

## Le COVID long : une version courte

*Long COVID: a short version*

VOKAER B.

Service de Médecine interne et Immunodéficience, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

Survenant chez moins de 5 % des personnes infectées par le SARS-CoV-2 non hospitalisées, les conséquences socio-économiques du COVID long sont néanmoins majeures. En raison de ses caractéristiques neuropsychiatriques, ce syndrome est considéré par certains comme une « fausse maladie » qui aboutit à la stigmatisation et l'isolement des malades. Pourtant, la persistance du SARS-CoV-2 dans le cerveau ainsi que l'identification d'anomalies neurophysiologiques, radiologiques et immunologiques semblent corroborer les plaintes des patients. Cette revue décrit brièvement cette maladie et reprend les anomalies physiopathologiques susceptibles d'expliquer les dysfonctionnements du système nerveux central.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 387-390

### ABSTRACT

Occurring in less than 5% of non-hospitalized SARS-CoV-2 infected persons, the socio-economic consequences of long COVID are nevertheless major. Because of its neuropsychiatric characteristics, this syndrome is considered by some as a «false disease» which leads to patients' stigmatization and isolation. However, the persistence of SARS-CoV2 in the brain as well as the identification of neurophysiological, radiological and immunological abnormalities seem to corroborate the patients' complaints. This review briefly describes this disease and summarizes the pathophysiological abnormalities that may explain the central nervous system dysfunctions.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 387-390

Key words : COVID long, post-acute sequelae of COVID 19, PASC, post-COVID Neurocognitive disorder, brain fog, physiopathology, epidemiology

### Points forts

- Le COVID long complique moins de 5 % des cas non hospitalisés ;
- Il persiste plus de 8 mois dans plus de 90 % des cas ;
- L'intolérance à l'effort physique et intellectuel engendre un impact socio-économique majeur ;
- Les séquelles cognitives du COVID long sont corrélées à des anomalies corticales et limbiques ;
- A ce jour, il n'y a pas de score diagnostique ni de médicament ;
- Un trajet de soin permettant la prise en charge par la sécurité sociale de séances de kinésithérapie, d'ergothérapie, de psychologie et de logopédie sera bientôt officialisé.

### DÉFINITION

Le COVID long est un syndrome reconnu par l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) qui associe notamment la fatigue, l'intolérance à l'exercice physique et une dysfonction cognitive altérant la vie quotidienne. Il dure au moins deux mois et n'est considéré qu'à

partir de la 12<sup>e</sup> semaine post-infection afin d'éviter de prendre en compte les conséquences éventuelles des lésions résiduelles de l'épisode aigu. Les symptômes sont permanents ou fluctuants. Tout autre diagnostic expliquant les plaintes doit avoir été exclu<sup>1</sup>.

## ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La prévalence du COVID long est souvent surestimée car elle est évaluée sans comparaison à un groupe témoin de patients n'ayant pas été infectés par le SARS-CoV-2. L'étude comparée de Ziyad Al-Aly indique probablement plus fidèlement l'incidence des symptômes du COVID long qui, pris séparément, oscille entre 1 et 5 % parmi les malades n'ayant pas été hospitalisés<sup>2</sup>. Ces chiffres peuvent atteindre 10 % si l'épisode aigu a justifié un séjour aux soins intensifs.

Durant l'été 2022 au Royaume-Uni, l'office national des statistiques observe que les femmes et les hommes sont touchés presque identiquement (RR (Risque Relatif) 1,25 en défaveur de femmes). La prévalence culmine entre 35 et 59 ans<sup>3</sup>. Bien que décrit dans des populations pédiatriques, il semble que sa prévalence y soit négligeable<sup>4</sup>. En effet, une revue systématique des études contrôlées démontre que la fréquence des symptômes présents chez les enfants préalablement infectés n'est pas différente de celle des enfants ne l'ayant pas été<sup>5</sup>. Le COVID long touche toutes les ethnies sans évidence de prédominance<sup>6</sup>. Plus de 70 % des patients réduisent leur temps de travail<sup>6</sup>. L'impact économique est donc majeur.

Les trois facteurs de risque identifiés sont le diabète de type 2, la présence au diagnostic d'auto-anticorps (anti-interféron de type I, anti-nucléaire anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-U1RNP et anti-P1) et la réactivation du virus Epstein-Barr lors de l'infection aiguë<sup>7</sup>. La vaccination anti-SARS-CoV-2 diminue partiellement l'incidence du COVID long (hazard ratio de 0,85)<sup>2</sup>.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Les symptômes se déclarent endéans les 2 à 7 semaines suivant l'infection aiguë. Le COVID long n'apparaît donc pas après ce délai. Dans 91 % des cas, il persiste après 8 mois. Les symptômes les plus fréquents observés en 2020<sup>6</sup> sont repris dans la figure 1. Le terme « brouillard cérébral » associe un déficit de mémoire à court terme, des difficultés de concentration et d'autres troubles cognitifs décrits par les patients comme « l'impossibilité d'avoir les idées claires devant une situation complexe » ou plus globalement des difficultés à effectuer une tâche intellectuelle. Une sensation d'instabilité est souvent décrite. Par contre, les traits dépressifs sont peu décrits au début et apparaissent de manière tardive en réaction à l'invalidité. Plus de 85 % des patients décrivent des « malaises aigus » déclenchés par l'activité physique<sup>6</sup>. Intolérants au moindre effort, ils témoignent : « je dois m'allonger après avoir marché cent mètres » ou « je ne peux plus porter ma fille de 3 ans ».

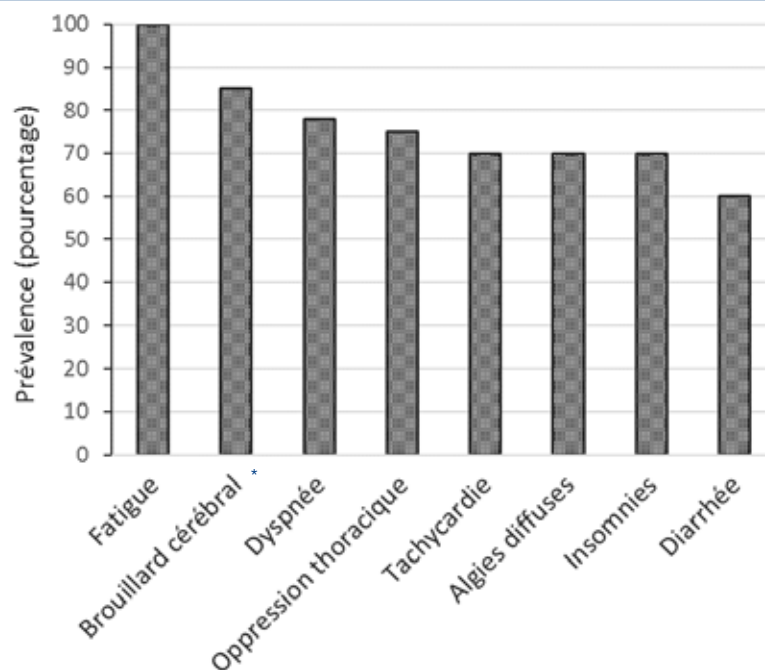
Trois sous-groupes sont décrits en fonction de la polarisation des symptômes neurologiques, algiques ou cardiorespiratoires. Cette distinction est peu utile compte tenu du recouvrement majeur entre les groupes.

## DIAGNOSTIC

Au moment de la rédaction de cet article, il n'existe aucun critère ou score diagnostique du COVID long. Il n'y a d'ailleurs pas de nombre minimal de symptômes requis pour le diagnostic. Le CDC (*Centers of Disease*

Figure 1

Prévalence des symptômes les plus fréquents ayant été ressentis endéans les 6 mois.



Données récoltées au départ des réponses fournies par 3762 sujets ayant participé à un sondage en ligne durant l'année 2020 dans 56 pays. Les patients présentaient au moins un symptôme du COVID long et la moyenne d'âge était de 56 +/- 25 ans (dév. Standard). (\*) La définition du brouillard cérébral est reprise dans la section « présentation clinique ».

*Control and Prevention*) insiste sur le fait que des résultats objectifs de laboratoire ou d'imagerie ne doivent pas être utilisés comme la seule mesure évaluant le bien-être d'un patient ; l'absence d'anomalies de laboratoire ou d'imagerie n'invalide pas l'existence, la gravité des symptômes présentés<sup>8</sup>.

## RATIONNEL POUR UNE AUTHENTIQUE MALADIE

Plusieurs observations suggèrent que le COVID long résulte de lésions organiques et de dysfonctions neurologiques. Par exemple, la COVID-19 légère entraîne un amincissement durable des cortex orbitofrontaux et parahippocampiques. Des altérations tissulaires sont aussi détectées par IRM dans les aires connectées au cortex olfactif de même qu'une réduction de la taille globale du cerveau<sup>9</sup>. En parallèle, le <sup>18</sup>FDG-PET scanner objective un hypométabolisme des aires cérébrales reliées au système olfactif, y compris l'hippocampe et les amygdales<sup>10</sup>. De plus, les patients ayant souffert d'anosmie souffrent d'avantage d'un déficit de la mémoire immédiate<sup>11</sup>. Enfin, les déclin de la mémoire de travail, des fonctions exécutives et de la visualisation spatiale sont corrélés à des altérations de l'électroencéphalographie et de la substance blanche pariéto-occipitales à l'IRM<sup>11</sup>. Ces anomalies du système limbique et des aires pariéto-occipitales droites expliquent possiblement les plaintes cognitives des patients. Ces structures participent au processus de mémorisation, d'encodage et d'interprétation des paysages complexes. Ces anomalies pourraient donc expliquer le « brouillard cérébral » décrit par les patients qui ne parviennent pas « à avoir les idées claires » sur une situation faisant intervenir plusieurs objets, actions ou personnages dans un environnement. Les activités comme suivre un film, lire un roman ou conduire dans la circulation deviennent compliquées voir épuisantes.

Plusieurs études suggèrent que le SARS-CoV-2 est un virus neurotrope. Chez la souris, l'envahissement cérébral s'observe encore après 2 mois<sup>12</sup>. Chez l'homme, cette invasion est confirmée grâce à l'analyse des exosomes sanguins, vésicules cytoplasmiques libérées par les neurones et astrocytes. Cette approche évalue « à distance » les anomalies présentes dans le cerveau<sup>13</sup>. Des taux élevés de protéines virales sont détectés uniquement dans les exosomes des patients atteints de COVID long. Ces taux sont d'autant plus élevés que les patients présentent des altérations cognitives. De plus, l'analyse des protéines mitochondriales indiquent que le métabolisme neuronal n'est perturbé qu'en présence de séquelles cognitives. Enfin, les autopsies post-COVID-19 retrouvent la présence d'ARN et de protéines virales dans le cerveau jusqu'à 230 jours post-infection<sup>14</sup>.

Chez l'homme, la souris et le hamster, l'épisode aigu de SARS-CoV-2 induit un climat pauci-inflammatoire dans le cerveau et notamment dans l'hippocampe<sup>12,15</sup>. Cet état se caractérise par une perméabilité aberrante de la barrière hémato-méningée, une activation microgliale et l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme CCL11, l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6. Parallèlement, les

taux de CCL11 sont plus élevés chez les patients atteints de séquelles cognitives<sup>12</sup>. Chez la souris, les modèles de COVID-19 légère s'accompagnent d'altérations de la neurogénèse hippocampique et d'une perte de substance blanche sous-corticale jusqu'à au moins 7 semaines. Chez le hamster, l'inoculation du SARS-CoV-2 par les voies olfactives génère des lésions du cortex semblables à celle de la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson (taupathies et synucleinopathies respectivement)<sup>16</sup>. Enfin, l'autopsie de patients durant la phase inflammatoire de la COVID 19 montre que ce sont les dépôts de complexes immuns sur l'endothélium cérébral qui provoque les microthromboses vasculaires, la gliose et une perte neuronale focale<sup>17</sup>.

La protection partielle contre le COVID long apportée par la vaccination suggère un rôle de l'immunité. Cependant des recherches considérables, utilisant les techniques les plus avancées, n'ont pas identifié de facteur de susceptibilité immunogénétique ou de processus auto-immunitaire<sup>7</sup>. Néanmoins, l'équipe de Visvabarhaty observe que les patients souffrant de COVID long présentent des réponses immunitaires vigoureuses mais dirigées contre des antigènes différents du SARS-CoV-2 comparativement au COVID résolu<sup>18</sup>. Toutefois, aucun lien de cause à effet n'est établi entre ces observations et les symptômes.

Chez les patients qui se plaignent d'insomnies, il existe une élévation franche des protéines qui inhibent la régulation du rythme circadien<sup>7</sup>. En ce qui concerne les diarrhées, elles sont associées au portage chronique du virus dans l'intestin qui persiste jusqu'à 7 mois chez environ 4 % des malades<sup>19</sup>. Finalement, les palpitations décrites chez les COVID long résultent d'un authentique syndrome dysautonomique caractérisé par une diminution de l'activité du système nerveux parasympathique, en dehors de tout effet de déconditionnement<sup>20</sup>.

## PRONOSTIC ET TRAITEMENTS

Contrairement à certaines pathologies neurodégénératives, l'histoire naturelle du COVID long évolue vers la guérison. En effet, de nombreuses rémissions sont décrites<sup>21,22</sup> alors qu'aucun cas aboutissant vers un état terminal « végétatif » n'est rapporté. De même, d'après différents tests neurocognitifs l'équipe de Giordano Cecchetti objective une récupération de certaines fonctions après 10 mois<sup>11</sup>.

A ce jour, aucun médicament n'est reconnu dans le traitement du COVID long. Bien que la fluvoxamine, un SSRI aux propriétés anti-inflammatoires<sup>23</sup>, soit pressentie comme candidate, aucune étude randomisée n'a encore été réalisée. Sur le terrain, cet antidépresseur est pourtant déjà prescrit sans qu'aucun bénéfice ne soit observé. La prise en charge repose donc sur le soutien pluridisciplinaire des médecins, psychologues, ergo/kinésithérapeutes, logopèdes afin de rééduquer les capacités physiques et cognitives. En Belgique, les autorités devraient bientôt officialiser la création d'un trajet de soins

accordé aux patients diagnostiqués COVID long<sup>24</sup>. Il pourra s'agir d'un trajet d'un seul ou plusieurs types de soins, en kinésithérapie (48 séances), logopédie (7 séances), ergothérapie ou psychologie (à définir).

**Remerciements :** Je remercie les Drs Elie Cogan, Alexandra Cogan et Bruno Couturier pour les corrections et commentaires apportés à ce manuscrit.

**Conflits d'intérêt :** néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation mondiale de la santé. (Consulté le 2 juillet 2022). Maladie à coronavirus (COVID-19) : affection post-COVID-19 16 décembre 2021. [https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).
2. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28(7):1461-1467.
3. Office of National Statistics. (Consulté le 2 juillet 2022). Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 7 July 2022 edition. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/all-data-relating-to-prevalence-of-ongoing-symptoms-following-coronavirus-covid-19-infection-in-the-uk/7-july-2022>.
4. Kikkenborg Berg S, Palm P, Nygaard U, Bundgaard H, Petersen MNS, Rosenkilde S *et al.* Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Jun 22:S2352-4642(22)00154-7.
5. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ *et al.* Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022 Feb;84(2):158-170.
6. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y *et al.* Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019.
7. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J *et al.* Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20.
8. Centers for Disease Control and Prevention. (Consulté le 2 juillet 2022). Long COVID or Post-COVID Conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/> Updated July 11, 2022.
9. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P *et al.* SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 2022;604(7907):697-707.
10. Guedj E, Champion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H *et al.* 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(9):2823-2833.
11. Cecchetti G, Agosta F, Canu E, Basaia S, Barbieri A, Cardamone R *et al.* Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J Neurol.* 2022;269(7):3400-3412.
12. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J *et al.* Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell.* 2022;185(14):2452-2468.e16.
13. Peluso MJ, Deeks SG, Mustapic M, Kapogiannis D, Henrich TJ, Lu S *et al.* SARS-CoV-2 and Mitochondrial Proteins in Neural-Derived Exosomes of COVID-19. *Ann Neurol.* 2022;91(6):772-781.
14. Chertow D *et al.* SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1139035/v1> (2021) doi:10.21203/rs.3.rs-1139035/v1.
15. Klein R *et al.* COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1031824/v1> (2021) doi:10.21203/rs.3.rs-1031824/v1.
16. Käufer C, Schreiber CS, Hartke AS, Denden I, Stanelle-Bertram S, Beck S *et al.* Microgliosis and neuronal proteinopathy in brain persist beyond viral clearance in SARS-CoV-2 hamster model. *EBioMedicine.* 2022;79:103999.
17. Lee MH, Perl DP, Steiner J, Pasternack N, Li W, Maric D *et al.* Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19. *Brain.* 2022;145(7):2555-2568.
18. Visvabharathy L *et al.* (Consulté le 2 juillet 2022). Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.08.08.21261763> (2021) doi:10.1101/2021.08.08.21261763.
19. Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, Vance SE, Dahlen A, Hedlin H *et al.* Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med (N Y).* 2022;3(6):371-387.e9.
20. Bisbal F, Massanella M, Sarrias A, Adeliño R, Riverola A, Paredes R *et al.* Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):298.
21. Alwan NA. The teachings of Long COVID. *Commun Med (Lond).* 2021;1:15.
22. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaut P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun.* 2022;13:1812.
23. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA *et al.* Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med.* 2019;11(478):eaau5266.
24. Guillaume J, Guillaume JC. Bonne nouvelle pour les patients atteints de Covid long: ils vont bénéficier de remboursements de soins spécifiques. *La libre Belgique.* 3 juin 2022. <https://www.lalibre.be/belgique/societe/2022/06/03/bonne-nouvelle-pour-les-patients-atteints-de-covid-long-ils-vont-beneficier-de-remboursements-de-soins-specifiques-QRYQMR73UZD4VD7X7KPC47CZAI/>.

Travail reçu le 18 juillet 2022 ; accepté dans sa version définitive le 30 juillet 2022.

CORRESPONDANCE :

B. VOKAER

Hôpital Erasme (ULB)

Service de Médecine interne et Immunodéficience

Route de Lennik, 808- 1070 Anderlecht

Email : benoit.vokaer@erasme.ulb.ac.be