


16^E CONGRÈS
MÉDECINE
GÉNÉRALE
FRANCE



Organisé par COLLEGE
de la MÉDECINE
GÉNÉRALE 

VOYAGEZ DANS L'UNIVERS DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE

congresmg.fr
f t in y #CMGF2023

23 - 25
MARS
2023
PARIS
PALAIS DES CONGRÈS

En partenariat avec  le Generaliste

Le Covid-Long existe-t-il ?

Henri Partouche

Eric Drahi

16^E CONGRÈS
MÉDECINE
GÉNÉRALE
FRANCE



Organisé par COLLÈGE
de la MÉDECINE
GÉNÉRALE



VOYAGEZ DANS L'UNIVERS DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE



23 - 25
MARS
2023
PARIS
PALAIS DES CONGRÈS

congresmg.fr
f t in y #CMGF2023

En partenariat avec leGeneraliste

Liens d'intérêt:

- PU-MG université Paris Cité
- animateur de l'AC Covid Long ANRS MIE (avec O. Robineau et Marc Bardou)
- membre de la section MiMe du HCSP
- membre du CS du CNGE
- CS de deux études en cours sur Covid Long (Covilev et Empaty): financement institutionnel

H. Partouche

Pour comprendre une maladie/ situation émergente et la prendre en charge correctement, il faut:

- Trouver une définition
- Affirmer l'existence du problème, le mesurer
- Trouver les mécanismes physiopathologiques/ causes
- Expérimenter des stratégies thérapeutiques



Soulager toujours
=
Approche pragmatique

Symptômes prolongés suite à Covid 19 (HAS)

1- Épisode initial symptomatique de la Covid-19 :

- **soit confirmé par au moins un critère parmi** : PCR SARS-CoV-2 +, test antigénique SARSCoV-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.

2- **Présence d'au moins un des symptômes initiaux, au-delà de 4 semaines** suivant le début de la phase aiguë de la maladie.

3- **Symptômes initiaux et prolongés non expliqués par un autre diagnostic** sans lien connu avec la Covid-19.

HAS Juin 2021



Définition OMS: affection post-COVID (Post-COVID condition)

- **Antécédents d'infection probable ou confirmée par le SARS-CoV-2**
- associé à des **Symptômes**:
 - **qui persistent au moins 2 mois**
 - **qui ne peuvent être expliqués par un autre diagnostic**
 - **qui apparaissent en général dans les 3 mois**
- Ces symptômes :
 - peuvent être **d'apparition nouvelle** après un rétablissement initial, ou **persister** depuis la maladie initiale.
 - peuvent également **fluctuer** ou **récidiver** au fil du temps.
 - ont généralement un **impact** sur le fonctionnement quotidien

Combien de personnes concernées?

Dans le monde

65 millions (estimation prudente)

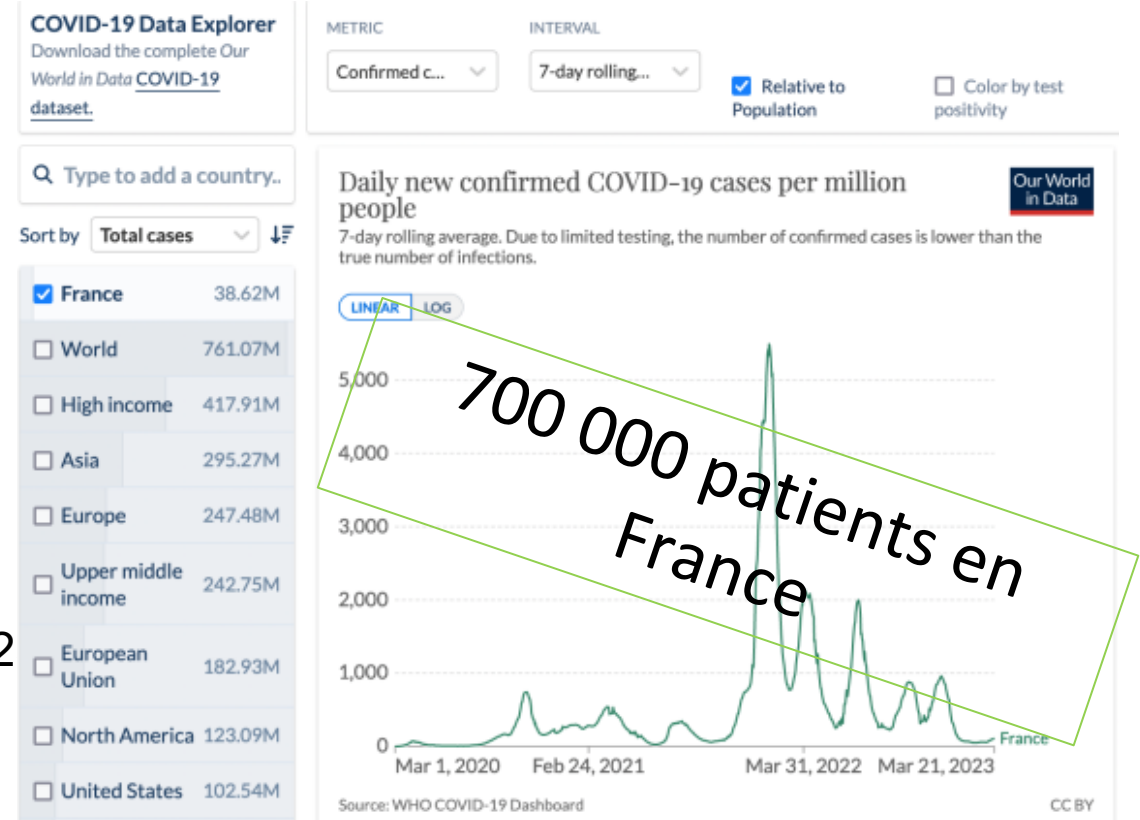
- 10% de 650 millions d'infectés
- En fait 10-30% des non hospitalisés
- 50 à 70% des hospitalisés
- 10 à 12% des vaccinés

La plupart des cas: 36-50 ans avec épisode aigu initial peu sévère, non hospitalisés

Davis HE et al. Nature Reviews Microbiology. Jan 2022

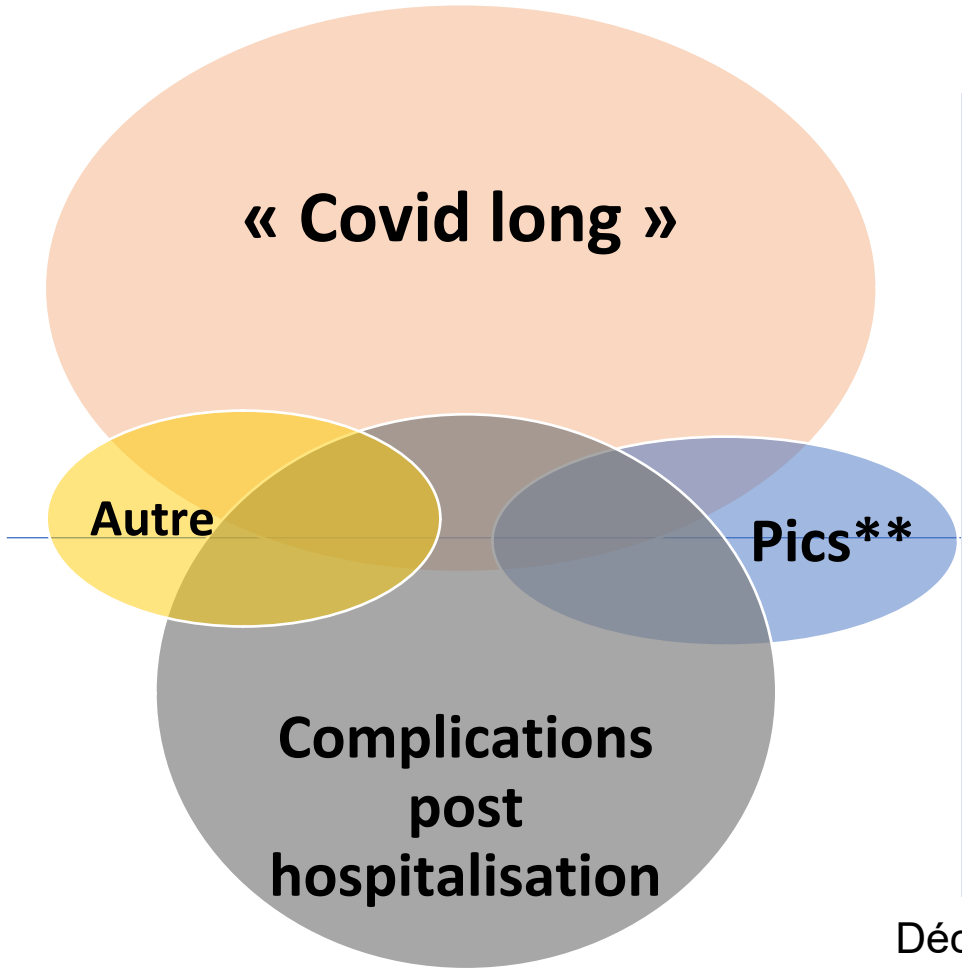
En France ?

10% de 38,6 millions de cas?



Covid long et symptômes prolongés post-hospitalisation

- **Profil :**
 - en majorité des femmes,
 - Moyenne d'âge 45 ans,
 - COVID modéré
- **Touche > 10% des patients à 3 mois^{1, 2}**



- > 70% des patients COVID sévères gardent des symptômes à 2 mois en particulier:
- au niveau pulmonaire (inflammation, fibrose, réduction capacité respiratoire)
- cardiaque (insuffisance, IDM),
- déconditionnement physique,
- neurologiques
- **Profil : en majorité des hommes, moy 73 ans**

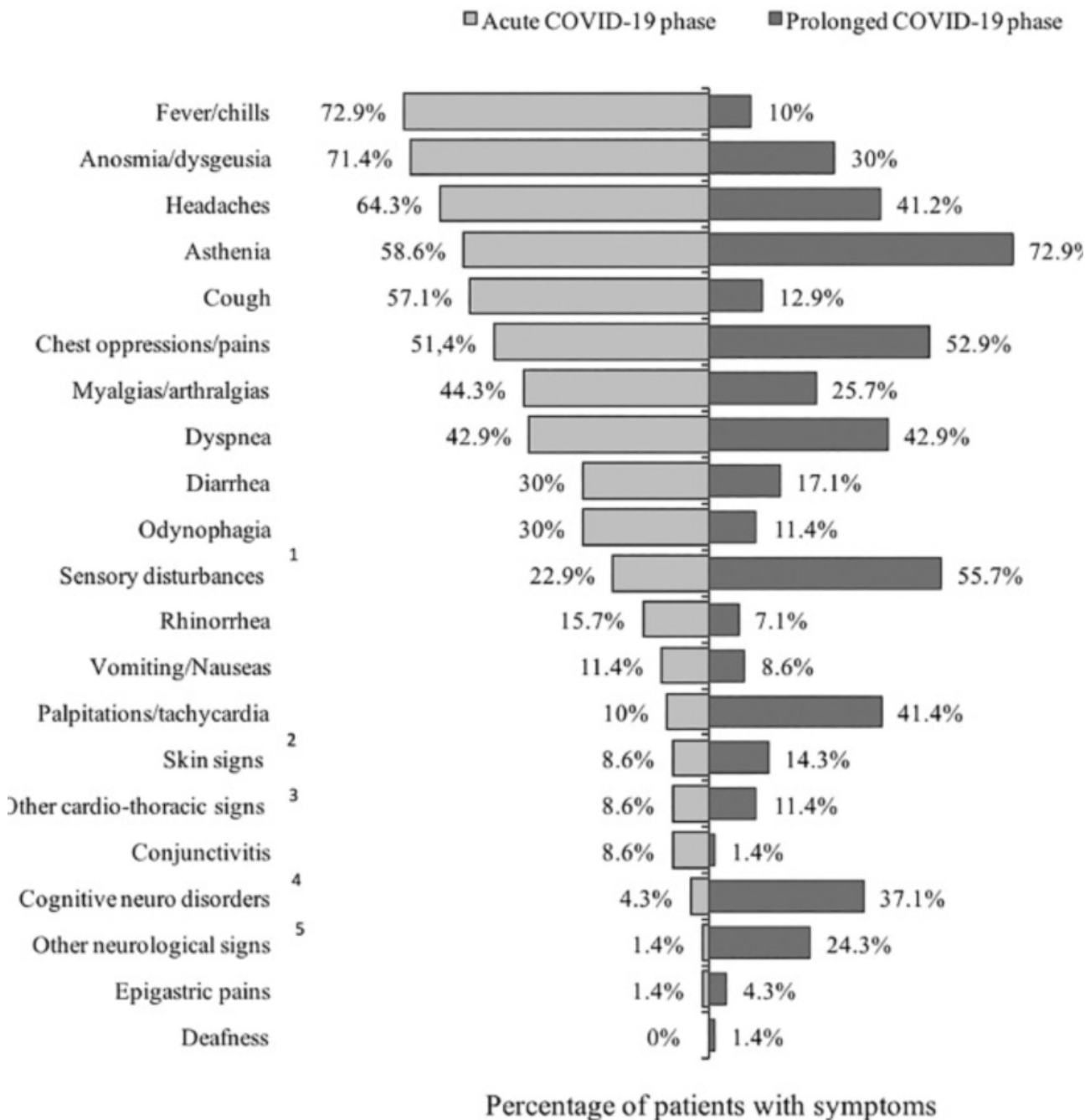
Décompensation de comorbidité

** pics = syndrome post soins intensifs

1 Office of National Statistics The prevalence of Long Covid symptoms and Covid complications. 16 dec 2020

2. Etude Lifem française en médecine de ville. 3. Morin L, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. JAMA

Quels symptômes?



% des patients avec symptômes initiaux VS prolongés en consultation COVID LONG. 1^{ère} et 2^{ème} vague

Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, et al. APHP COVID-19 research collaboration (2020). Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. The Journal of infection, S0163-4453(20)30762-3. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>

Intérêt des études comparatives++



Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study

*Aranka V Ballering, Sander K R van Zon, Tim C olde Hartman, Judith G M Rosmalen, for the Lifelines Corona Research Initiative**

Étude de cohorte prospective en population générale néerlandaise (questionnaires en ligne)
4231 COVID-19 + appariés à 8462 témoins.

Symptômes persistants **90-150 jours après l'épisode initial**

- comparés aux symptômes COVID-19 avant leur COVID-19
- **et à ceux des témoins :**

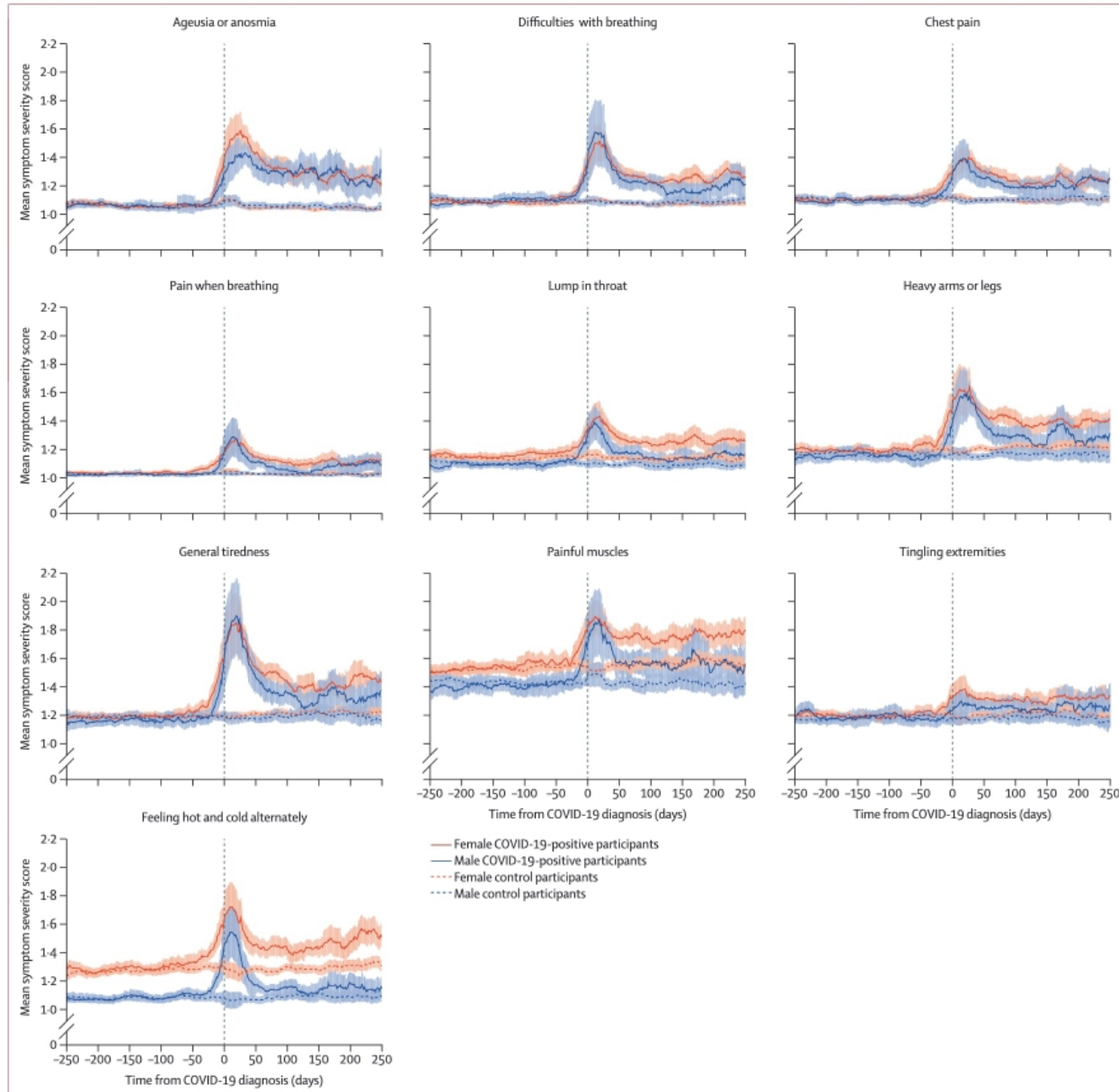
Résultats

Chez 12,7 % des patients, ces symptômes ont pu être attribués au COVID-19 car

- aggravation de l'un de ces symptômes vers une gravité au moins modérée **90 à 150 jours après** le diagnostic de COVID-19 chez:
- **381 (21,4 %)** des 1 782 participants COVID-19 positifs contre **361 (8,7 %)** des 4 130 témoins COVID-19 négatifs

Ballering et col, Lancet 2022

Modification des plaintes somatiques dans le temps



	Presence of symptom of at least moderate severity		Substantial increase in symptom severity to at least moderate severity	
	Controls (n=4353)	COVID-19-positive participants (n=1942)	Controls (n=4130)	COVID-19-positive participants (n=1782)
Ageusia or anosmia	37 (0.8%)	158 (8.1%)*	17 (0.4%)	135 (7.6%)*
Difficulties with breathing	38 (0.9%)	68 (3.5%)*	21 (0.5%)	43 (2.4%)*
Chest pain	44 (1.0%)	63 (3.2%)*	24 (0.6%)	43 (2.4%)*
Pain when breathing	13 (0.3%)	20 (1.0%)*	<10 (<0.2%)	16 (0.9%)*
Lump in throat	59 (1.4%)	61 (3.1%)*	24 (0.6%)	42 (2.4%)*
Heavy arms or legs	130 (3.0%)	126 (6.5%)*	65 (1.6%)	75 (4.2%)*
General tiredness	159 (3.7%)	136 (7.0%)*	87 (2.1%)	88 (4.9%)*
Painful muscles	378 (8.7%)	262 (13.5%)*	134 (3.2%)	130 (7.3%)*
Tingling extremities	145 (3.3%)	98 (5.0%)*	65 (1.6%)	52 (2.9%)*
Fever	19 (0.4%)	16 (0.8%)	18 (0.4%)	12 (0.7%)
Wet cough	83 (1.9%)	58 (3.0%)	40 (1.0%)	28 (1.6%)
Dry cough	81 (1.9%)	50 (2.6%)	43 (1.0%)	28 (1.6%)
Headache	239 (5.5%)	166 (8.5%)*	111 (2.7%)	76 (4.3%)*
Itchy eyes	143 (3.3%)	96 (4.9%)*	78 (1.9%)	51 (2.9%)*
Feeling hot and cold alternately	155 (3.6%)	112 (5.8%)*	70 (1.7%)	63 (2.5%)*
Sore throat	84 (1.9%)	48 (2.5%)	51 (1.2%)	29 (1.6%)
Runny nose	217 (5.0%)	110 (5.7%)	94 (2.3%)	50 (2.8%)
Nausea	128 (2.9%)	72 (3.7%)	74 (1.8%)	37 (2.1%)
Sneezing	210 (4.8%)	101 (5.2%)	74 (1.9%)*	35 (2.1%)*
Back pain	413 (9.5%)	210 (10.8%)	182 (4.4%)	88 (4.9%)*
Stomach pain	108 (2.5%)	53 (2.7%)	58 (1.4%)	25 (1.4%)
Dizziness	93 (2.1%)	46 (2.4%)	56 (1.4%)	25 (1.4%)
Diarrhoea	80 (1.8%)	38 (2.0%)	52 (1.3%)	19 (1.1%)
Total	1275 (29.3%)	790 (40.7%)*	749 (18.1%)	526 (29.6%)*

Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study

Barak Mizrahi,¹ Tamar Sudry,¹ Natalie Flaks-Manov,¹ Yoav Yehezkelli,¹ Nir Kalkstein,¹ Pinchas Akiva,¹ Anat Ekka-Zohar,² Shirley Shapiro Ben David,² Uri Lerner,² Maytal Bivas-Benita,¹ Shira Greenfeld²

Bmj. 2023;380:e072529.

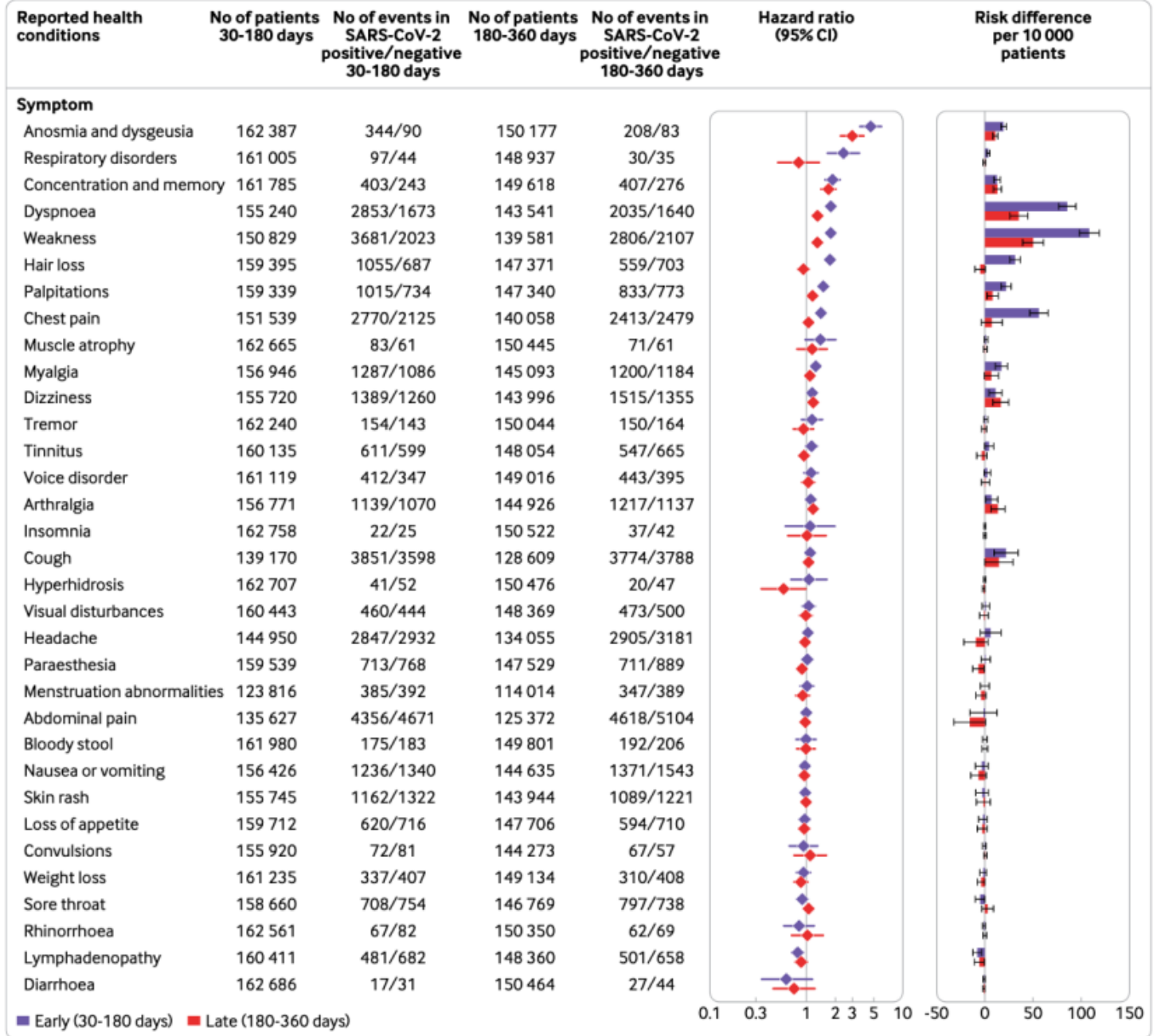
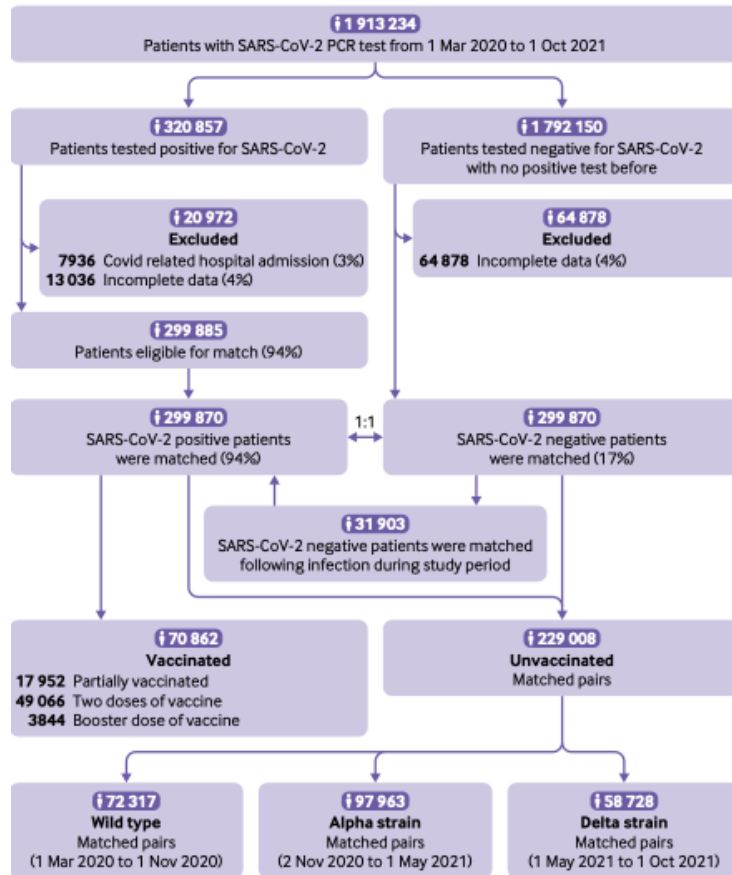
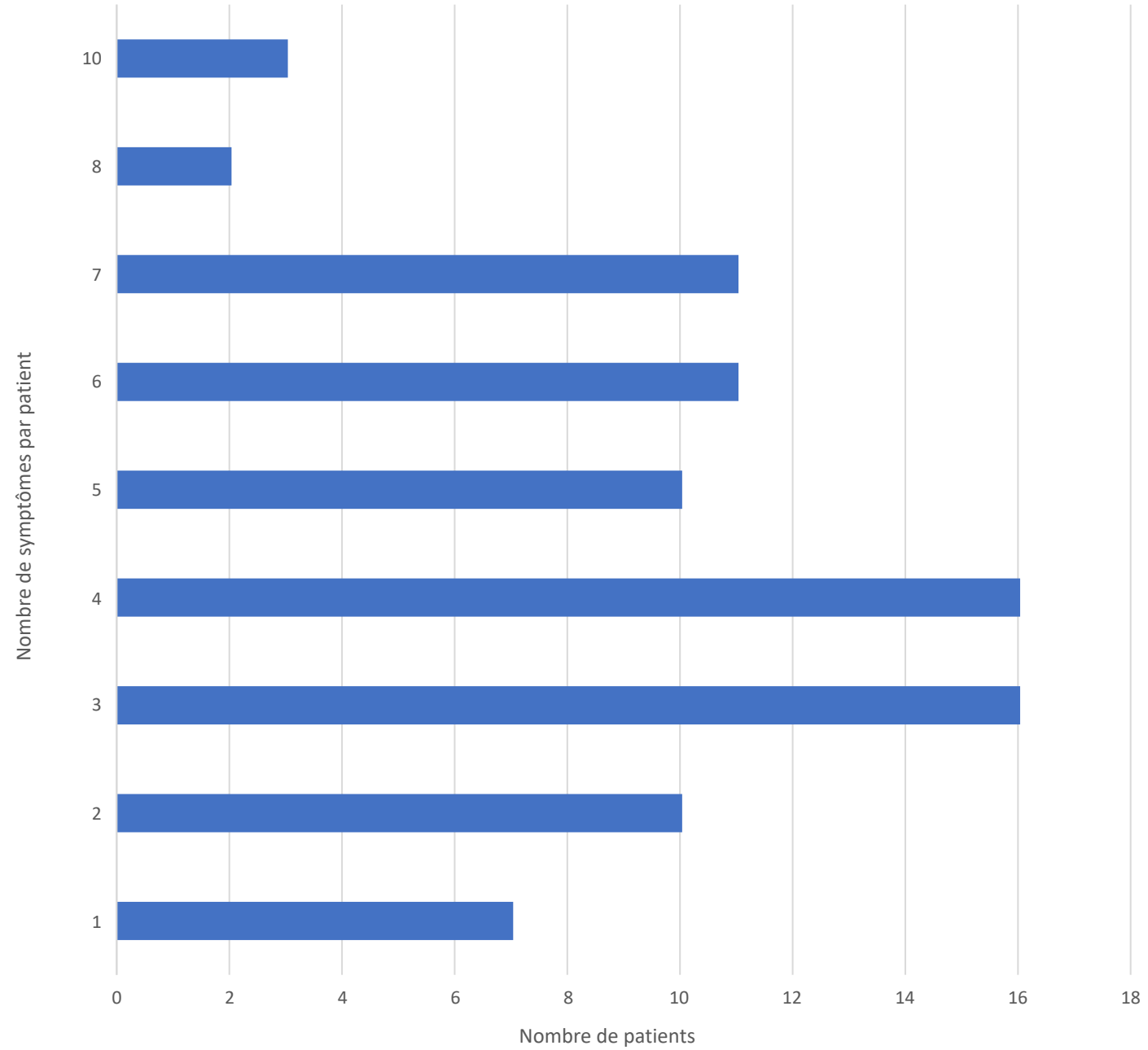


Fig 2 | Risk for long term health outcomes after SARS-CoV-2 infection in patients with mild disease. Hazard ratios and risk differences per 10 000 patients of reported health outcomes (persistent symptoms) in unvaccinated SARS-CoV-2 infected patients with mild covid-19 during early and late periods

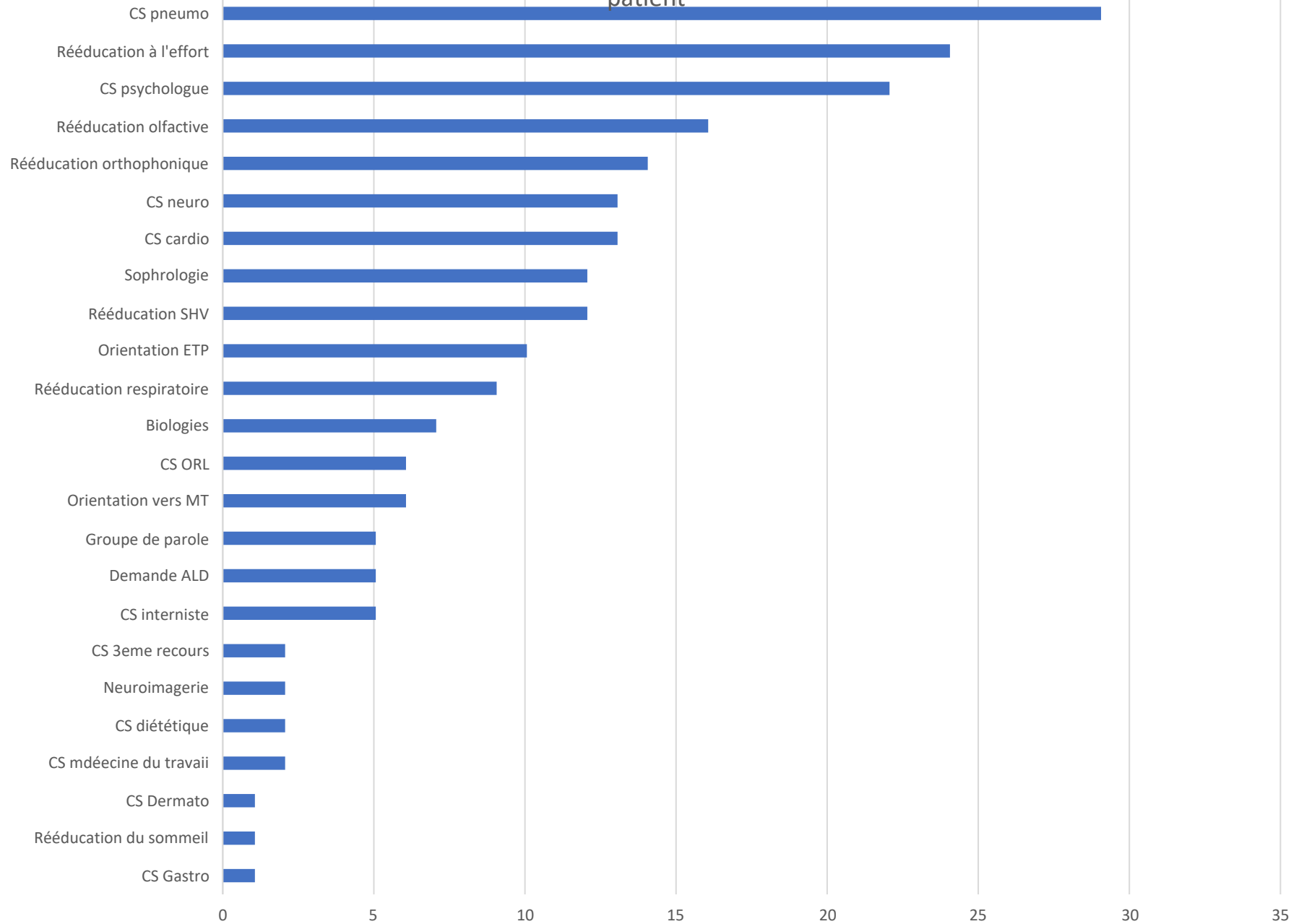
Des symptômes polymorphes et fluctuants

- **persistance de symptômes** plusieurs semaines ou mois après les premières manifestations, chez plus de 20 % des patients après 5 semaines et plus et chez plus de 10 % des patients après 3 mois.
- **Le caractère polysymptomatologique et fluctuant de ces manifestations cliniques** génère des interrogations et des inquiétudes pour les patients et les cliniciens
- (HAS 2021).

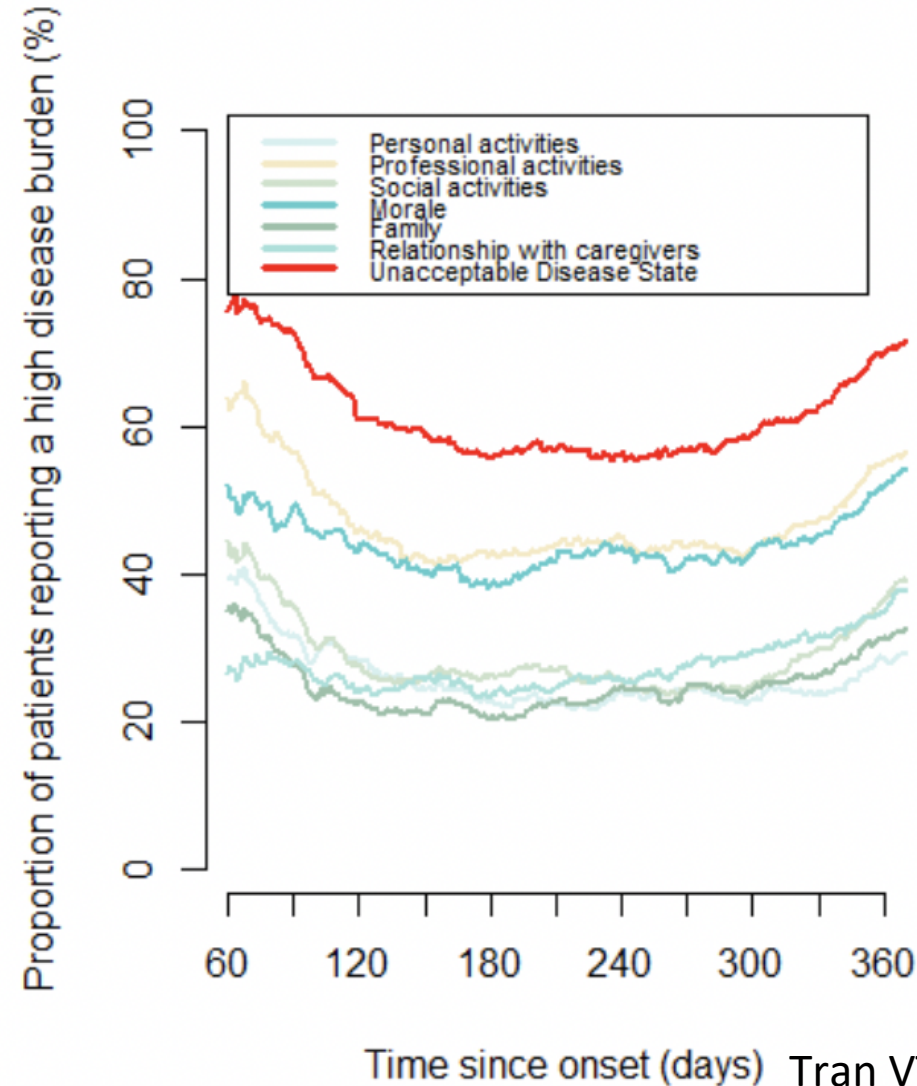
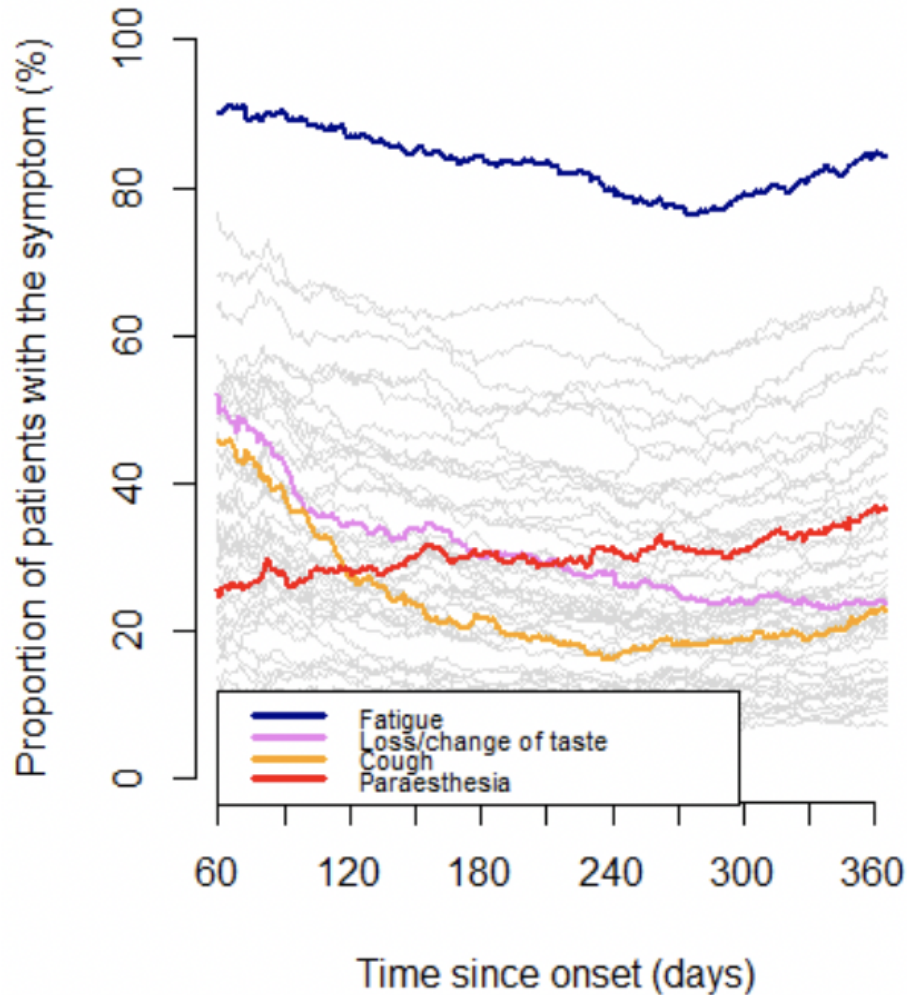
Nombre de symptômes par patient



Orientations éventuellement plusieurs orientations par patient



Répercussions sociales – familiales et professionnelles



Facteurs de risque connus ou discutés

Facteurs de risques « confirmés»

- Hospitalisation et « contact avec l'hôpital »
- Présentation clinique initiale bruyante
- Âge
- Sexe féminin

Facteurs de risque discutés:

- Faible taux d'Ac (causalité et méthode)
- Tabagisme
- Ethnicité
- Personnel soignant

Evolution favorable à un an

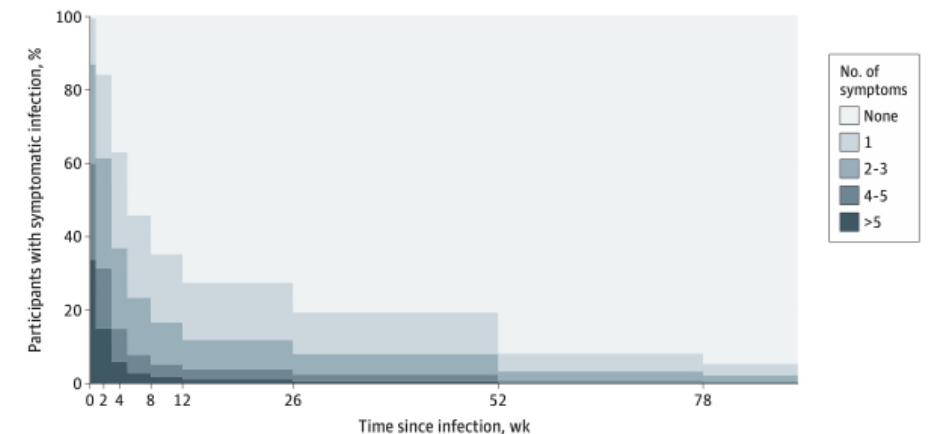
Table 4. Factors Associated With Overall Symptom Resolution

Variable	HR (95% CI)	P value	aHR (95% CI)	P value
Age, y (reference: ≤40 y)				
40 to ≤60	0.87 (0.78-0.98)	.02	0.88 (0.78-0.99)	.03
>60	0.78 (0.68-0.90)	<.001	0.79 (0.67-0.92)	.003
Female (reference: male)				
Anxiety or depression	0.51 (0.35-0.73)	<.001	0.73 (0.51-1.06)	.12
Chronic respiratory disease	0.60 (0.47-0.75)	<.001	0.83 (0.65-1.05)	.10
Cancer	0.61 (0.47-0.79)	<.01	0.68 (0.52-0.90)	.007
Hypertension	0.75 (0.60-0.94)	.01	0.94 (0.74-1.18)	.57
Diabetes	0.55 (0.35-0.86)	.008	0.76 (0.46-1.28)	.30
Chronic cardiologic disorder	0.76 (0.49-1.20)	.25	0.84 (0.52-1.35)	.47
History of tobacco consumption	0.80 (0.73-0.88)	<.001	0.87 (0.79-0.97)	.88
BMI (reference: <25)				
25 to <30	0.86 (0.77-0.97)	.01	0.85 (0.75-0.96)	.01
≥30	0.75 (0.63-0.89)	<.001	0.82 (0.68-0.97)	.03
No. of acute symptoms (reference: ≤4)	0.43 (0.39-0.48)	<.001	0.45 (0.41-0.50)	<.001

Table 3. Estimated Proportion of Participants With Symptoms During the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection Whose Symptoms Resolved at 1 Year

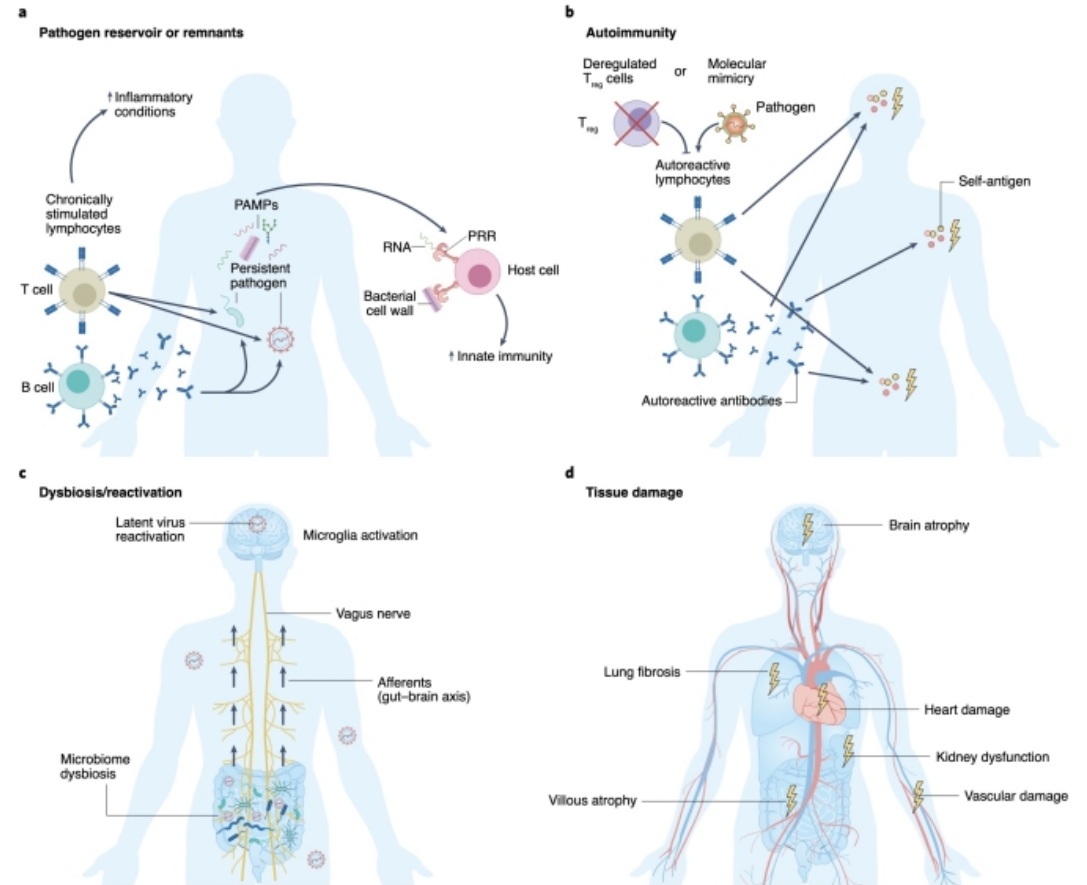
Symptom	Resolution at 1 y after acute phase, % (95% CI) ^a
All symptoms	89.9 (88.7-90.9)
Cough	99.7 (99.6-99.8)
Dyspnea	95.8 (94.6-96.8)
Thoracic pain	99.3 (98.9-99.6)
Palpitation	93.0 (89.3-95.8)
Articular pain	91.5 (88.7-93.8)
Myalgia	99.9 (99.8-99.9)
Headache	99.9 (99.9-99.9)
Anosmia or ageusia	94.7 (93.5-95.6)
Fever	100 (100-100)
Asthenia	97.5 (97.1-97.9)
Attention or concentration disorders	94.2 (92.2-96.0)
Memory loss	77.5 (69.8-84.8)
Sleep disorders	79.9 (75.6-84.3)
Nausea	99.9 (99.8-99.9)
Diarrhea	100 (100-100)

Figure. Distribution of the Number of Symptoms Depending on Time Since Acute Infection



Hypothèses physiopathologiques : nombreuses études en cours

- Cytokines pro inflammatoires
- Persistance virale
- Proteine spike et persistance antigénique
- Atteinte endothéliale...
- Etc..



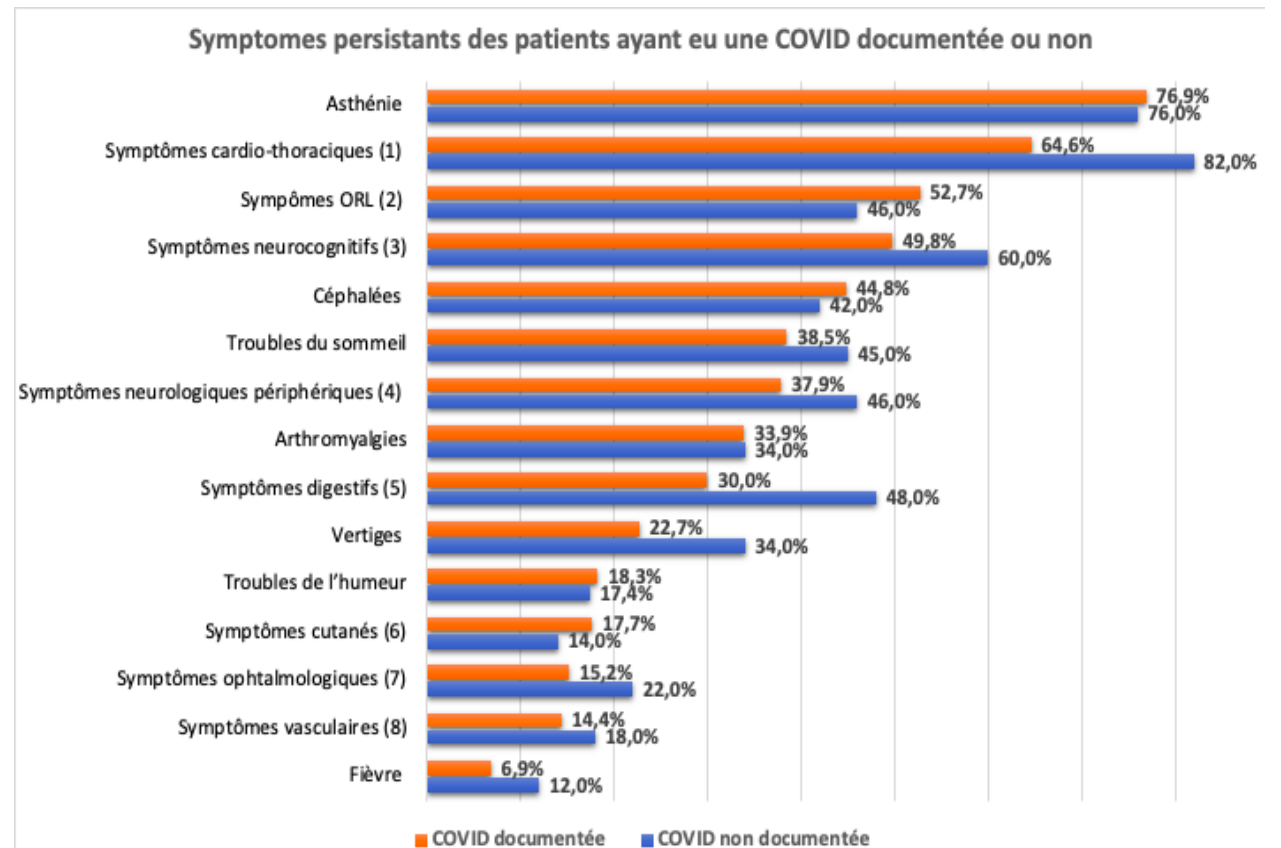
Quid du covid-long chez des personnes n'ayant pas eu de Covid confirmé?

Etude transversale sur 26823 adultes de la cohorte française CONSTANCES :

- 05-11/20 (auto-prélèvement) et auto-questionnaire entre 11/2020-01/2021
- L'auto-déclaration de l'infection à COVID-19 était associée à la plupart des symptômes persistants,
- **l'infection à COVID-19 confirmée n'était associée qu'à l'anosmie.**
- Ces associations étaient indépendantes de l'état de santé auto-évalué ou des symptômes dépressifs.
- Les auteurs concluent : une partie de ces sujets pourrait avoir d'autres causes à leurs symptômes que la COVID-19 notamment de troubles fonctionnels

Matta J, et al. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms.... JAMA Intern Med. 2021

Etude de la cohorte Hôtel Dieu (n=357)



Hypothèse des mécanismes psychologiques

1) Troubles psychologiques : facteurs de risque de Covid long

- troubles pré-existants
- troubles psycho-sociaux liés à la pandémie

2) Discordance entre vécu des symptômes et les données organo-cliniques

3) La définition OMS de la maladie ouvre un champ de situations très hétérogènes

4) Les « troubles somatiques fonctionnels » appellent des thérapeutiques spécifiques.

Somatoform Disorders (medically unexplained symptoms) → →

Somatic Symptom and Related Disorders

- somatic symptoms that are either very distressing or **result in significant disruption of functioning** (A criterion)
- **the individual must experience excessive and disproportionate thoughts, feelings and behaviours regarding those symptoms** (B criteria)
- which typically persist at least for 6 months (C criterion).

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

Mécanismes de conditionnement



Lemogne C et al. *Journal of Psychosomatic Research* 165 (2023) 111135

Engelmann P et al. (2022) Risk factors for worsening of somatic symptom burden in a prospective cohort during the COVID-19 pandemic. *Front. Psychol.* 13:1022203.

Troubles somatiques fonctionnels

- **Origine multifactorielle**
 - étiologie pas clairement établie, mais le plus souvent pérennisés par des facteurs psychologiques et sociaux prédisposants
- **Facteurs précipitants**
 - tout événement médical aigu, en autre infectieux,
 - des symptômes qui persistent après « guérison biologique » (exemple : persistance de troubles fonctionnels intestinaux après une gastro-entérite virale aiguë).
- **Facteurs d'entretien ou de maintien pérennisent les troubles :**
 - conduites d'évitement des symptômes
 - conduites d'évitement de l'incertitude
 - focalisation attentionnelle sur le fonctionnement des organes désignés par les symptômes ;
 - représentations anxiogènes qui maintiennent cette focalisation attentionnelle et les conduites d'évitement
 - iatrogénie et nomadisme médical ;
 - dénigrement de la pénibilité des symptômes voire rejet par les proches et les soignants.
- Les troubles somatiques fonctionnels sont souvent -mais non systématiquement - associés à des troubles anxieux ou dépressifs.
- **Point majeur : ils peuvent être associés à (ou déclenchés par) une maladie organique bien caractérisée mais nécessitent toujours une prise en charge spécifique** (HAS 2021)

Troubles somatiques fonctionnels

Troubles fonctionnels n'excluent pas les causes organiques:
Facteurs de risques similaires à ceux du COVID-long

PHQ-15 ≥ 9

SSD-12 ≥ 23

PHQ-15 ≥ 9
& SSD-12 ≥ 23

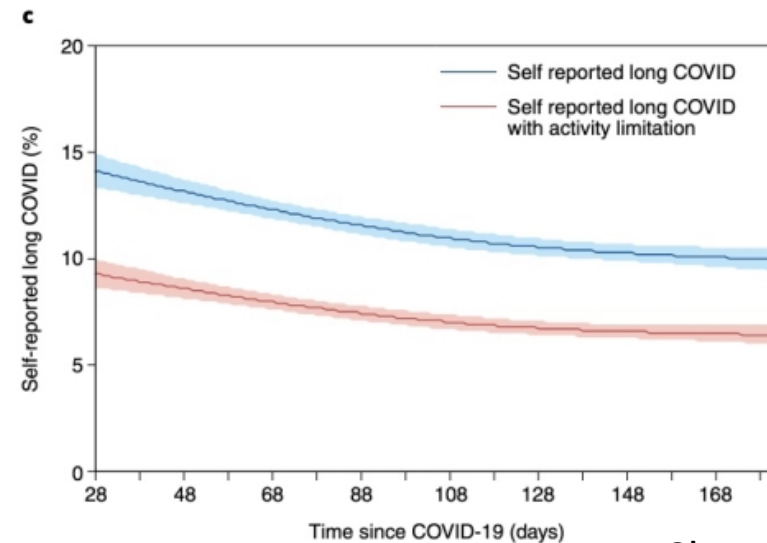
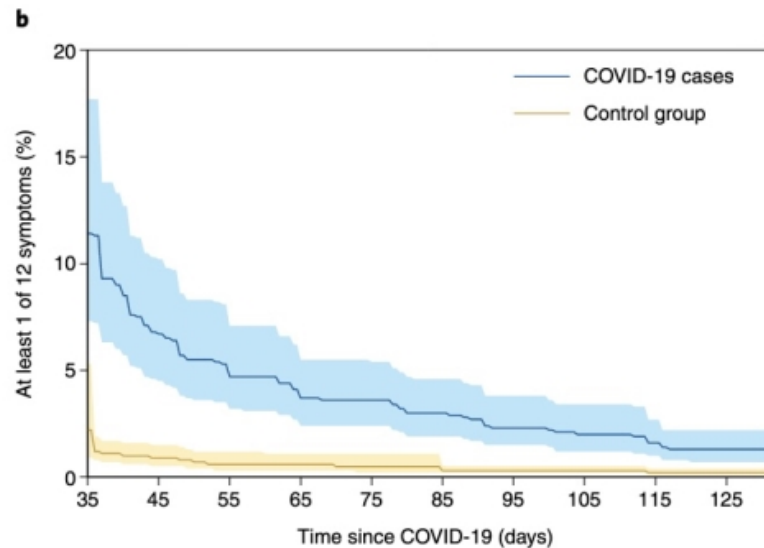
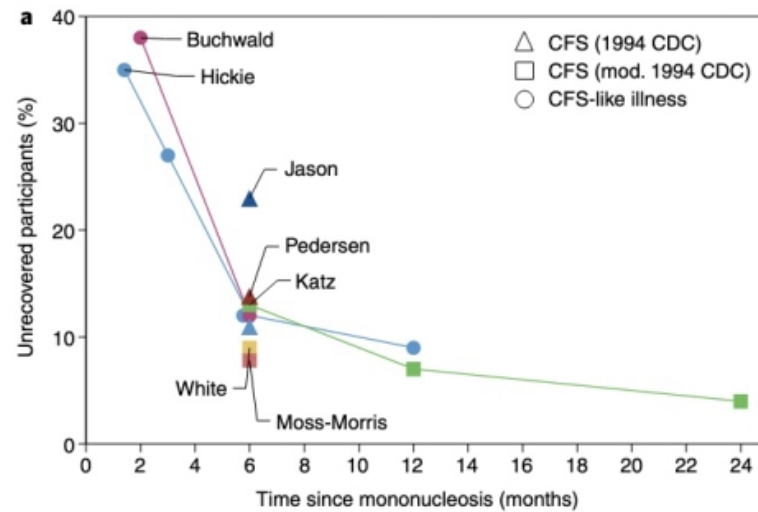
Number of persistent symptoms rated 2 on the PHQ-15 scale

Similarités avec les autres syndromes post infectieux

Syndrome de fatigue chronique, encéphalomyélite myalgique, tachycardie postural.

- MNI
- Lyme
- Tuberculose
- 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*

Symptômes persistants selon les étiologies



Prise en charge

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



Prise en charge initiale

- Evaluation de l'épisode initial et de l'état actuel
- Recherche de complications du COVID-19 (embolies, myocardites)
 - Possibles même sans hospitalisation initiale
- Recherche de décompensations de comorbidités
- Recherche de diagnostics différentiels
- Recherche des diagnostics pouvant expliquer plusieurs symptômes:
 - Un syndrome d'hyperventilation (fréquent en population générale, encore plus chez les CL) Questionnaire de Nijmegen+++
 - Syndrome d'apnée du sommeil
 - Hyper-réactivité bronchique

Prise en charge globale reposant sur 4 piliers

Traitements symptomatiques

- douleurs (AINS non contre-indiqués)
- reflux, hyperréactivité bronchique, tachycardie posturale

Rééducation : place centrale

- Respiratoire si SHV, olfactive, orthophonique
- Par le sport si déconditionnement
- Progressive, adaptée aux possibilités de chaque patient

01.

Traitement

S

symptomatiques

02.
information

03. Rééducation

04.













Prise en
charge
psychologique

Délivrer toute l'information au patient, lui apprendre à s'autogérer

- Connaître situations déclenchant symptômes et limites
- Poursuite activités physiques même modérées (en absence de CI)

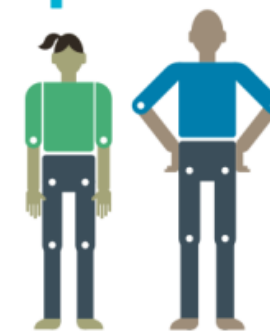
Troubles anxieux & dépressifs, voire fonctionnels

- Dépistage systématique
- IRSN et benzodiazépine non contre-indiqués

	Les « signaux d'alarme » : ils exigent un examen urgent par des professionnels des soins	
	La prise en charge des difficultés respiratoires	
	L'activité physique et les exercices	
	La conservation de l'énergie et la gestion de la fatigue	
	La prise en charge des problèmes vocaux	
	La prise en charge des problèmes de déglutition	
	L'alimentation, notamment les problèmes d'odorat et de goût	
	La gestion des problèmes d'attention, de mémoire et de clarté de la pensée	2
	La gestion du stress, de l'anxiété, de la dépression et des problèmes de sommeil	2
	La prise en charge de la douleur	2
	Le retour au travail	2
	Journal de suivi des symptômes	2

Soutien à la réadaptation : auto-prise en charge après une maladie causée par la **COVID-19**

Deuxième édition



Essais thérapeutiques:

Molécules testées

molécules	ce qui est évalué	mécanisme/mode d'action
TNX-102 SL	Douleur	analgésique
Montelukast	Effort/dyspnée	Antagoniste des récepteurs des leucotriènes
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Exacerbation des symptômes à l'effort	Antiviral
Naltrexone	Fatigue	antagoniste opioïde/immunomodulateur
pimozide	Fatigue	neuroleptique
plasmaphérèse	Fatigue	
homéopathie	Fatigue	-
AXA125	Fatigue	métabolisme mitochondrial
colchicine	Fatigue/douleurs	Anti-inflammatoire
RSLV-132	Fatigue/dyspnée/effort	anti ADN-circulant
Metoprolol succinate	Fatigue/effort	bbloquant
mitoquinone Q	Fatigue/effort	anti-oxydant
S-1226	Fatigue/fonction respiratoire	bronchodilatateur
oxygénothérapie hyperbare	Fatigue	?
Ivabradine	POTS	contrôle cardiaque
Bupivacaine	PRO	analgésique
Ibudilast	Qualité de vie	anti-inflammatoire
Pentoxifylline	Qualité de vie	inhibiteur PDE4
LYT-100	Qualité de vie	antifibrosant/anti-inflammatoire pulmonaire
maraviroc	Symptômes	anti -CCR5/ immunomodulateur
Vortioxetine	T cognitifs	anti-transporteur de la serotonine
Temelimab	T cognitifs/fatigue	anticorps anti HERV-W ENV
famotidine	T digestifs/fatigues	Anti-H1

Prise en charge comportementale > 20 essais

- Essais axés sur les troubles cognitifs, la fatigue et l'exacerbation des symptômes à l'effort:
- Mise en place de :
 - Thérapeutiques cognitivo-comportementales
 - Evaluation de programmes de formation médecin et/ou patient
 - Soutien/thérapies/reconditionnement cognitifs

Réadaptation/parcours de soins comprenant de la réadaptation > 60 essais

- >15 évaluations d'outils particuliers
- > 30 évaluations de parcours de soins
- Essais comparatifs difficiles à mettre en place (<15)

Conclusion (1)

- Il existe des symptômes persistants associés à l'infection SARS-CoV-2
- En dehors de l'anosmie, peu de différence par rapport à « d'autres états similaires » si on ajuste sur:
 - Les comorbidités
 - L'âge et le sexe
 - le nombre de symptômes initiaux
- La présentation initiale est donc probablement très importante
- L'état post-covid est-il spécifique du SARS-CoV-2?

16^E CONGRÈS
MÉDECINE
GÉNÉRALE
FRANCE



Organisé par COLLEGE
de la MÉDECINE
GÉNÉRALE



VOYAGEZ DANS L'UNIVERS DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE



23 - 25
MARS
2023
PARIS
PALAIS DES CONGRÈS

congresmg.fr
f t in y #CMGF2023

En partenariat avec leGeneraliste

- **Conclusion (2)**
- Une définition de « la maladie » pas encore complètement satisfaisante
- Mais un réel problème émergent de santé publique (parcours et consommation de soins, répercussions socio-professionnelles)
- Des situations individuelles qui nécessitent des prises en charge globales centrées-patient et des réseaux de soins organisés