

CONGRÈS DE MEDECINE GENERALE

25 MARS 2022

**Que sait-on des mécanismes
physiopathologiques sous-jacents au COVID
long?**

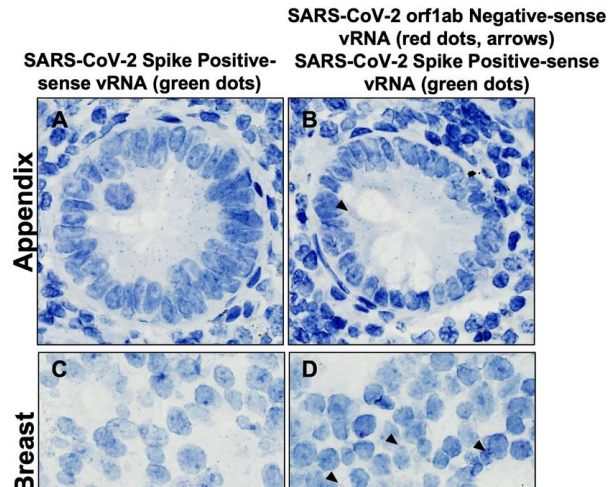
**Dominique SALMON CERON, Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôtel Dieu, APHP,
Université de Paris, Paris**

Les mécanismes physiopathologiques potentiels sous-jacents au covid long

- Ne sont pas exclusifs
- Sont probablement sous-jacents au fait que l'infection initiale par le coronavirus a été mal résolue
- Se manifestent différemment d'un sujet à l'autre car
 - Le bagage génétique,
 - L'histoire infectieuse/immunitaire /inflammatoire sont particuliers.

Mécanismes physiopathologiques potentiels sous-jacents au covid long

- **Persistance virale** (ARN défectif ou non, protéines ..) dans des réservoirs
- **Dysrégulation immune**
 - Activation immune prolongée
 - Anomalies de l'immunité innée ou adaptative
- **Autres réactivations virales**
- Facteurs **hormonaux ou génétiques**
- Troubles **psychologiques**, voire **fonctionnels**, ...



Nombreux cas de persistance d'ARN ou protéines virales au cours de la phase prolongée

Patients immunodéprimés : la persistance virale est un phénomène connu
Patients long COVID plus de 6 mois après le COVID initial

- ARN viral dans les **fentes olfactives** (*De Melo G. et al. Sc Trans Med, 2021*)
- Ag de nucléopcapside dans **tissus digestifs** (*Cheung C et al. Gut, 2021*)
- Protéines spike dans les **monocytes** (*Patterson B et al. Frontiers immunol 2022*)
- **Composés organiques volatils dans la sueur** détectés par les chiens (*Grandjean D et al. J Clin Trials 2022*)
- ...



Etude autopsique de 44 sujets décédés du COVID

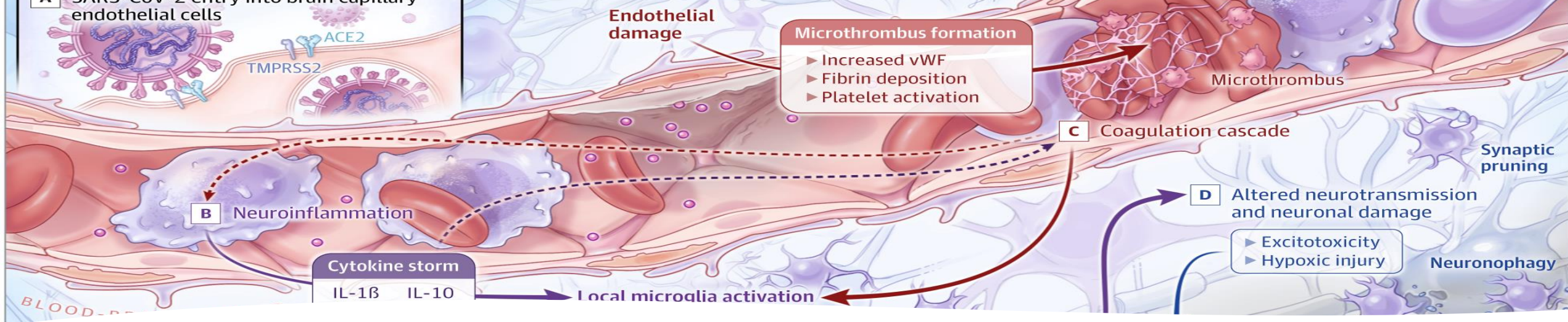
Persistance du SARS-CoV-2 dans les tissus y compris le cerveau

- Sujets décédés du COVID (82% intubés) ou d'une autre cause dans les 230 jours post COVID.
- Trois classes selon délai du décès post COVID : "précoce" (n=17), "intermédiaire" 115(n=13), "tardive" (n=14), à $\leq J14$, $J15-D30$, or $\geq J31$
- Techniques tissulaires : droplet digital PCR (ddPCR), hybridation in situ, qRT-PCR pour détecter l'ARN subgénomique (sg)RNA, culture

Résultats

- Détection SARS COV2 : 44/44 (100%) des cas
- Charge virale tractus respiratoire >> autres tissus, 20 fois plus élevée en précoce qu'en tardif (+ 1 log)

Tissus	Positivité de la dd PCR (%)
respiratoire	43/44 (97.7%)
cardiovasculaire	35/44 (79.5%)
lymphoïde	38/44 (86.4%)
rénal et endocrine	28/44 (63.6%)
gastrointestinal	32/44 (72.7%)
reproductif	17/40 (42.5%)
muscle, peau, adipeux, nerf périphérique	30/44 (68.2%)
Oeil	22/28 (57.9%)
cerveau	10/11 (90.9%)



Questions non résolues au cours du COVID long

Dans quelles cellules l'ARN ou les antigènes viraux persistent ils?

- Cellules endothéliales, cellules de lignées monocytaires, ...
- Y a t il une neuroinvasion (a priori rarement retrouvé les neurones)?
- Le virus a-t-il la capacité de se répliquer ?

Quelles sont les conséquences de cette persistance?

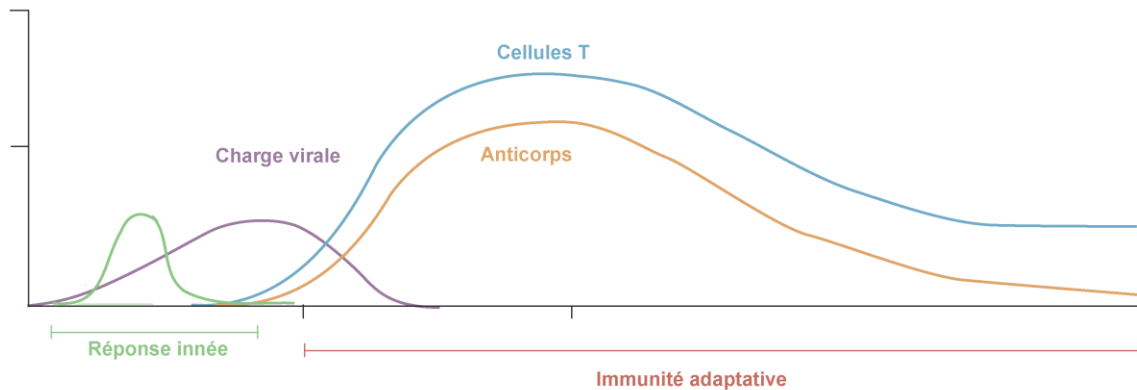
- Hypothèse d'une **inflammation au niveau microcapillaire** => hypoxie => à l'origine du brouillard cérébral, atteinte du tronc, douleurs type ischémique?
- Hypothèse d'une destruction endothéliale

Quelles sont les causes de cette persistance ?

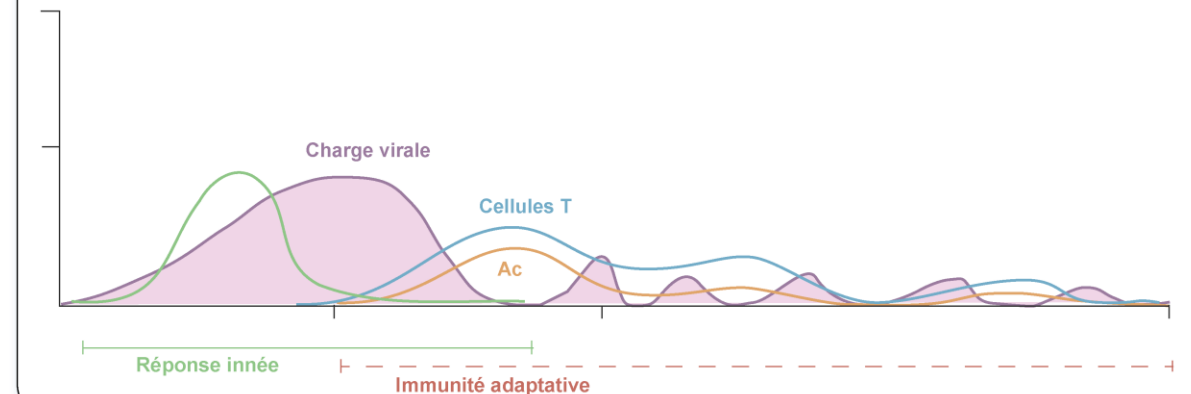
Réponses immunes inadaptées ?

Les mécanismes immunologiques potentiels : Réponse immune adaptative inefficace

Infection SARS2 modérée



COVID Long - réponse adaptative inefficace



- Vaccination ?
- Traitement antiviral ?

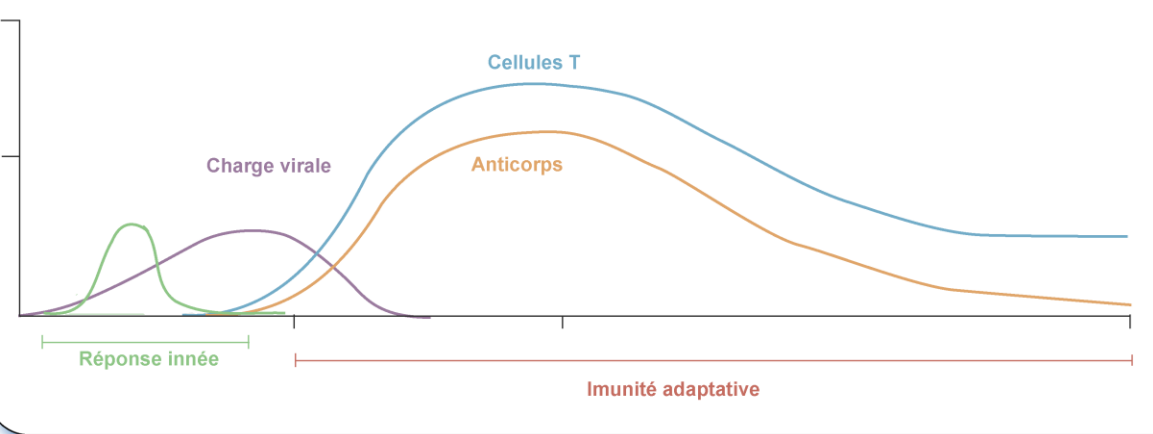


- Réponses T et B faibles dans certains cas
- Persistance virale dans les sanctuaires

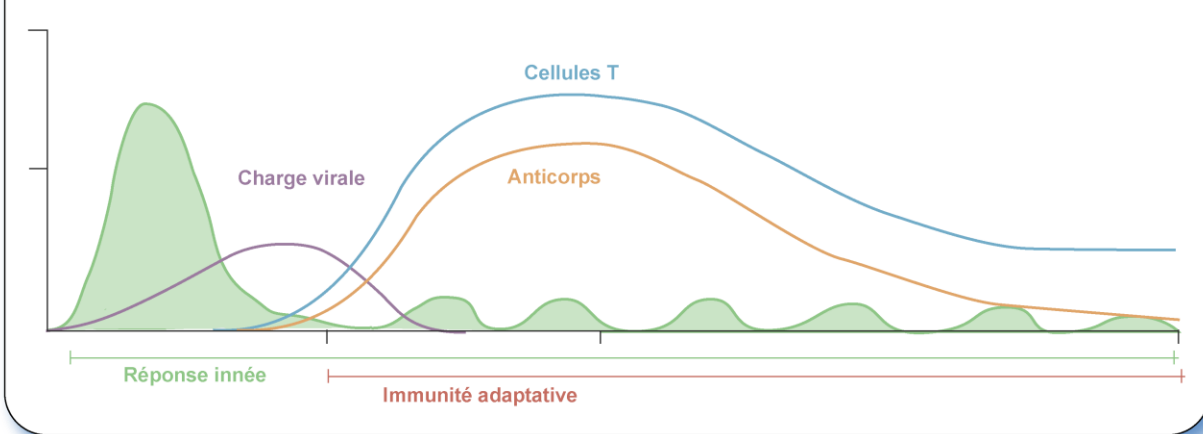


Les mécanismes immunologiques potentiels : Réponse immune excessive et prolongée

Infection SARS2 modérée



COVID Long - Réponse innée excessive et prolongée



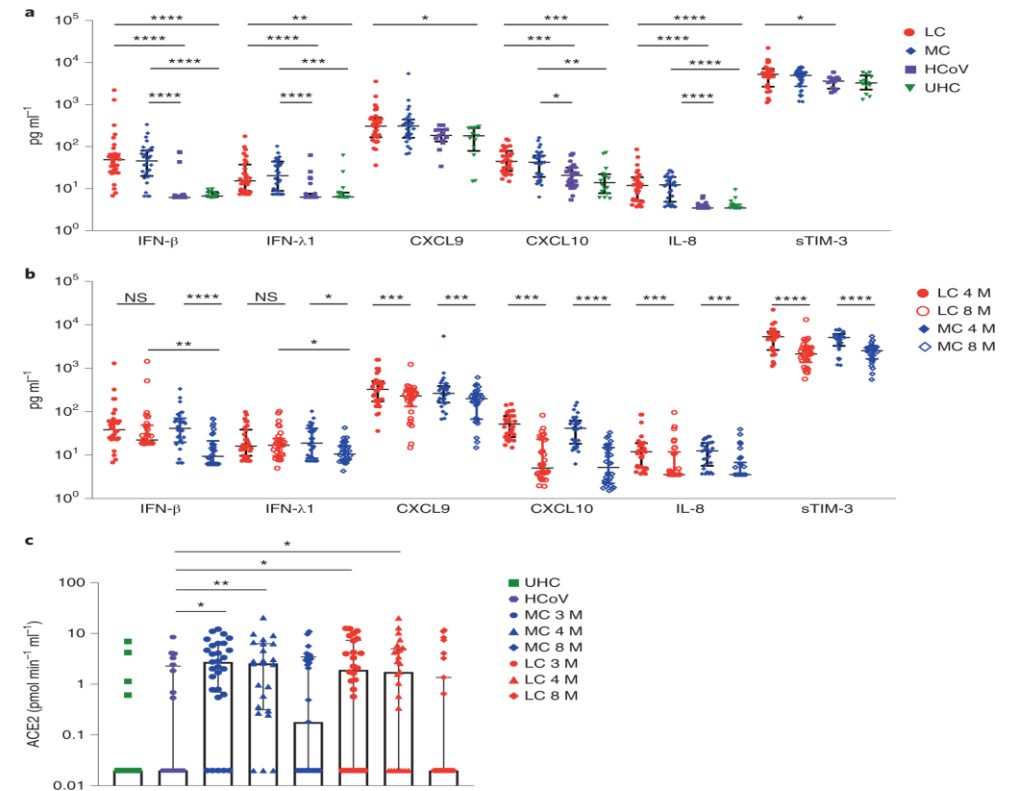
Traitement anti inflammatoire?
Anti histaminiques ?



- Inflammation chronique

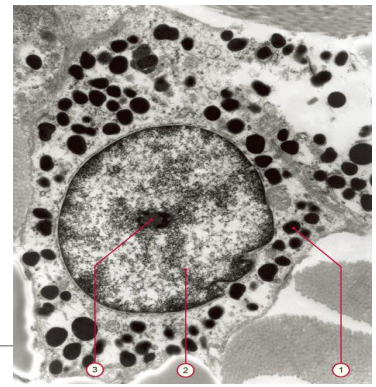
Sécrétion excessive de médiateurs inflammatoires dans le COVID long

- Cellules CD8+ témoignant d'un profil d'activation
- Taux élevés de monocytes non-classiques pro-inflammatoires
- Dysfonctionnement du microbiote
- Niveaux élevés de biomarqueurs inflammatoires :
 - Ferritine, et D- dimères
 - Biomarqueurs d'inflammation vasculaire.
 - Cytokines pro-inflammatoires, fc de croissance, chimiokines (**IFN- β** , **IFN- λ 1**, HGF, VEGF-A, TNF α , IL-6, IL-8, GM-CSF, sTIM3, CXCL9, 10) ^{1, 2}
 - ProtS100B, biomarqueur de dommage neurologique³



Des taux élevés d'IFN β , α persistent à 8 mois du COVID initial chez COVID longs

COVID long et syndrome d'activation mastocytaire secondaire



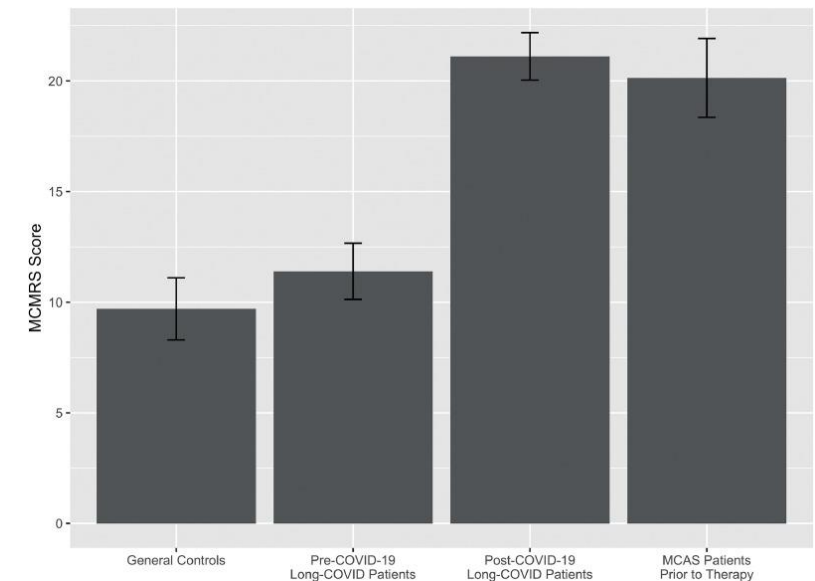
Le SAMA : activation inappropriée des mastocytes ¹

- => cascade cytokinique (histamine, trypase, chromogranine a..) et inflammation chronique multisystémique

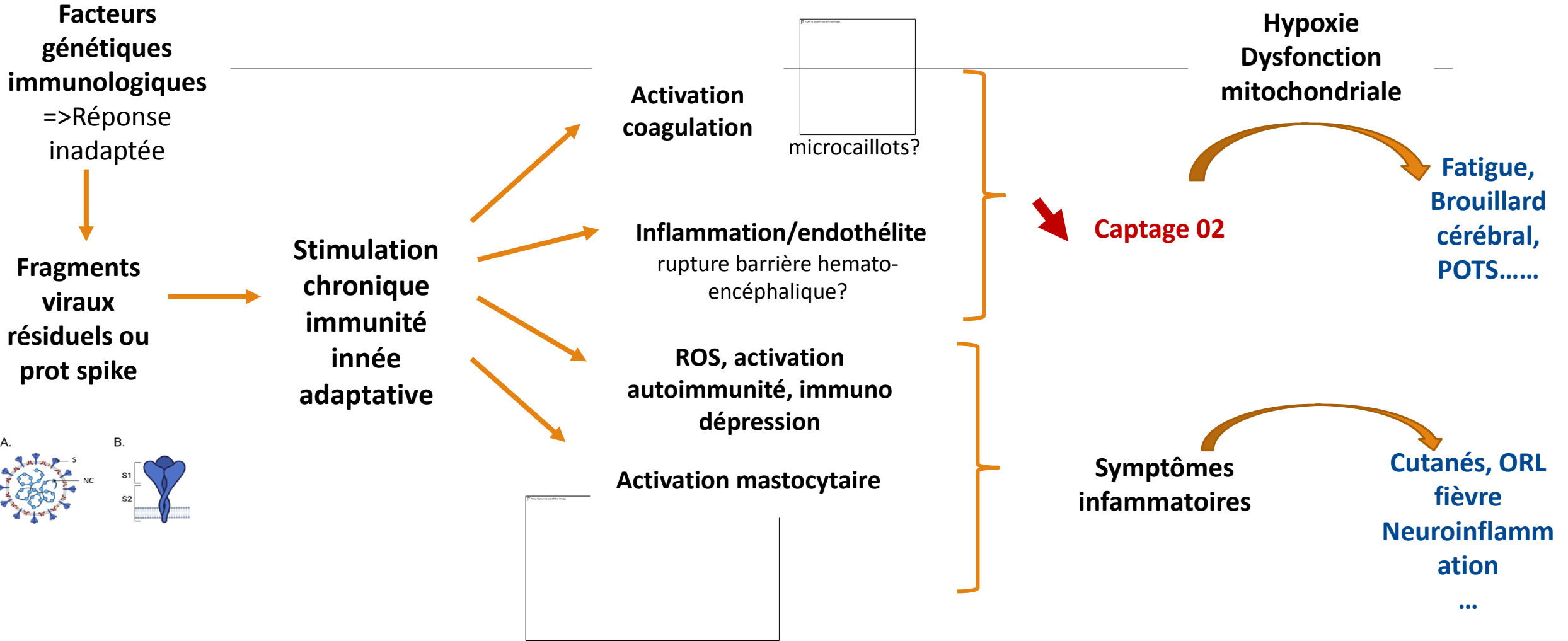
Le SARS CoV-2 active les mastocytes et d'autres cellules immunes ²

Les symptômes de SAMA prévalents au cours du COVID long ³

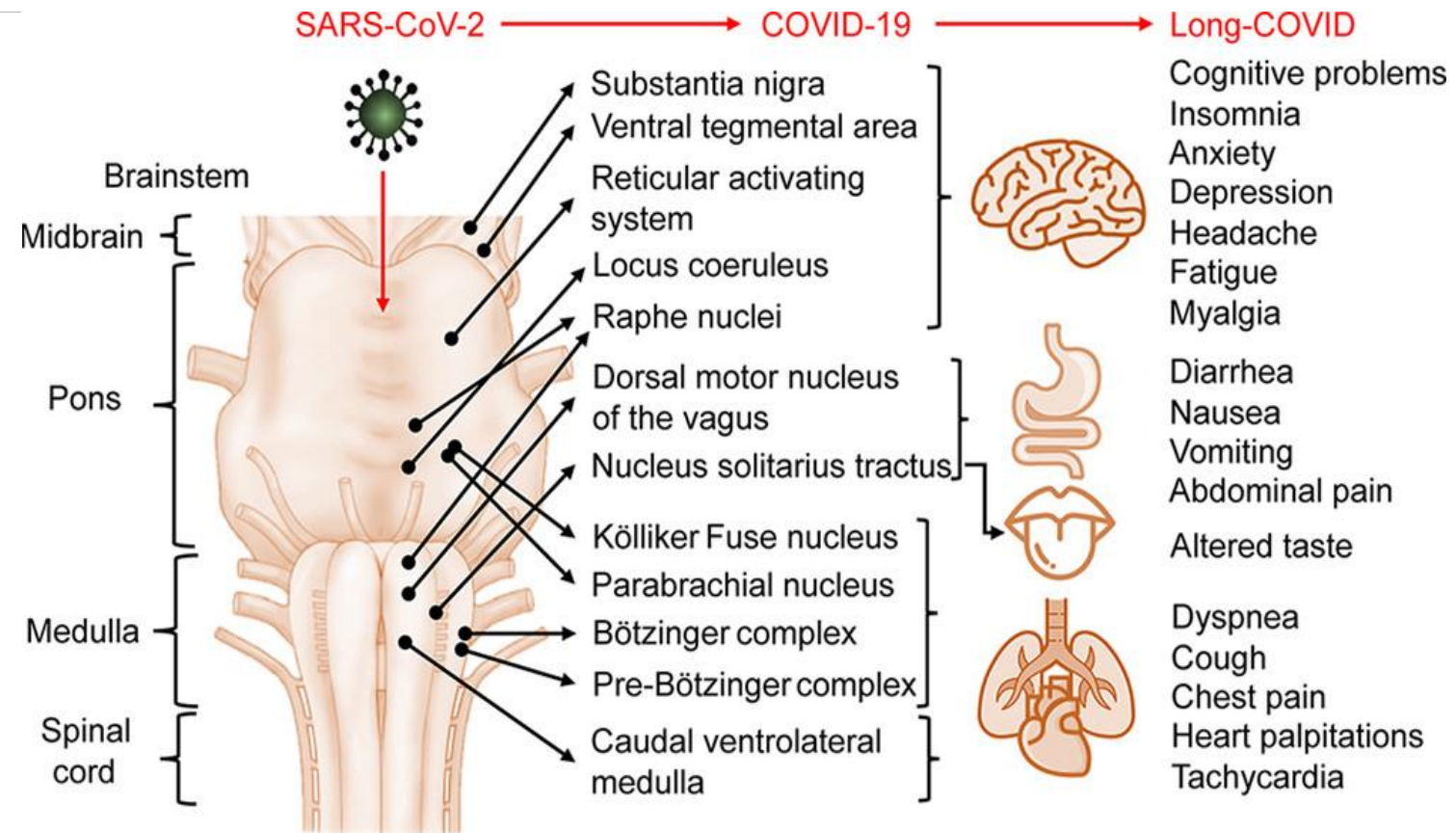
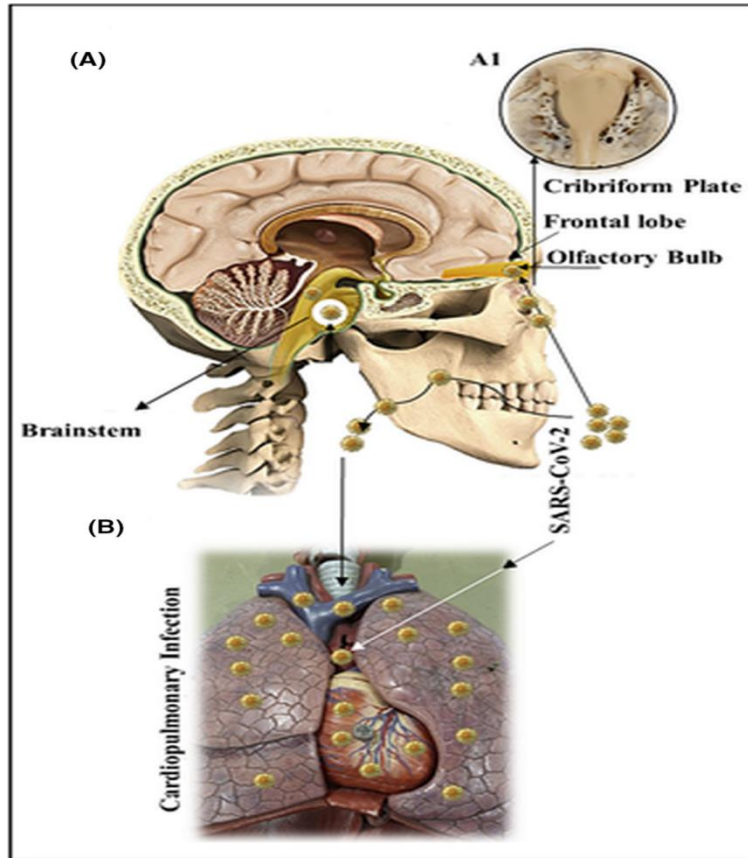
Test thérapeutique (éviction aliments riches en histamine, anti H1 et H2..), licite devant de symptômes évocateurs



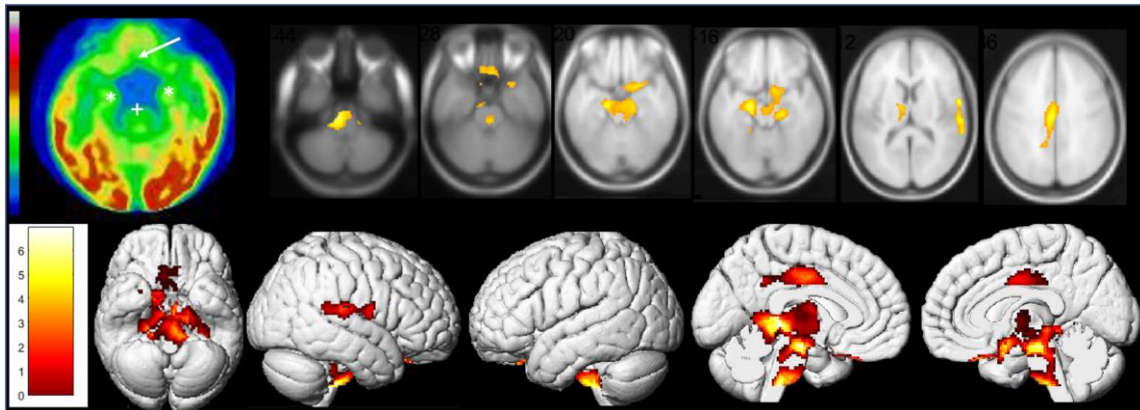
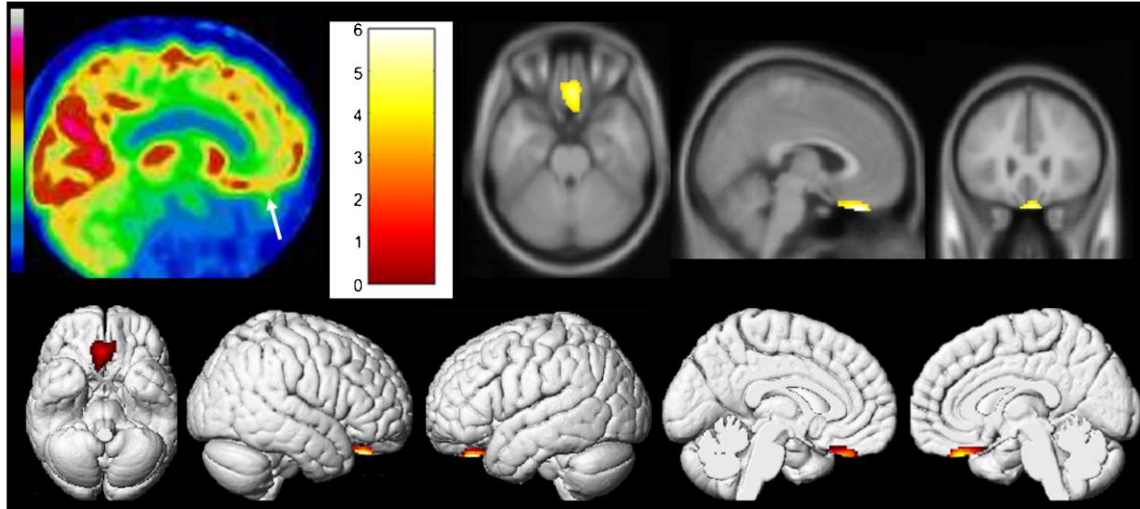
Mécanismes potentiels explorés par la recherche



Une neuroinflammation responsable d'une dysfonction prédominante au niveau tronc cérébral

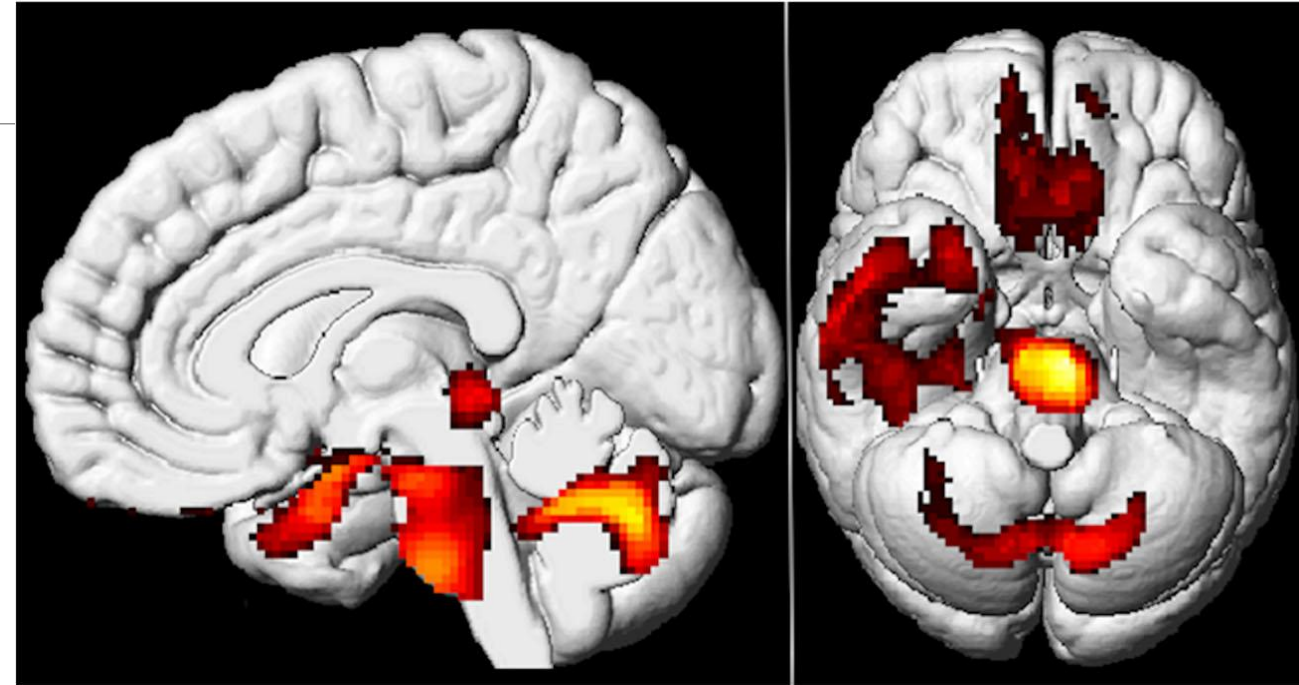


Hypométabolisme cérébral au TEP scanner ^{18}F -FDG TEP et Covid long: *bulbs olfactifs, amygdale/hippocampe, tronc cérébral, cervelet*



Exemple de 2 cas individuels

avec comparaison à une base de sujets sains; $p < 0.001$



35 patients vs 44 sujets sains ($p < 0.001$)

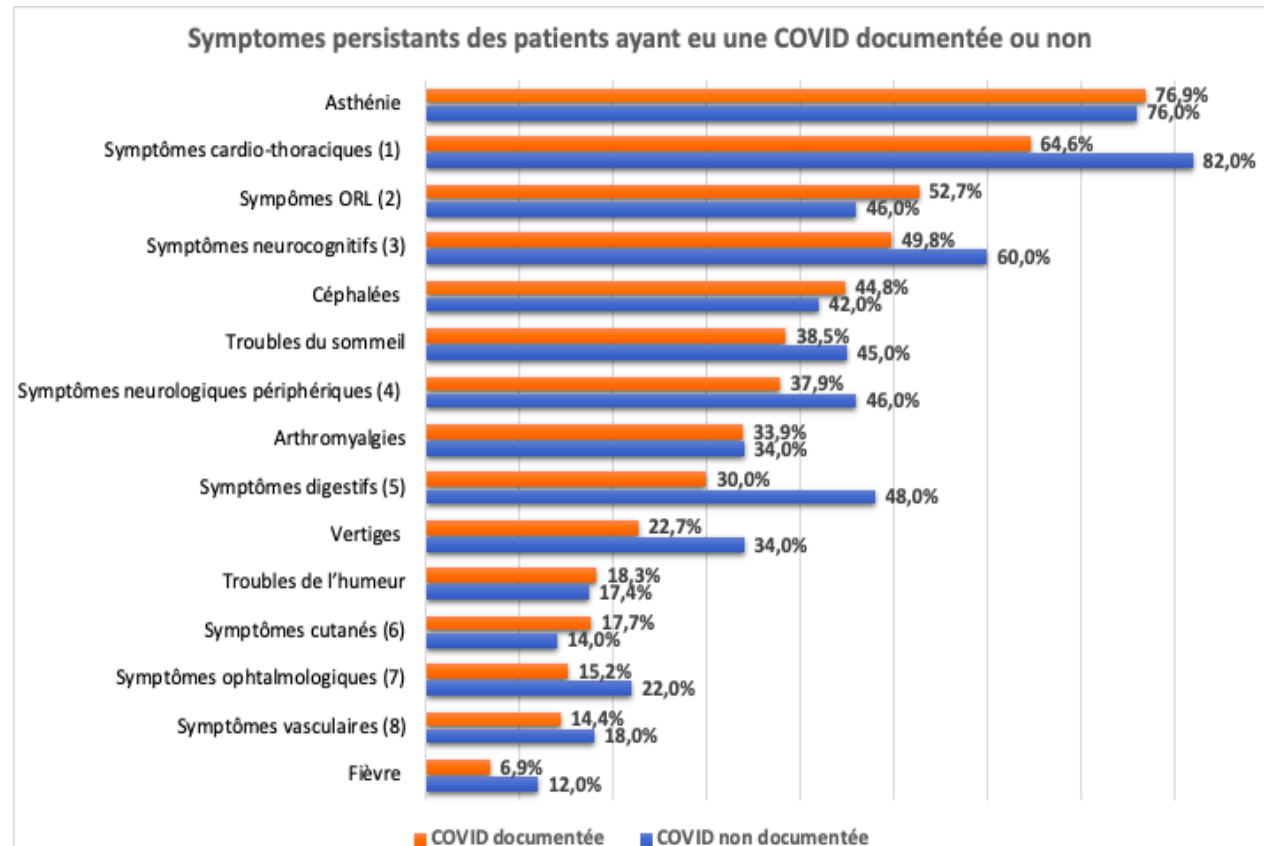
- *L'hypométabolisme est corrélé à plus de symptômes ($r = -0.581$; $p < 0.001$), et en tendance à un Covid plus long ($r = -0.323$; $p = 0.058$)*
- *100% de bonne classification entre patients et sujets sains*
- *Moins d'hypométabolisme chez patients traités par irrigations nasales ($p < 0.001$)*
- *Plus d'hypométabolisme chez les patients traités par ACE drugs ($p = 0.032$)*

De nombreux patients pensent avoir eu la COVID mais gardent une sérologie négative: s'agit il d'une croyance ? A priori non

Etude de la cohorte de population générale CONSTANCES

- 26 800 personnes ont eu une sérologie entre 05-11/20 (auto-prélèvement) et auto-questionnaire entre 11/2020-01/2021
 - 1091 (4%) AC anti SARS COV 2 +
 - 2729 pensaient avoir développé des symptômes prolongés liés à la COVID
- Les auteurs concluent : une partie de ces sujets pourrait avoir d'autres causes à leur symptômes que la COVID-19 notamment de troubles fonctionnels

Etude de la cohorte Hôtel Dieu (n=357)



Similarités avec les autres syndromes post infectieux

Syndrome de fatigue chronique, encéphalomyélite myalgique, POTS ..

EBV, Lyme

- EBOLA : 90% survivants ont une fatigue chronique +/- des réservoirs viraux
 - *Wilson (2018). Post-Ebola Syndrome among Ebola Virus Disease Survivors .. Liberia. Biomed Res Int 2018, 1909410. Den Boon(2019). Ebola Virus Infection Associated with Transmission from Survivors. Emerg Infect Dis 25:249–255.*
- Zika
 - *Paz-Bailey G et al (2019). Persistence of Zika Virus in Body Fluids N Engl J Med. 2019*

Les critères de syndrome du fatigue chronique/encéphalopathie myalgique

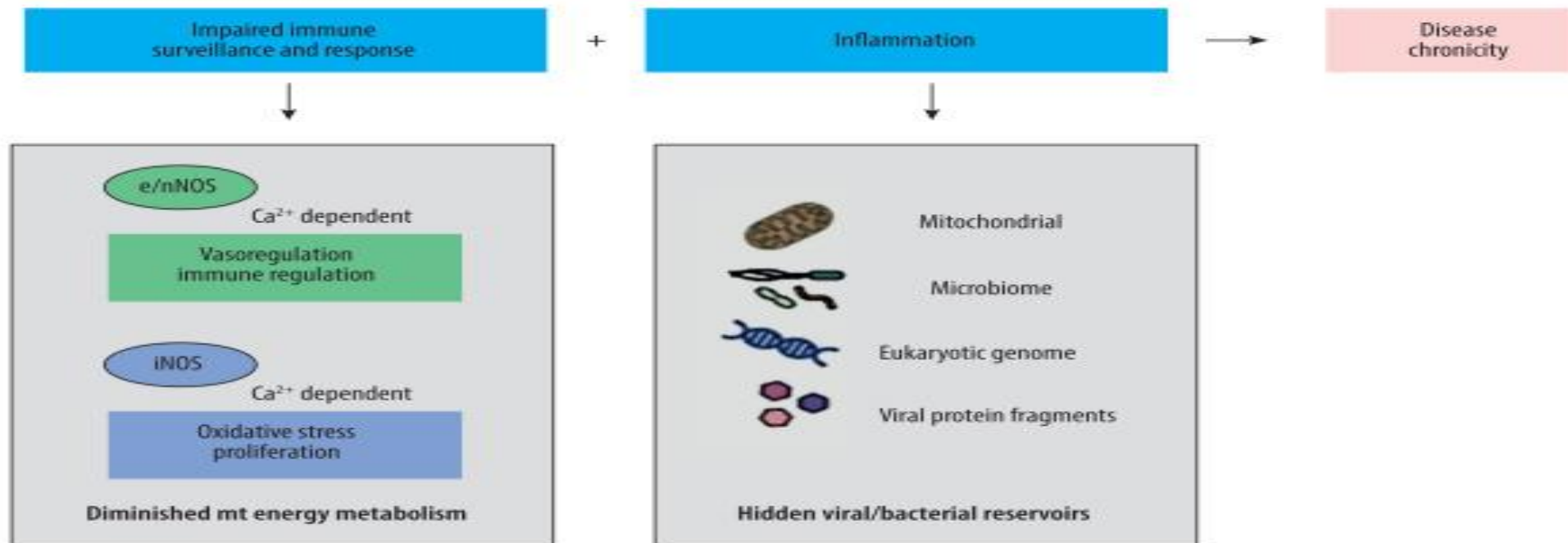
Table 2. Comparison of compiled ME/CFS symptoms to reported long COVID symptoms.

ME/CFS Criteria	COVID Studies with Matching Symptoms	Non-ME/CFS Criteria Symptoms
Major criteria		
Duration ≥ 6 months	Huang et al., Ludvigsson	
Fatigue	Goertz et al., Huang et al., Mandal et al., Petersen et al., Townsend et al., Weerahandi et al., Carfi et al., Townsend et al., Halpin et al., Woo et al., Ortelli et al., Ludvigsson, Novak	
Reduced daily activity	Huang et al., Taboada et al., Weerahandi et al., Halpin et al., Ludvigsson	
Post-exertional malaise	Huang et al., Townsend et al., Ludvigsson	
Minor criteria		
Neurologic/Pain		
Myalgia	Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al.	
Muscle weakness	Huang et al.	
Motor disturbance		
Generalized hyperalgesia (worsened pain, etc.)	Halpin et al.	
Joint pain	Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al.	
Headaches	Goertz et al., Huang et al., Moreno-Perez et al., Petersen et al., Carfi et al., Novak	
Sleep difficulties	Huang et al., Mandal et al.	
	Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Le Bon et al.	Olfactory dysfunction
	Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Le Bon et al.	Gustatory dysfunction
	Koumpa et al.	Auditory dysfunction
	Carroll et al.	Seizure
	Halpin et al.	Speech difficulties

Les critères de syndrome de fatigue chronique/encéphalopathie myalgique

ME/CFS Criteria	COVID Studies with Matching Symptoms	Non-ME/CFS Criteria Symptoms
Neurocognitive/Psychiatric Difficulty thinking/processing (brain fog, confusion, etc.) Memory difficulties Attention difficulties Psychiatric (depression, anxiety, PTSD, etc.) Hypersensitivity to noise/light Tinnitus, double vision	Moreno-Perez et al., Woo et al., Ortelli et al., Ludvigsson Moreno-Perez et al., Halpin et al., Woo et al. Halpin et al., Woo et al., Ortelli et al., Ludvigsson Huang et al., Mandal et al., Weerahandi et al., Halpin et al., Wong et al., Woo et al., Ortelli et al., Ludvigsson Woo et al.	
Neuroendocrine Thermostatic instability Anorexia (loss of appetite, weight loss, etc.)	Goertz et al. Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Halpin et al., Ludvigsson	
Autonomic Manifestations Orthostatic intolerance (dizziness, etc.) Cardiovascular (palpitations, chest pain, etc.) Respiratory (dyspnea, etc.) Gastro-intestinal (Nausea/vomiting, diarrhea, abdominal pain) Gastro-urinary (Incontinence, etc.)	Goertz et al., Huang et al., Carfi et al. Goertz et al., Huang et al., Carfi et al. Goertz et al., Huang et al., Mandal et al., Moreno-Perez et al., Taboada et al., Petersen et al., Weerahandi et al., Carfi et al., Halpin et al., Wong et al., Ludvigsson Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Ludvigsson Halpin et al.	
Immune Fever/Chills Flu-like symptoms (cough, etc.) Susceptibility to virus Sore throat (swallow problems, etc.) Lymph node pain/tenderness Sensitivity to chemicals, foods, medications, odors	Goertz et al., Petersen et al., Ludvigsson Goertz et al., Huang et al., Mandal et al., Moreno-Perez et al., Petersen et al., Carfi et al., Wong et al., Alhiyari et al. Goertz et al., Huang et al., Petersen et al., Carfi et al., Halpin et al.	
	Carfi et al.	Sicca Syndrome
Others	Goertz et al. Goertz et al., Moreno-Perez et al., Carfi et al. Goertz et al., Huang et al., Moreno-Perez et al., Petersen et al., Ludvigsson, Killion et al. Huang et al.	Ear pain Eye problems (red eyes, etc.) Dermatological symptoms (rash, etc.) Hair loss

SFC/EM: probable alteration du processus de clearance virale



Conclusion

- ✓ Les mécanismes physiopathologiques potentiels sous-jacents au COVID long sont possiblement multiples
 - ✓ Des **facteurs génétiques, hormonaux, immunologiques**, ... pourraient expliquer que l'infection initiale ne se soit pas résolue
 - ✓ La **persistance d'ag viraux** dans des réservoirs => **inflammation innée et adaptative** prolongée,
 - ✓ **Neuro inflammation** => dysfonctionnements cérébraux prédominant dans les zones limbiques; autres organes
 - ✓ Activation mastocytaire, complexes ag-AC, lymphocytes autoréactifs, IFN α β , microcaillots
 - ✓ Des **facteurs psychologiques ou troubles fonctionnels** pourraient entretenir les symptômes
- ✓ Des points communs nombreux avec le **syndrome de fatigue chronique**
- ✓ Nombreuses questions à résoudre (quels ag viraux, quelles cellules, quelles conséquences cellulaires...?). A côté des études physiopathologiques, des essais thérapeutiques permettront de répondre à ces questions.