)	14.8 (9.8)	MD, -1.8 (-2.5 to -1.0)
Remission rate of long COVID by 120 days ³	16.6 %	7.5 %	HR, 1.97 (1.23 to 3.15)
Long COVID IT score at 120 days - Mean (SD)	24.3 (16.7)	27.6 (16.7)	MD, -3.3 (-6.2 to -0.5)
Proportion of patients with a long COVID IT score > PASS at 120 days	38.9 %	46.4 %	RD, -7.5 (-14.4 to 0.5)

Rapid Design and Implementation of Post-COVID-19 Clinics

[Check for updates](#)

Lekshmi Santhosh, MD, MAEd; Brian Block, MD; Soo Yeon Kim, MD; Sarath Raju, MD, MPH; Rupal J. Shah, MD; Neeta Thakur, MD, MPH; Emily Pfeil Brigham, MD, MHS; and Ann Marie Parker, MD, PhD

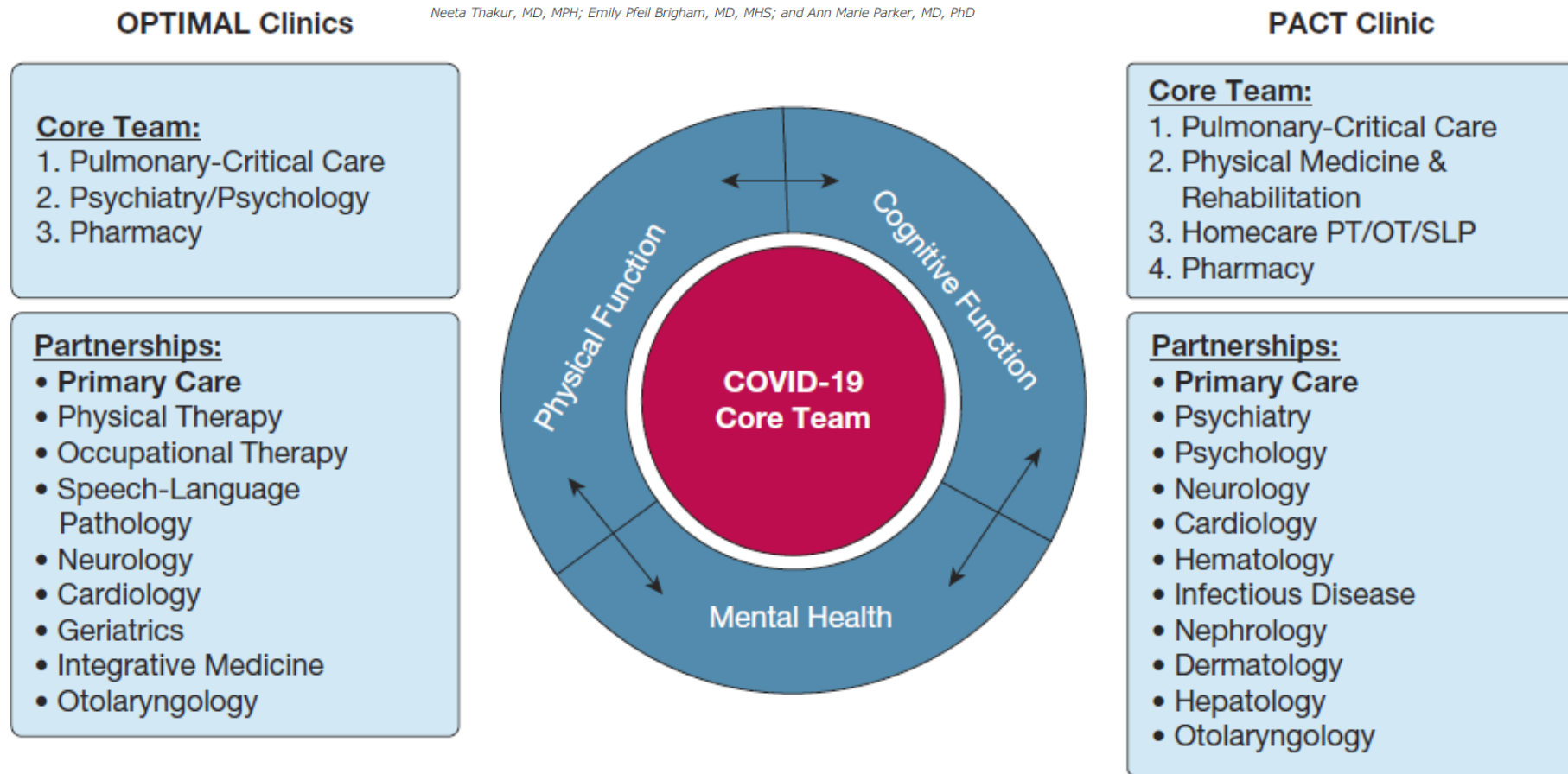


Figure 1 – Organizational structure of PACT and OPTIMAL post-COVID-19 clinics. OPTIMAL = pOst-covid-19/PosT-Icu MultidisciplinAry cLinic; PACT = postacute COVID-19 team; PT/OT/SLP = Physical Therapy/Occupational Therapy/Speech and Language Pathology.

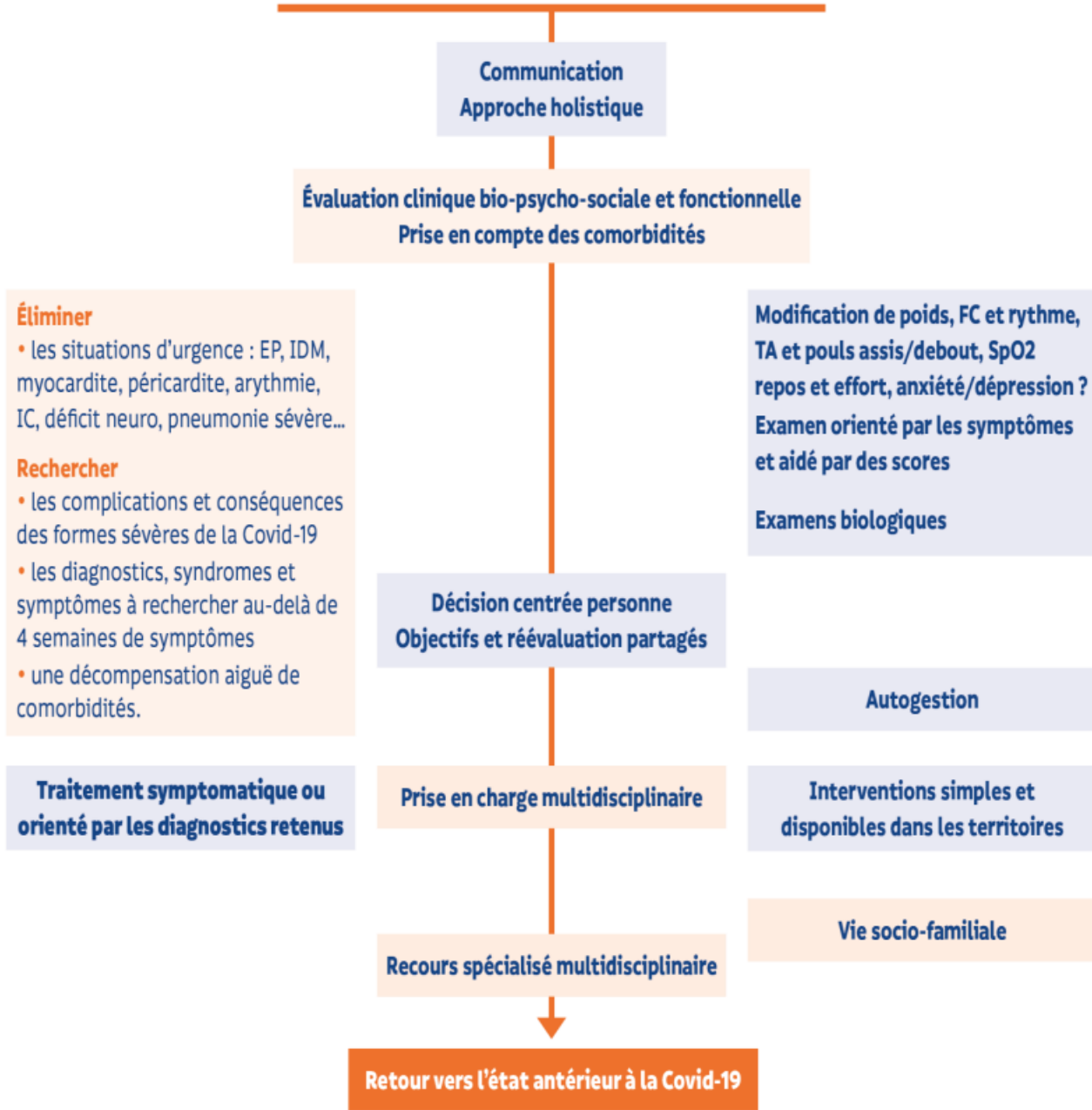


FICHE

Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge

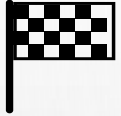
Validée par le Collège le 10 février 2021

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



Covid long - Parcours de soins et de suivi adapté

La clinique Clémentville (OC SANTE) permet la **formalisation d'un parcours de soins structuré, fluide**, bénéficiant **si besoin** de la **télé-médecine** (télé-expertise synchrone / asynchrone avec la plateforme CONEX SANTE et téléconsultation avec CONEX SANTE ou ROFIM) et des **réseaux de soins existants** (médecine interne, cardiologie, pneumologie, neurologie, radiologie, médecine nucléaire, psychologue, psychiatrie, diététicienne, rééducation cardiorespiratoire...).



Step 1

Prise de rendez-vous
Via Télé-expertise
Via Doctolib avec les
Dr Larché ou Dr Astaing



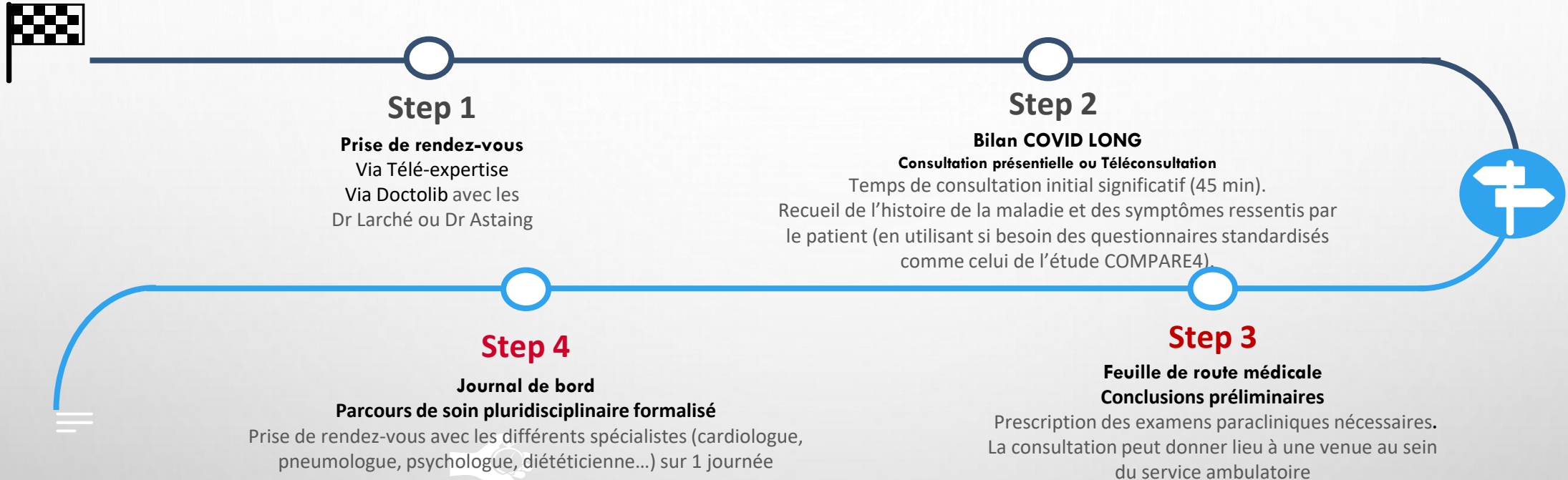
Step 2

Bilan COVID LONG
Consultation présentielle ou Téléconsultation
Temps de consultation initial significatif (45 min).
Recueil de l'histoire de la maladie et des symptômes ressentis par le patient (en utilisant si besoin des questionnaires standardisés comme celui de l'étude COMPARE4).



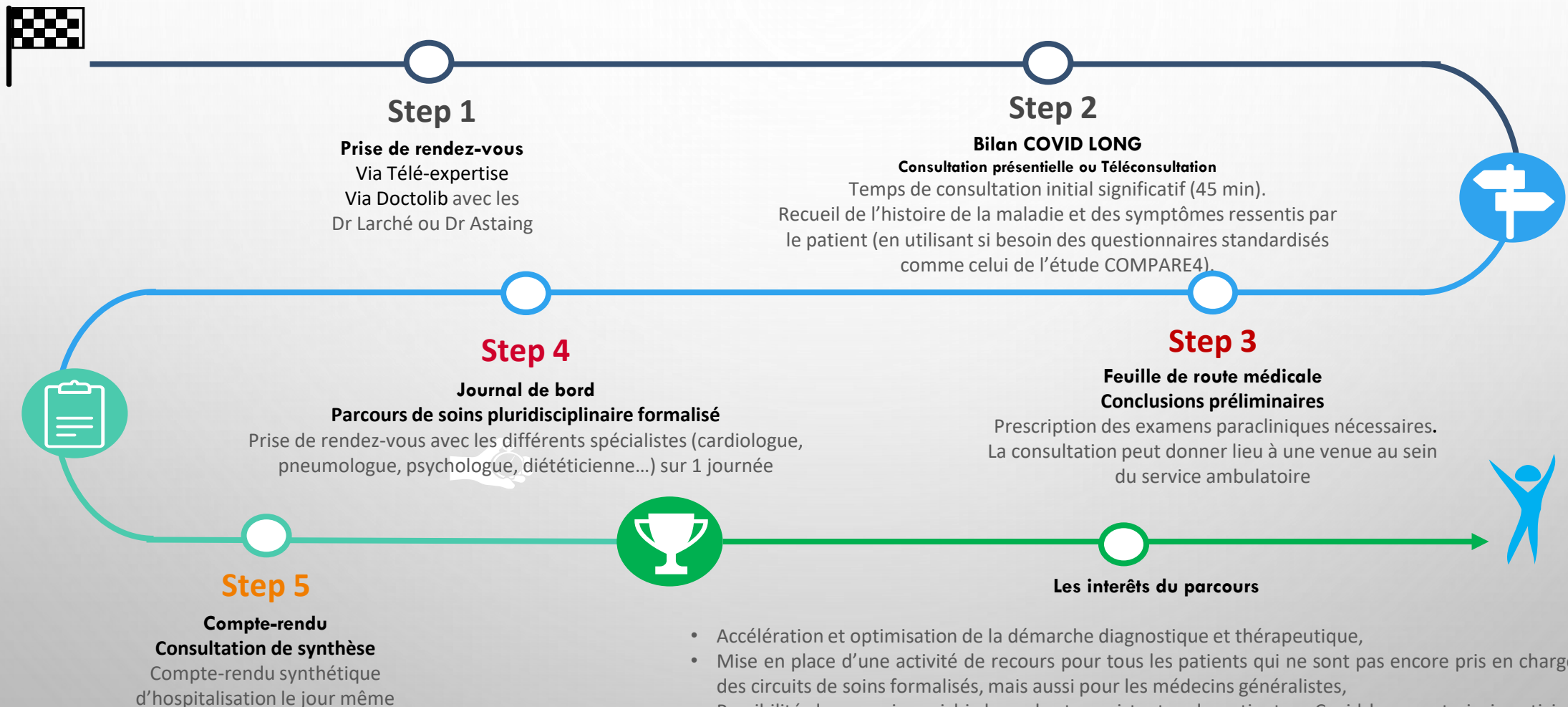
Covid long - Parcours de soins et de suivi adapté

La clinique Clémentville (OC SANTE) permet la **formalisation d'un parcours de soins structuré, fluide**, bénéficiant **si besoin** de la **télé médecine** (télé-expertise synchrone / asynchrone avec la plateforme CONEX SANTE et téléconsultation avec CONEX SANTE ou ROFIM) et des **réseaux de soins existants** (médecine interne, cardiologie, pneumologie, neurologie, radiologie, médecine nucléaire, psychologue, psychiatrie, diététicienne, rééducation cardiorespiratoire...).



Covid long - Parcours de soins et de suivi adapté

La clinique Clémentville (OC SANTE) permet la **formalisation d'un parcours de soins structuré, fluide**, bénéficiant **si besoin** de la **télé médecine** (télé-expertise synchrone / asynchrone avec la plateforme CONEX SANTE et téléconsultation avec CONEX SANTE ou ROFIM) et des **réseaux de soins existants** (médecine interne, cardiologie, pneumologie, neurologie, radiologie, médecine nucléaire, psychologue, psychiatrie, diététicienne, rééducation cardiorespiratoire...).



« TAKE-HOME » MESSAGES

- **Prévention du Covid (vaccination, gestes barrières)**

« TAKE-HOME » MESSAGES

- Prévention du Covid (vaccination, gestes barrières)
- **Clarification et financement d'un agenda de recherche (national/européen/international)**

« TAKE-HOME » MESSAGES

- Prévention du Covid (vaccination, gestes barrières)
- Clarification et financement d'un agenda de recherche (national/européen/international)
- **Expérience clinique sur les syndromes post-infectieux**

« TAKE-HOME » MESSAGES

- Prévention du Covid (vaccination, gestes barrières)
- Clarification et financement d'un agenda de recherche (national/européen/international)
- Expérience clinique sur les syndromes post-infectieux
- **Modèle de prise en charge pluridisciplinaire / intégrative centrée sur le patient**

« TAKE-HOME » MESSAGES

- Prévention du Covid (vaccination, gestes barrières)
- Clarification et financement d'un agenda de recherche (national/européen/international)
- Expérience clinique sur les syndromes post-infectieux
- Modèle de prise en charge pluridisciplinaire / intégrative centrée sur le patient
- **Implication des soignants et médecins sur cette « nouvelle maladie » dans la maladie Covid**

« TAKE-HOME » MESSAGES

- Prévention du Covid (vaccination, gestes barrières)
- Clarification et financement d'un agenda de recherche (national/européen/international)
- Expérience clinique sur les syndromes post-infectieux
- Modèle de prise en charge pluridisciplinaire / intégrative centrée sur le patient
- Implication des soignants et médecins sur cette « nouvelle maladie » dans la maladie Covid
- **Implication active des patients**

« TAKE-HOME » MESSAGES

- Prévention du Covid (vaccination, gestes barrières)
- Clarification et financement d'un agenda de recherche (national/européen/international)
- Expérience clinique sur les syndromes post-infectieux
- Modèle de prise en charge pluridisciplinaire / intégrative centrée sur le patient
- Implication des soignants et médecins sur cette « nouvelle maladie » dans la maladie Covid
- Implication active des patients

MERCI !!