

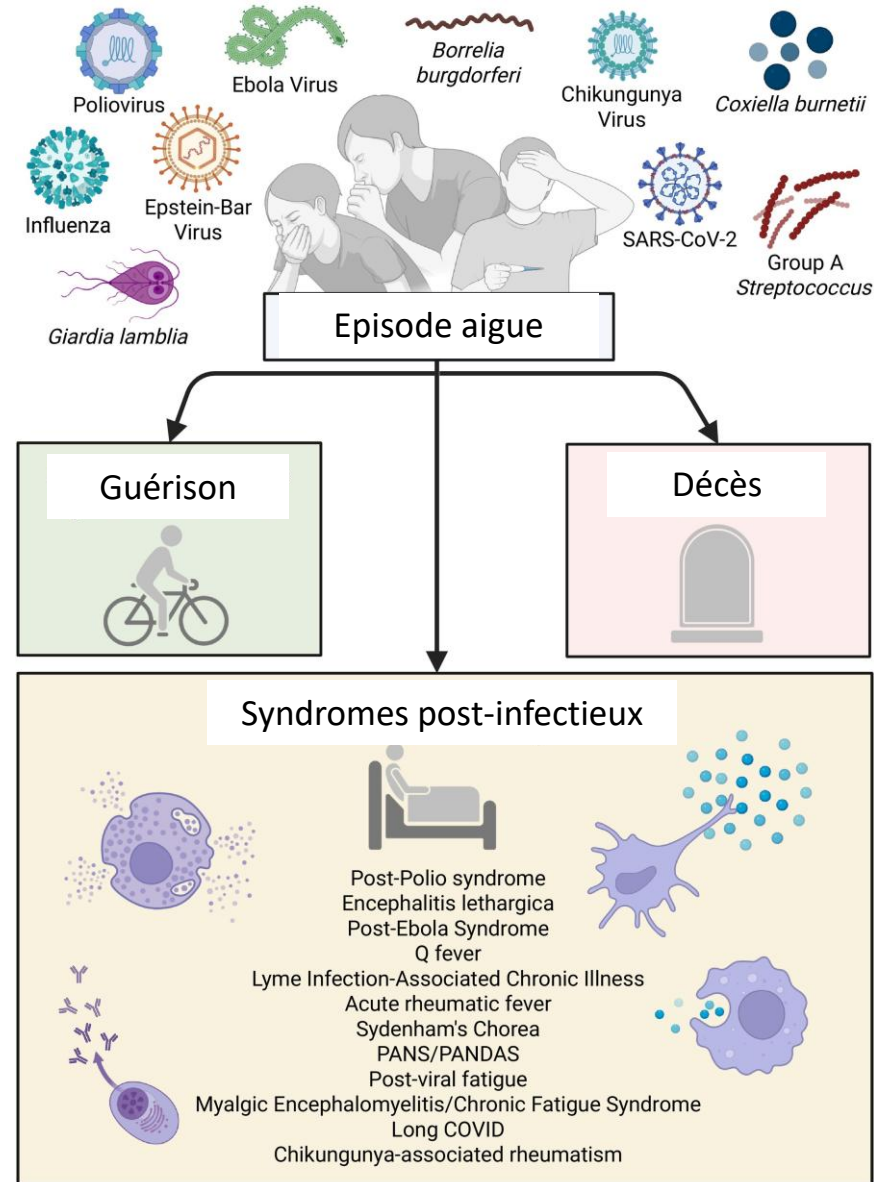
Symptômes persistants après une infection

Dr Stephanie Longet, Professeur junior

Groupe Immunité des Muqueuses et Agents Pathogènes

Université de Saint-Etienne

Définition du syndrome post-infectieux



Trends in Immunology

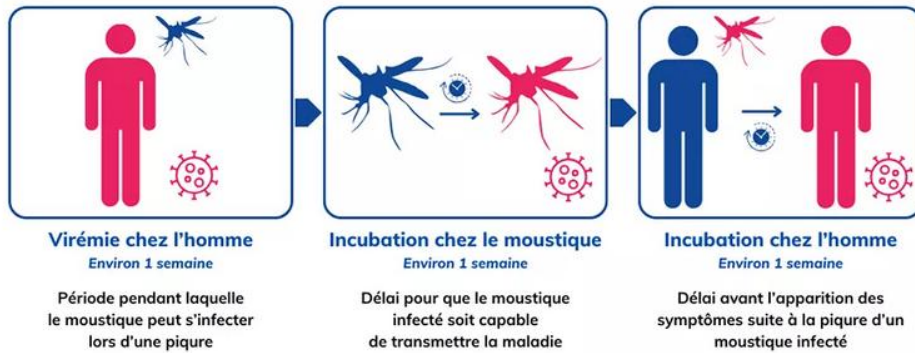
Le virus du chikungunya peut déclencher des maladies auto-immunes (arthrites)

Comment se transmet le virus du Chikungunya ?

Une personne infectée peut contaminer un moustique pendant la période où le virus est présent dans son sang (virémie) : à partir d'environ **2 jours avant les premiers symptômes et jusqu'à 7 jours après**.

Le moustique tigre prélève alors du virus et peut, après une période d'environ une semaine, devenir infectant et contaminer une autre personne saine lors d'une pique.

Cycle de transmission de la dengue, du chikungunya et du Zika

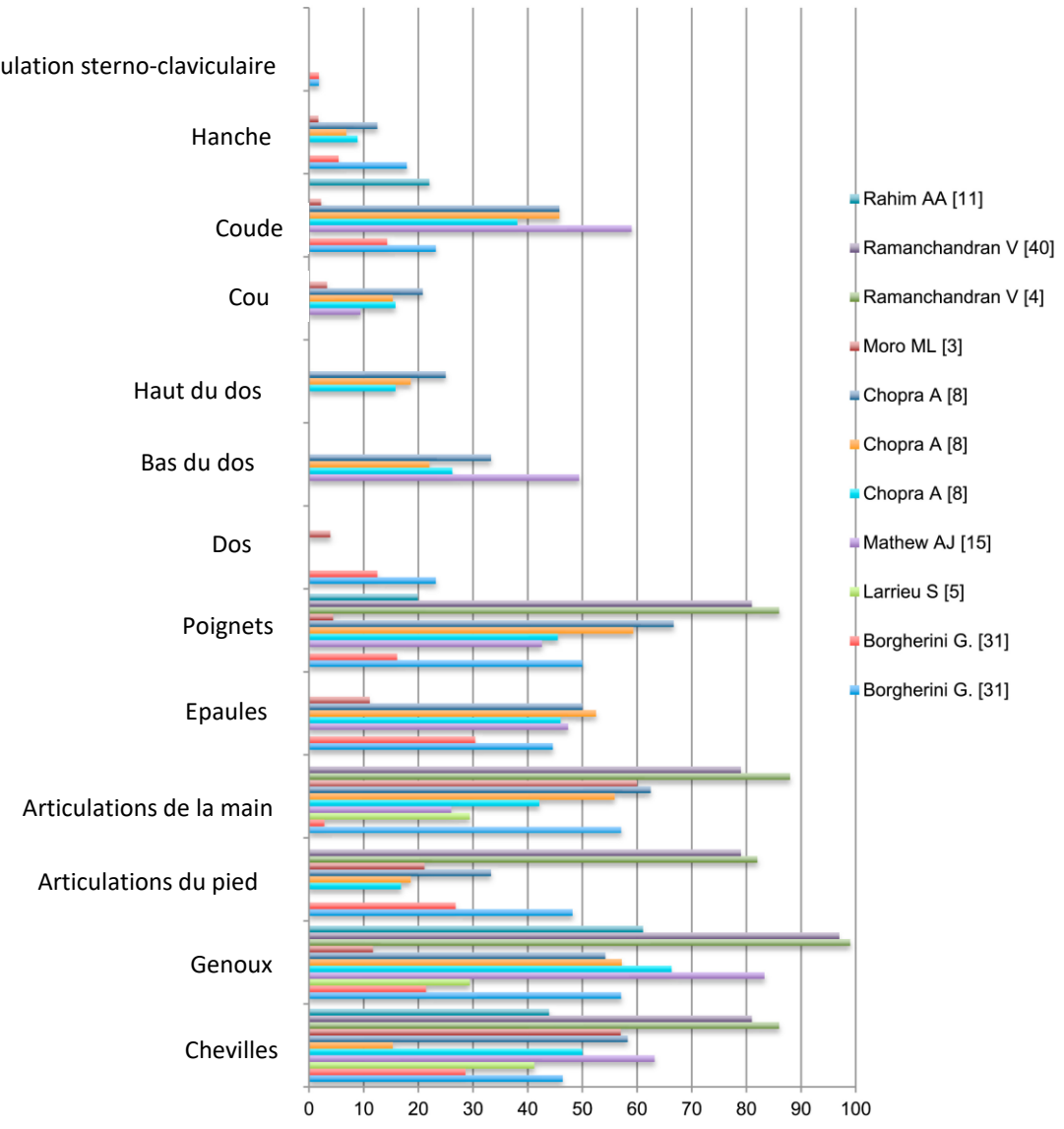


Par opposition à un cas importé qui revient d'un séjour en zone de circulation et qui a été contaminé sur place par l'une de ces maladies, **on parlera de cas autochtone lorsqu'une personne contracte la maladie sur le territoire métropolitain sans avoir voyagé.**

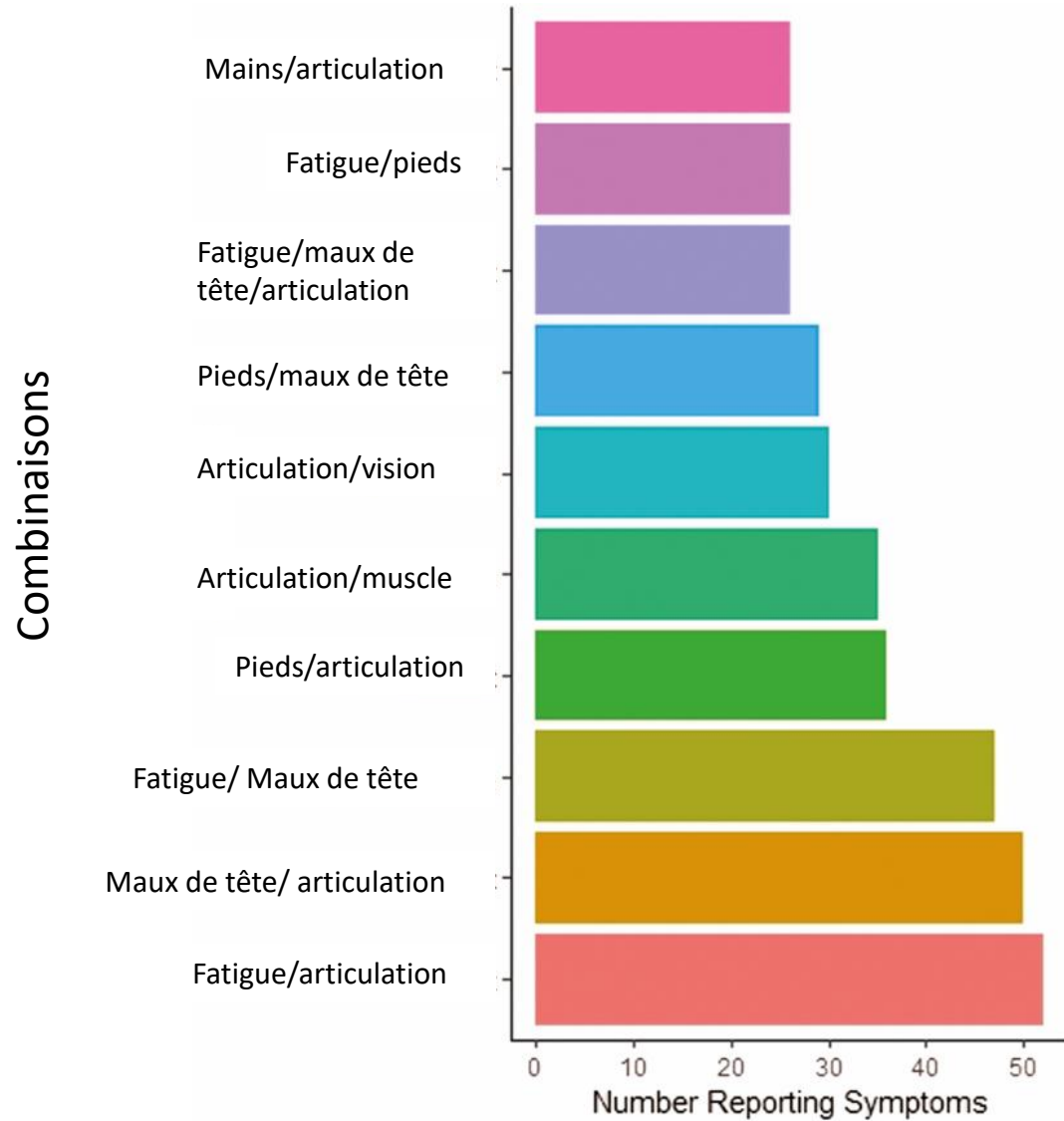
La transmission est également possible via les produits issus du corps humain (transfusions, greffe, etc.). Pour le Zika, la transmission par voie sexuelle existe lors de rapports non protégés.

<https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/chikungunya-modes-de-transmission-et-mesures-de-prevention>

Articulation sterno-claviculaire

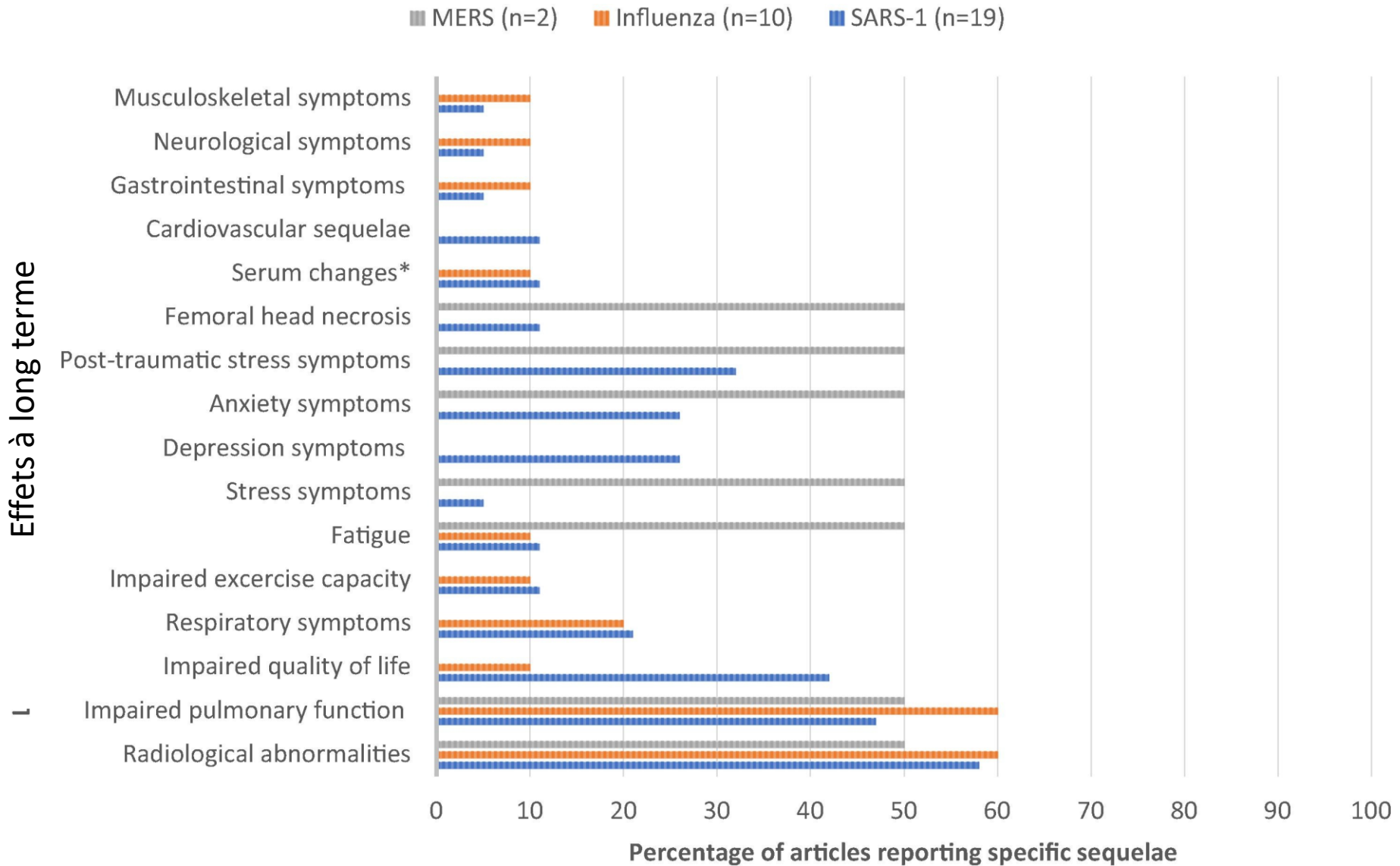


Symptômes persistants après une infection au virus Ebola



Des symptômes post-infection sont rapportés chez plus de 75% des survivants et persistent plus de 4 ans après l'infection.

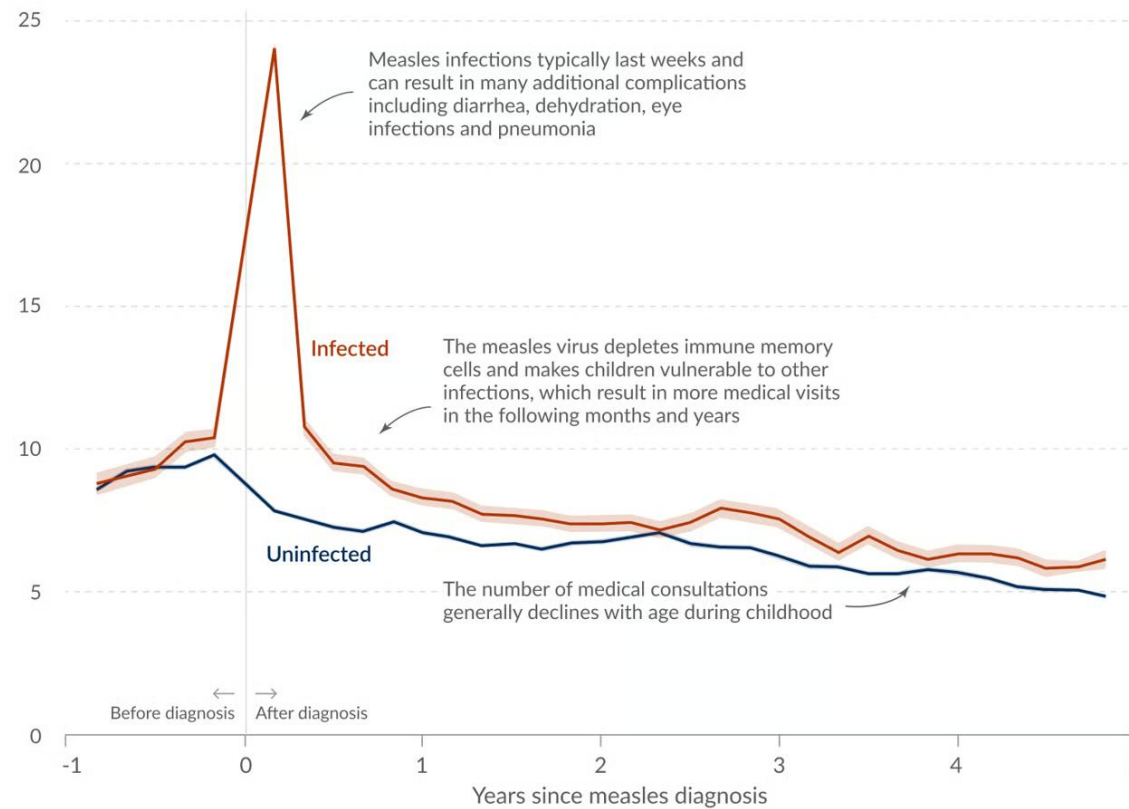
Symptômes persistants après des infections virales respiratoires



L'impact du virus de la rougeole sur le système immunitaire

Nombre de rdv médicaux chez des enfants après infection à la rougeole

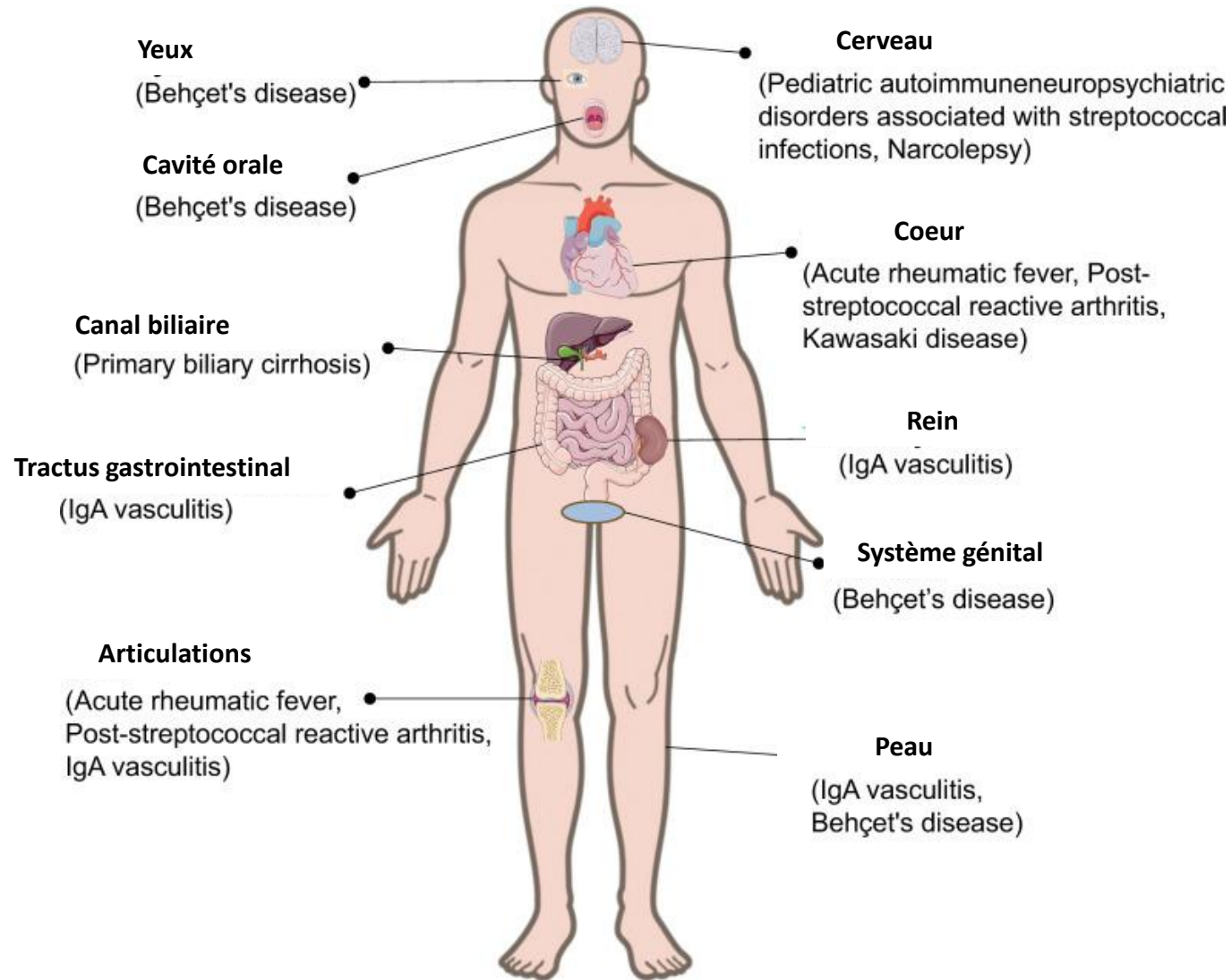
Average number of medical consultations per person-year



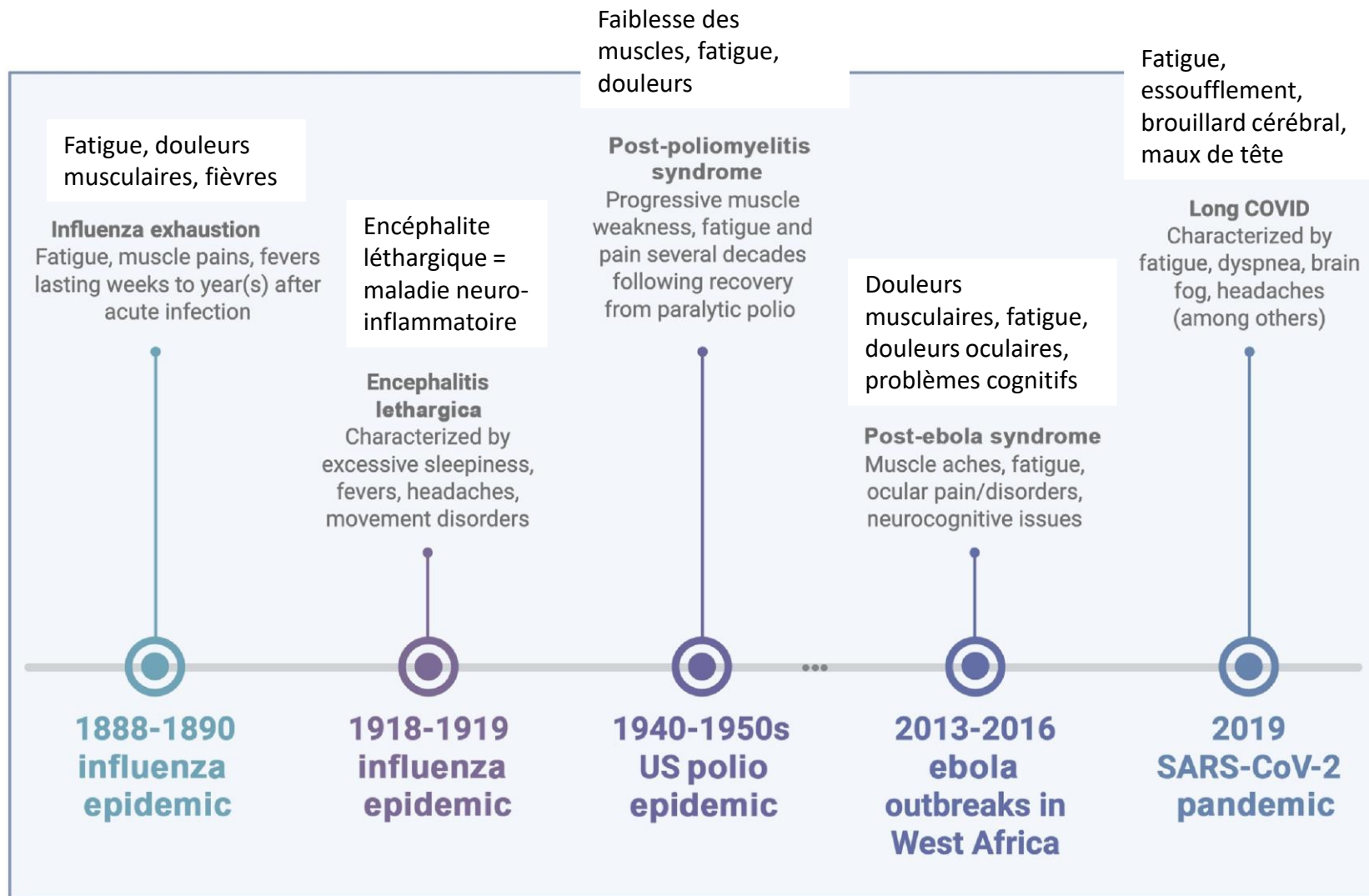
Infectés

Non infectés

Infection aux streptocoques et maladies auto-immunes



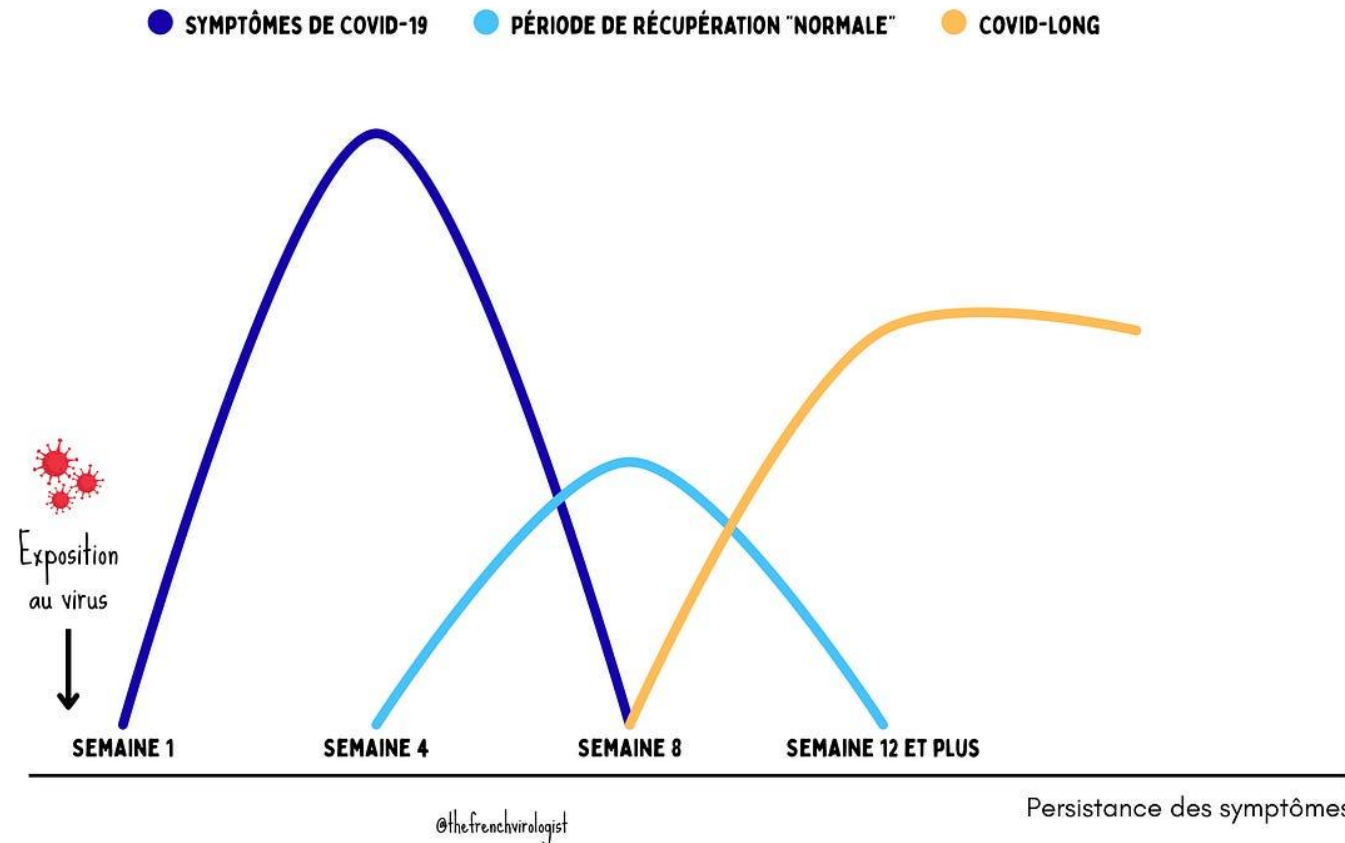
Augmentation des cas avec des symptômes persistants après les épidémies/pandémies



Trends in Immunology

Définition du syndrome post-infection

Exemple: COVID long



La définition officielle du COVID long établie par l'OMS, c'est la persistance de symptômes dans les 3 mois après l'infection probable ou confirmée par le virus SARS-CoV-2 et qui ne peuvent pas être expliqués par une autre cause.

Epidémiologie COVID long

**6/100 personnes infectées par SARS-CoV-2
développent des symptômes persistants**



Ce syndrome post-viral pourrait toucher entre 65 à 200 millions de personnes dans le monde !

<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/covid-long-2-millions-de-personnes-presentaient-une-affection-post-covid-19-fin-2022#:~:text=7%2C1%25%20des%20participants%20ont,affection%20post%2DCOVID%2D19>

Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. The Journal of Infectious Diseases. 2022;226:1593–607

Symptômes du COVID long

Plus de 200 symptômes sont associés au COVID long

SYMPTÔMES DU COVID LONG

Plus de 200 symptômes recensés, mais certains sont plus fréquents que d'autres.



Le COVID long peut atteindre **de nombreux organes** : le cœur, les poumons, les reins, le cerveau, les intestins, la peau ou encore les organes reproducteurs.

Il peut toucher **plusieurs organes en même temps** (par ex. cœur + poumons + cerveau), mais **pas forcément les mêmes organes** d'une personne à l'autre.



Les symptômes sont donc très variés

Facteurs prédisposants CL: femmes et âge

Cohorte: enrôlement 1) durant la phase aiguë; 2) après la phase aiguë; 3) infection durant étude

Table 3. Long COVID Positivity and Distribution of Long COVID Research Index and Long COVID Subphenotypes Among Long COVID-Positive Participants Stratified by Sex Assigned at Birth.

	Participants	
	Female (n = 8969)	Male (n = 3307)
Long COVID positive, No. (%)	1845 (21)	532 (16)
Long COVID research index among long COVID-positive participants ^a		
Mean (SD)	16.5 (4.7)	15.9 (4.3)
Median (IQR)	15 (13-20)	15 (12-18)
Subphenotype cluster among long COVID-positive participants, No./total No. (%) ^b		
1	397/1845 (22)	112/532 (21)
2	202/1845 (11)	80/532 (15)
3	325/1845 (18)	148/532 (28)
4	527/1845 (29)	105/532 (20)
5	394/1845 (21)	87/532 (16)

back

Le risque est plus élevé pour les femmes que pour les hommes et ce risque augmente avec l'âge pour les femmes de 40 à 55 ans

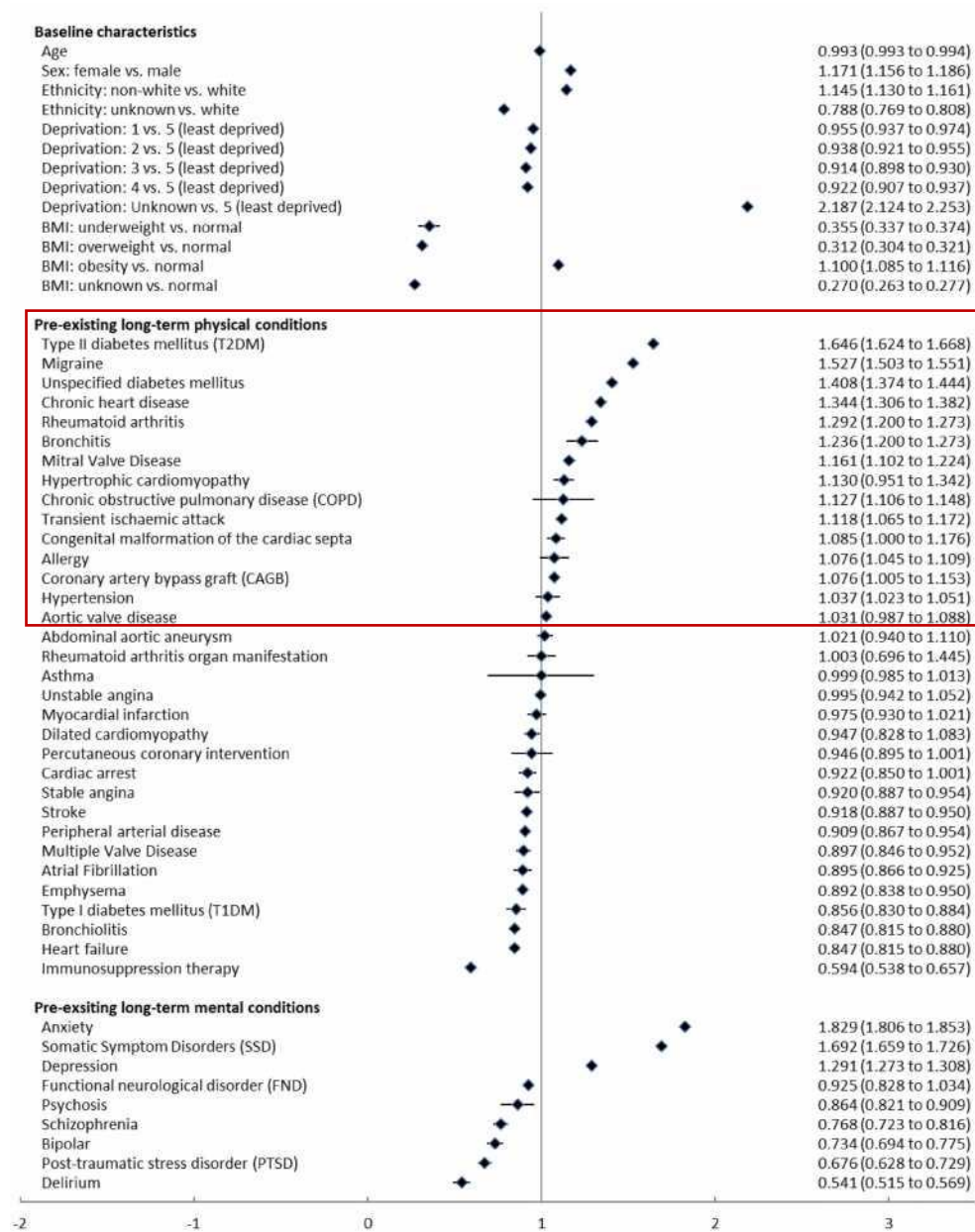
Pourquoi les femmes sont plus susceptibles aux symptômes persistants ? – notamment ceux éventuellement en lien avec une auto-immunité

- Impact des hormones féminines
- Chromosome X – inactivation d'un des deux mais pas complètement...
- Microchimérisme
- Microbiome
- Facteurs environnementaux

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7980266/>

Facteurs prédisposants CL: antécédents de santé

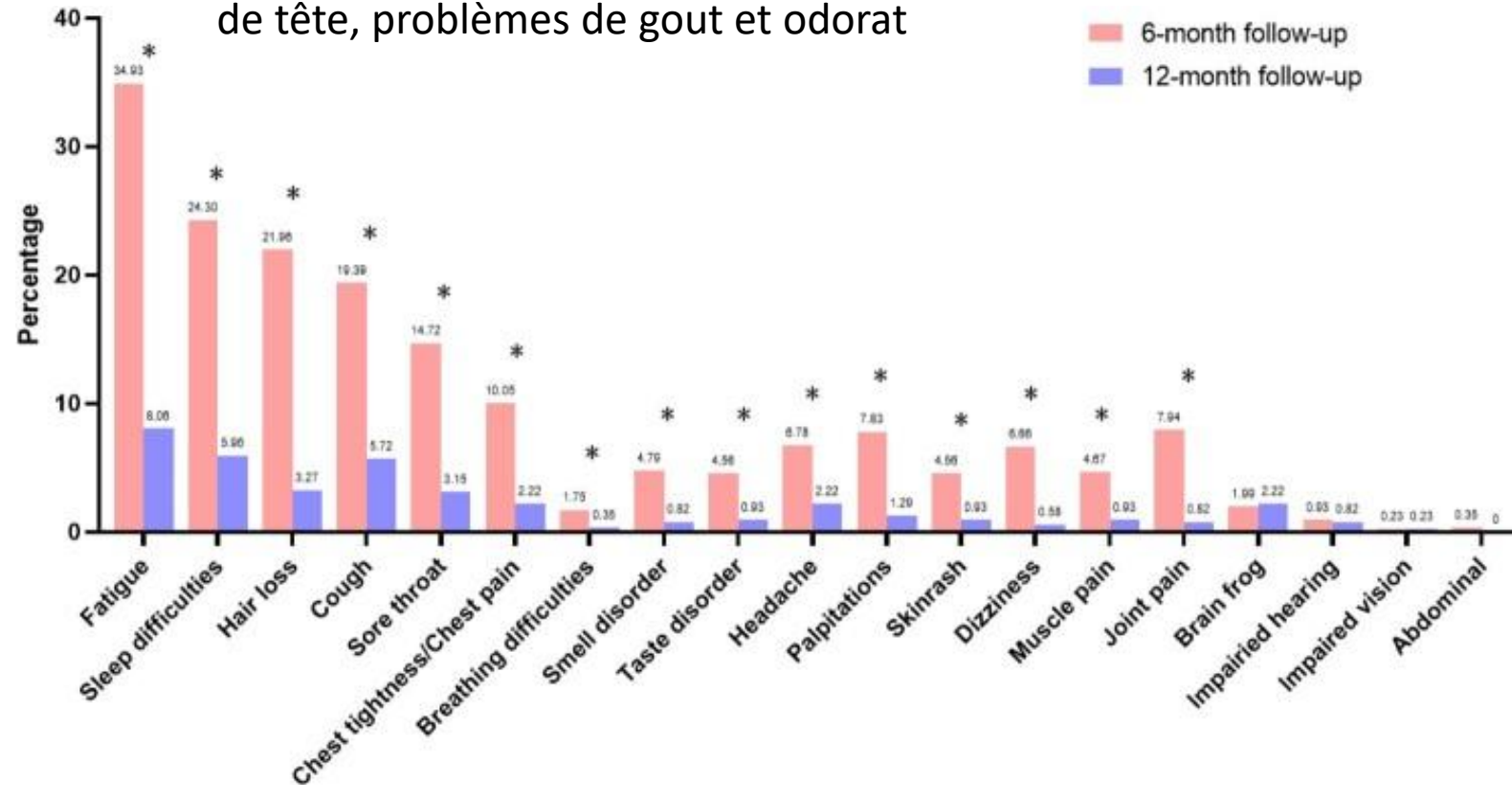
Migraines
Diabète
Maladies du cœur
Arthrite rhumatoïde



Facteurs prédisposants CL: sévérité de l'infection

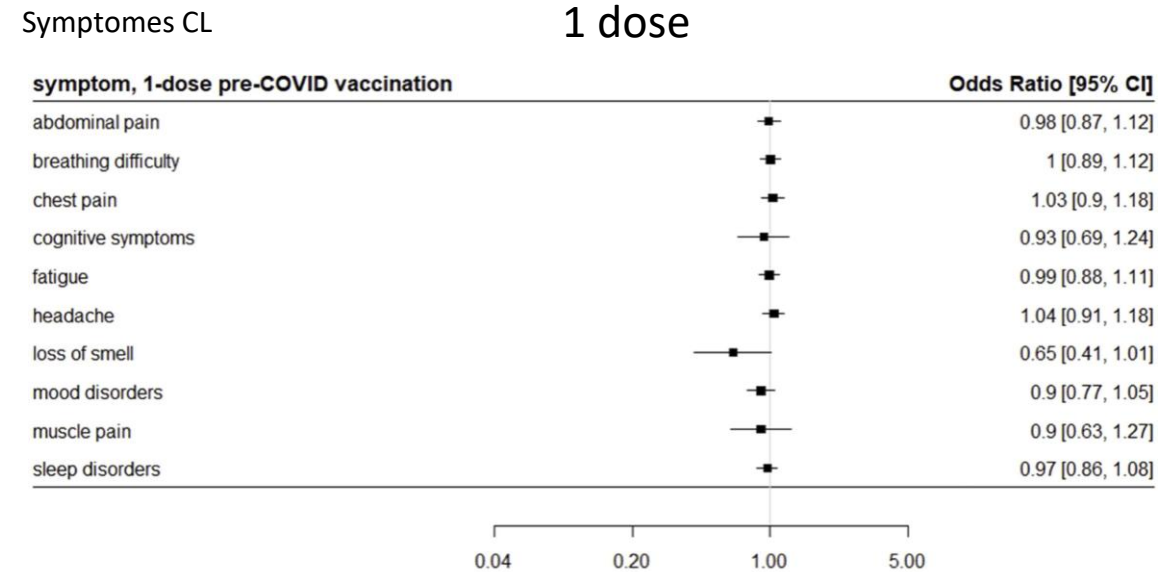
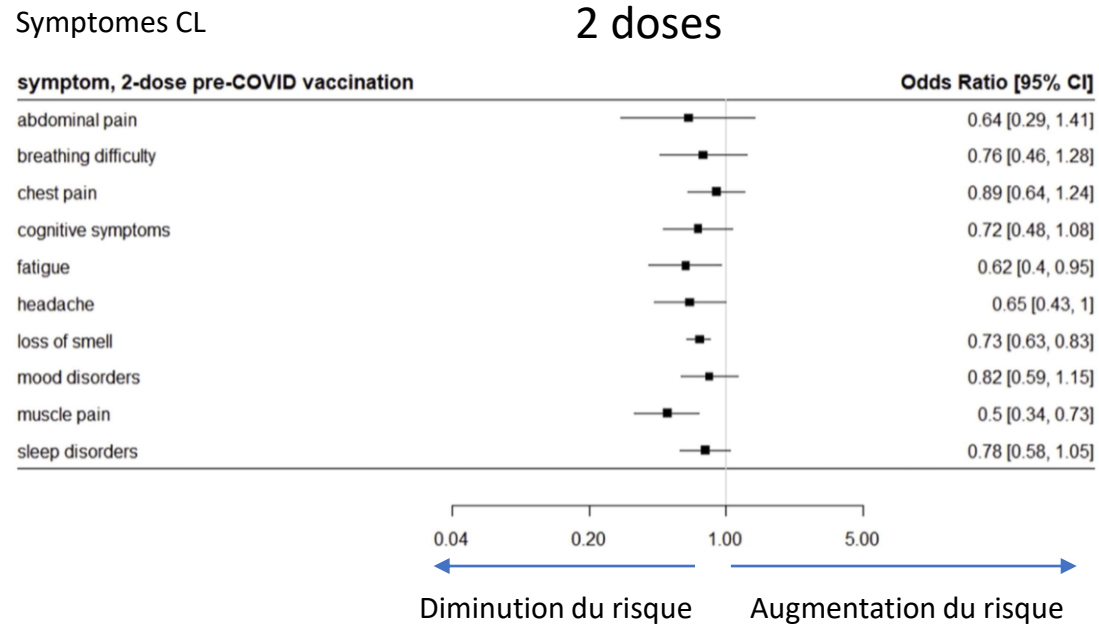
Patients hospitalisés

Fatigue, troubles du sommeil, perte de cheveux, toux, mal de gorge, douleur thoracique, difficultés respiratoires, palpitations; vertiges, douleurs articulaires, douleurs musculaires, maux de tête, problèmes de goût et odorat



La prévalence du développement du COVID long est plus élevée chez les personnes avec un COVID sévère donc parmi les patients hospitalisés

Facteurs prédisposants CL: statut vaccinal



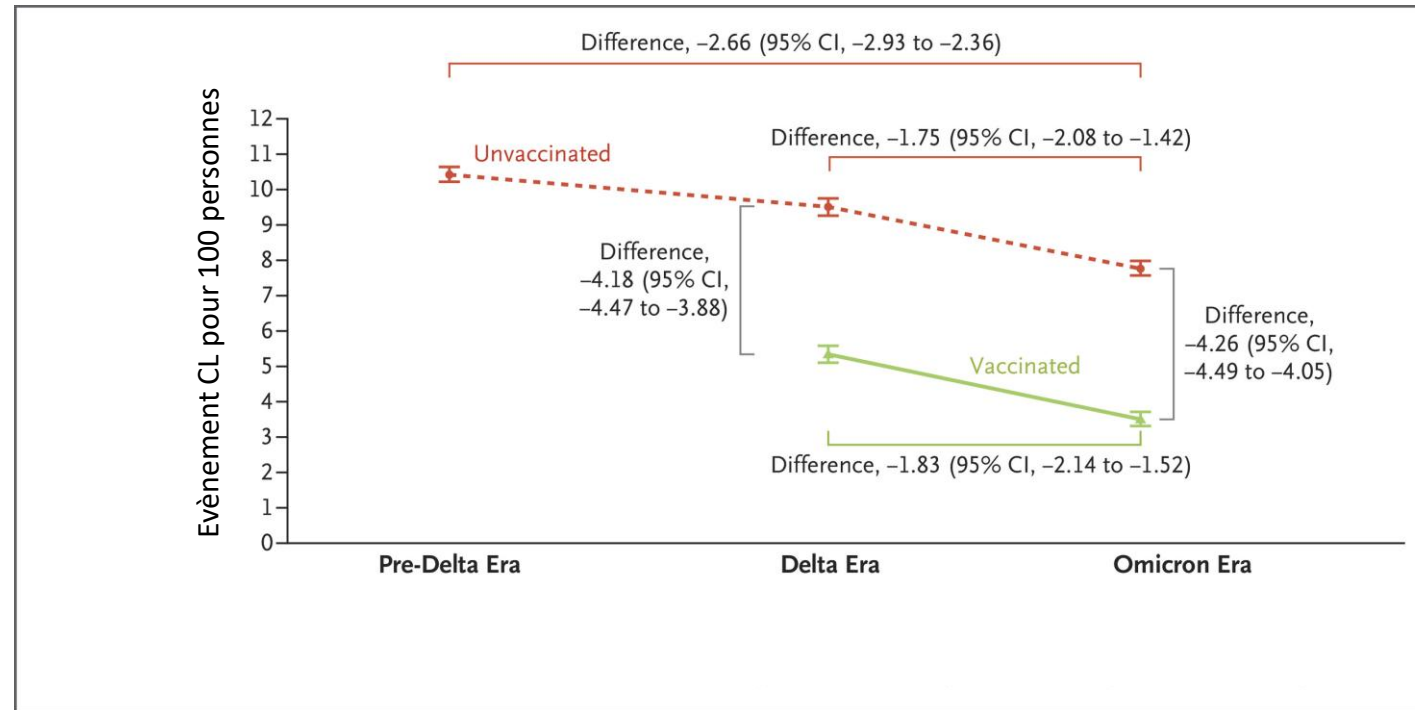
La vaccination avant une infection (2 doses) réduit le risque de développer un COVID long – réduction de 24%

Une dose après infection réduit de 15% la probabilité de développer ensuite un COVID long

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445324002937?via%3Dihub#fig0015>

La prévalence du COVID long est plus élevée chez des personnes non vaccinées

Facteurs prédisposants CL: le variant du virus



Non vaccinés

Vaccinés

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2403211>

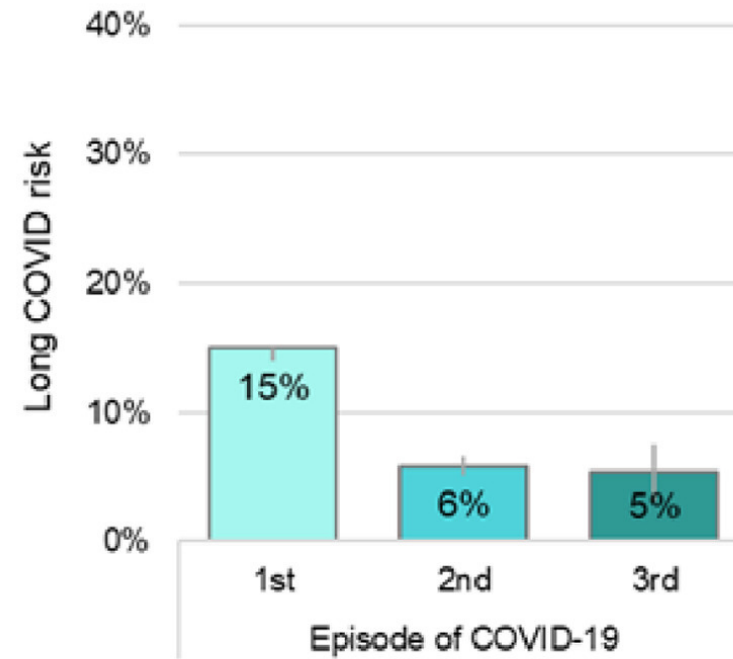
Parmi les non vaccinés, on a 10.42 évènements/100 personnes avant la période delta, 9.51 évènements/100 personnes durant la période delta et 7.76 évènements/personnes durant la période Omicron

Parmi les vaccinés, on a 5.34 évènements/100 personnes durant la période delta et 3.50 évènements/100 personnes durant la période Omicron

Facteurs prédisposants: nombre d'infections ?

Le risque est plus grand lors de la première infection

b. Risk of long COVID attributed to each COVID-19 episode



Facteurs prédisposants: nombre d'infections ? Les études se contredisent

Le risque augmente avec le nombre d'infections

Table 3. Multivariable Poisson regression models for predictors post-acute sequelae of COVID-19.

	Model 1			Model 2 ^a		
	RR	95% CI	P-value	RR	95% CI	P-value
Age (years)	1.01	(0.99, 1.02)	0.44	1.00	(0.99, 1.02)	0.55
Hypertension; Yes	1.19	(0.99, 1.44)	0.068	1.21	(0.99, 1.48)	0.057
Multiple SARS-CoV-2 Infections	1.40	(1.14, 1.72)	0.0010	1.41	(1.14–1.74)	0.001
COVID-19 Severity (ref: Mild/Asymptomatic)						
Moderate	2.36	(1.92, 2.90)	<0.0001	2.33	(1.88, 2.87)	<0.0001
Severe	3.22	(2.46, 4.20)	<0.0001	3.17	(2.41, 4.16)	<0.0001
Unvaccinated at first SARS-COV-2 infection	3.21	(2.41, 4.28)	<0.0001	3.29	(2.46, 4.41)	<0.0001

Cohorte: enfants et adolescents

Table 2 Number of events and incidence rate of patients after first and second infection episodes

Primary endpoint	
Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 diagnosis (U09.9)	
Incidence rate per million people per 6 months (95% CI)	
First infection	Second infection
903.7 (780.9–1026.5)	1883.7 (1565.1–2202.3)

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(25\)00476-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(25)00476-1/fulltext)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X24003119>

Causes hypothétiques

CAUSES POTENTIELLES DU COVID LONG

1 Auto-immunité



2 Persistance du virus



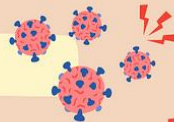
3 Dérèglement des vaisseaux sanguins



4 Lésions d'organes ou de tissus



5 Réactivation de virus latents



6 Dysbiose intestinale



7 Inflammation et dérèglement immunitaire



8 Atteintes neurologiques



DANS LE COVID LONG

Les chercheurs observent parfois des liens entre un symptôme et une anomalie **mais attention** :

1 - Corrélation ≠ causalité

Deux choses peuvent apparaître en même temps **sans que l'une cause l'autre.**

Exemple : On observe souvent fatigue + inflammation ensemble. Mais ça ne prouve pas que l'inflammation cause la fatigue : les deux peuvent être liées à un autre facteur.

2 - Cause ou conséquence ?

Il est parfois difficile de savoir si un symptôme est la **cause ou la conséquence du COVID long.**

Exemple : COVID long et déséquilibre du microbiote intestinal. Est-ce que le déséquilibre du microbiote entretient certains symptômes persistants du COVID long ou est-ce que c'est le COVID long qui a abîmé le microbiote et laissé ces séquelles ?

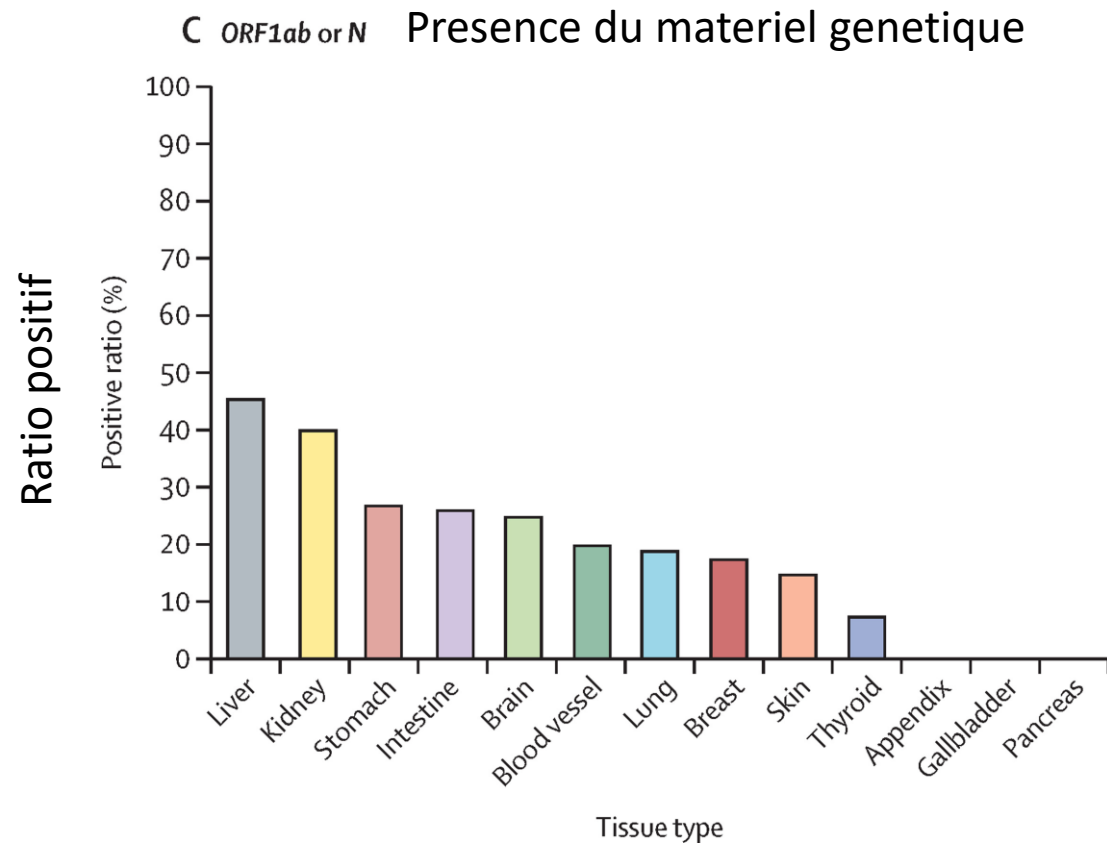


@thefrenchvirologist

Il n'y a pas UNE seule cause qui explique tout.

Détection du matériel génétique de SARS-CoV-2 dans différents tissus jusqu'à 4 mois après infection

Biopsies pour raisons médicales hors COVID chez ces patients

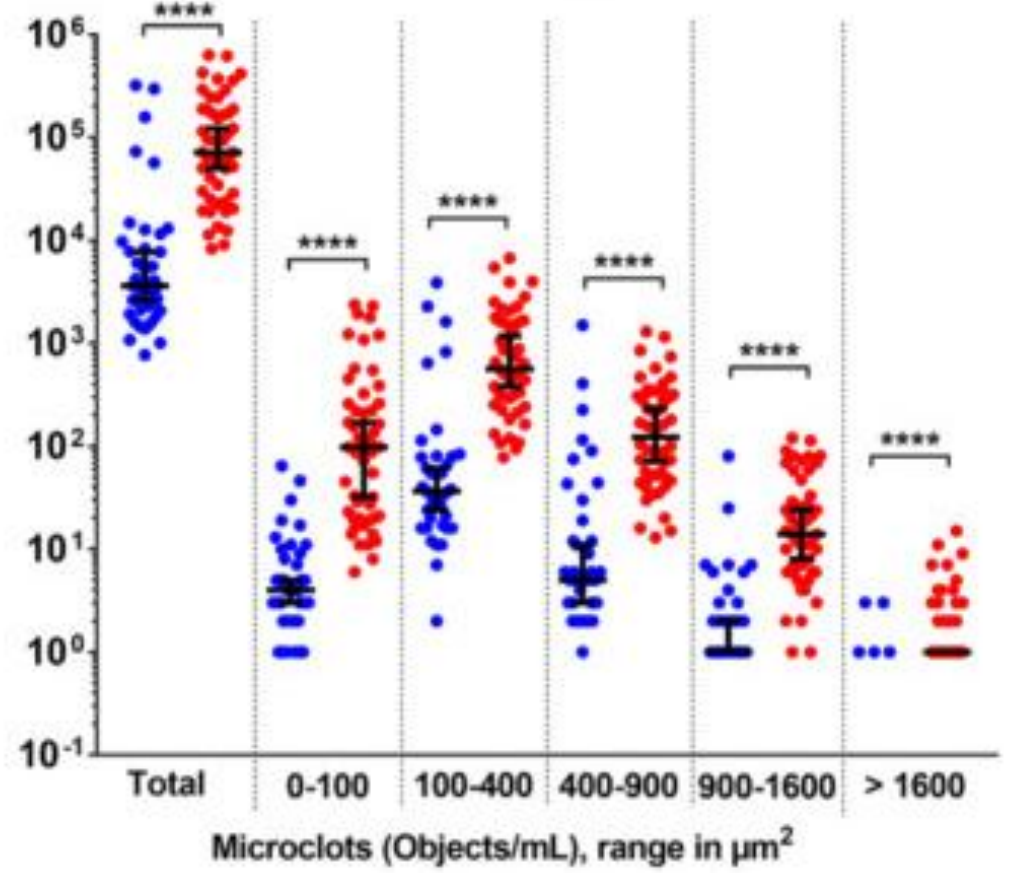


Foie
Rein
Estomac
Intestin
Cerveau
Vaisseaux
Poumons
Poitrine
Peau
Thyroïde
Appendice
Vesicule biliaire
Pancreas

Présence plus importante de microcaillots chez des patients CL

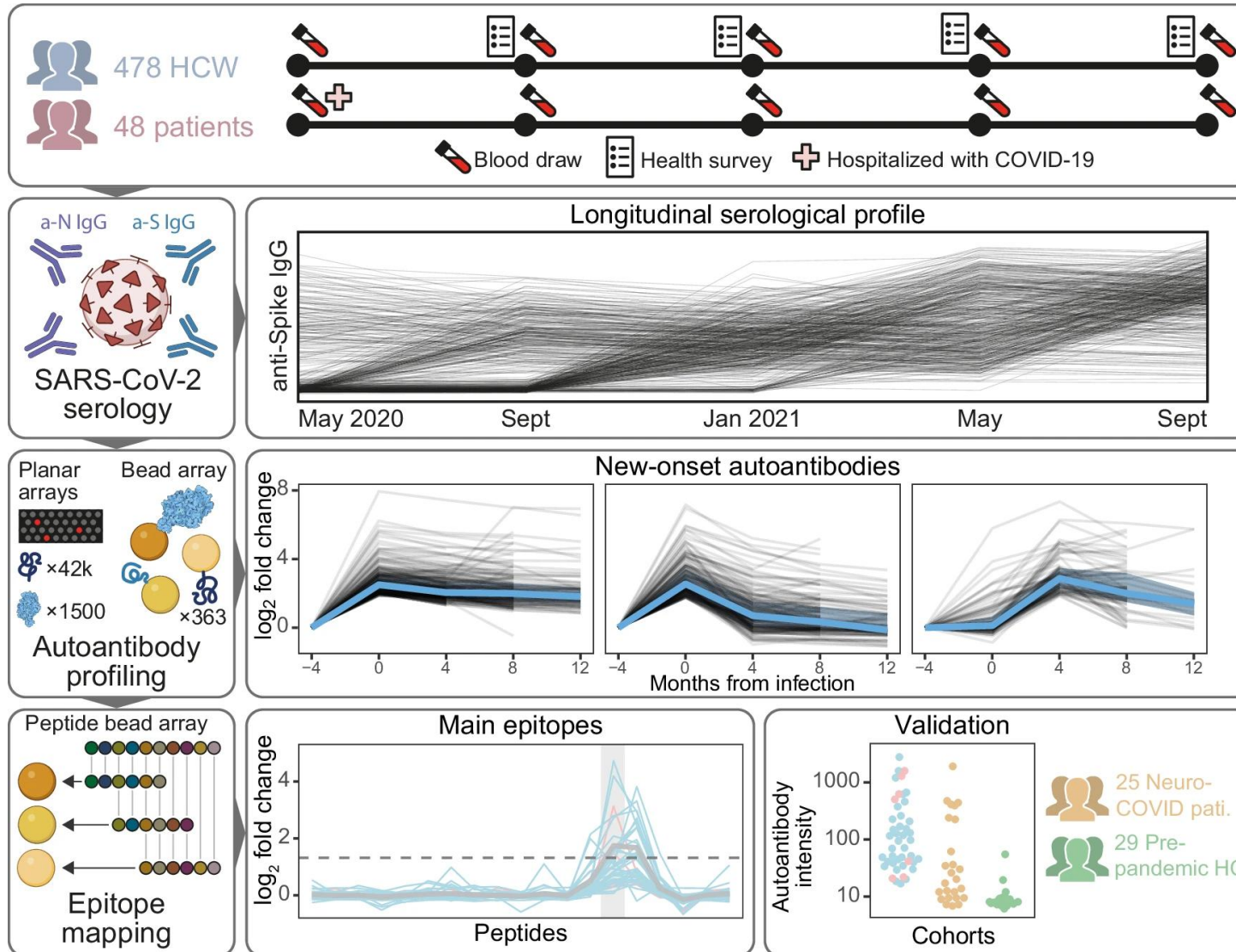
Covid long

Contrôle



Nombre de microcaillots/ml de sang

Persistence d'auto-anticorps chez des patients CL



Diagnostic

- Il n'existe pas de test permettant de confirmer le diagnostic.
- Le diagnostic de COVID long repose sur **un diagnostic d'exclusion**.

On cherche d'abord à éliminer les autres causes possibles avant de conclure que les symptômes sont liés à une infection passée par le SARS-CoV-2.

Le médecin retient ce diagnostic de "COVID long" quand une personne présente des symptômes nouveaux et persistants (fatigue extrême, essoufflement, brouillard mental, douleurs articulaires, etc.) apparus après un épisode évocateur de COVID (fièvre, toux, mal de gorge, etc.), et qu'aucune autre maladie ne permet de les expliquer.

→ Le scénario le plus "fiable" pour poser ce diagnostic, c'est celui où :

- La personne a été testée positive au COVID
- puis a développé des symptômes qui durent plusieurs mois après l'infection
- sans autre cause identifiée

Mais dans la vraie vie, beaucoup de gens n'ont pas été testés au moment de leur infection.

Dans ces cas-là, on peut seulement supposer qu'il s'agissait du COVID, en se basant sur :

La période et la circulation du virus à ce moment-là (est-ce qu'il y avait une vague de COVID ?) et la nature des symptômes.

→ Le diagnostic est donc souvent probable, même s'il n'est pas toujours confirmé noir sur blanc par un test.

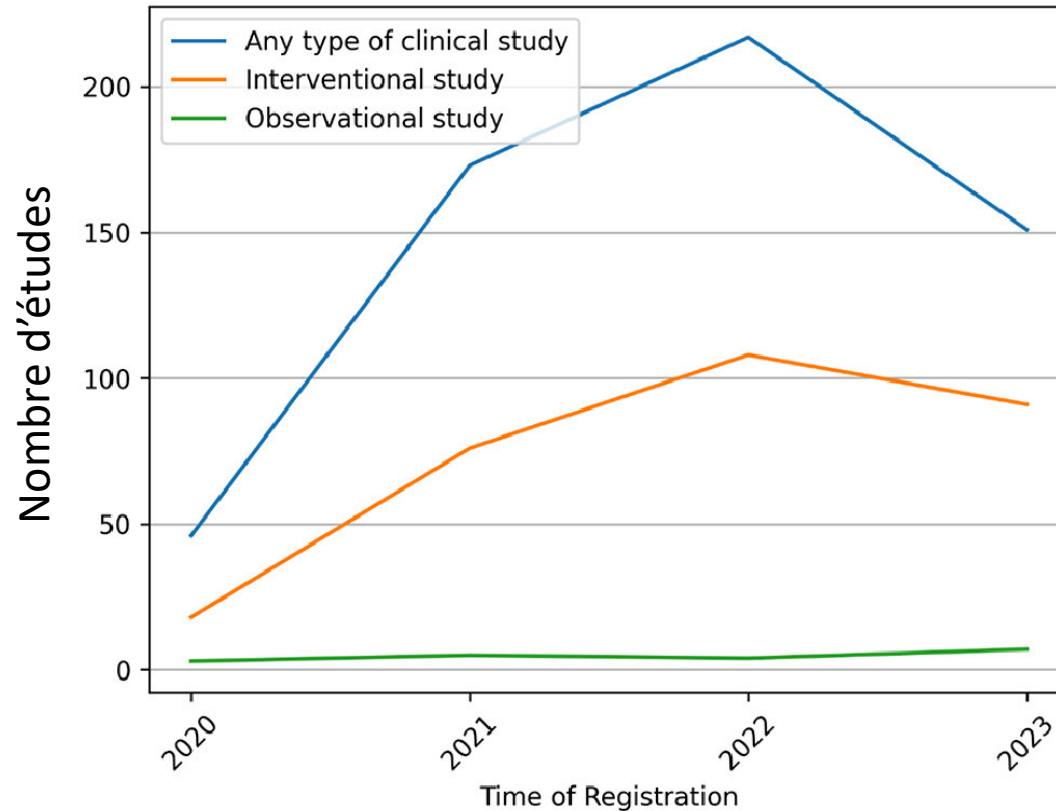
Traitements symptomatiques existants

- 1) Anti-inflammatoires généraux ou plus spécifiques pour diminuer l'inflammation
- 2) Modulation du système immunitaire : vaccination et anticorps pour tenter d'éliminer les réservoirs viraux
- 3) Antiviraux pour tenter d'éliminer les réservoirs viraux
- 4) Anticoagulants pour tenter d'éliminer les potentiels microcaillots
- 5) Modulation du microbiote : probiotiques, transplantation fécale pour moduler un microbiote qui pourrait être défectueux.
- 6) Autres : médicaments agissant sur les mitochondries (production d'énergie cellulaire)

Traitements non médicamenteux :

- 1) Reconditionnement : physiothérapie, exercices adaptés et relaxation
 - 2) PACING : fractionnement et autogestion du rythme des activités
-
- 1) Médecines complémentaires et alternatives : actuellement, des études robustes manquent pour valider le bénéfice de ces médecines.

En 2024: 587 essais cliniques au total

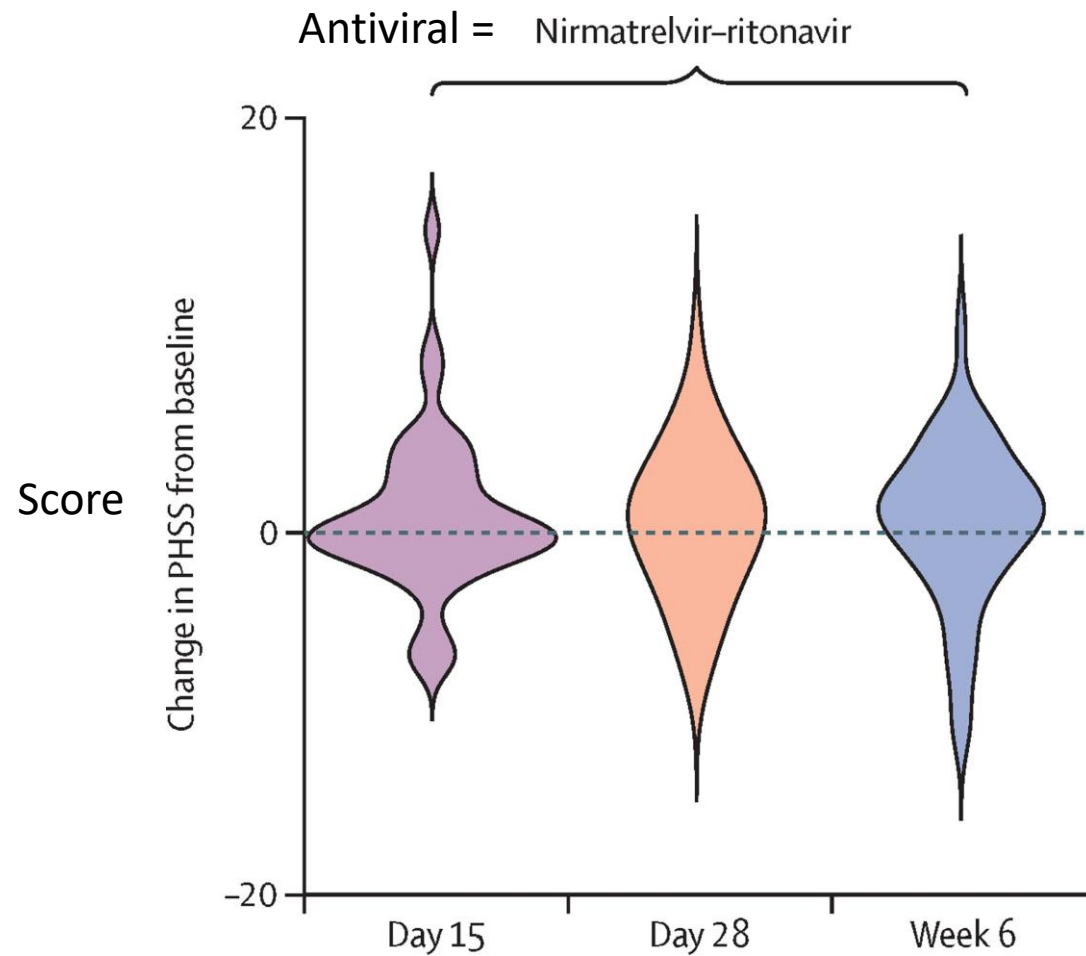


Tous les types d'essai clinique

Essai interventionnel

Essai observationnel

L'antiviral paxlovid n'améliore pas la situation des patients CL




L'anti-inflammatoire colchicine n'améliore pas la situation des patients CL

Effectiveness of Colchicine for the Treatment of Long COVID A Randomized Clinical Trial

Abhinav Bassi, MPH¹; Niveditha Devasenapathy, PhD, MBBS, MSc¹; Shani S. Thankachen, MPH¹; [et al](#)

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

 RELATED ARTICLES

Key Points

Question What is the effectiveness of 26-week oral colchicine therapy in improving functional outcomes among individuals with persistent symptoms after acute COVID-19 infection?

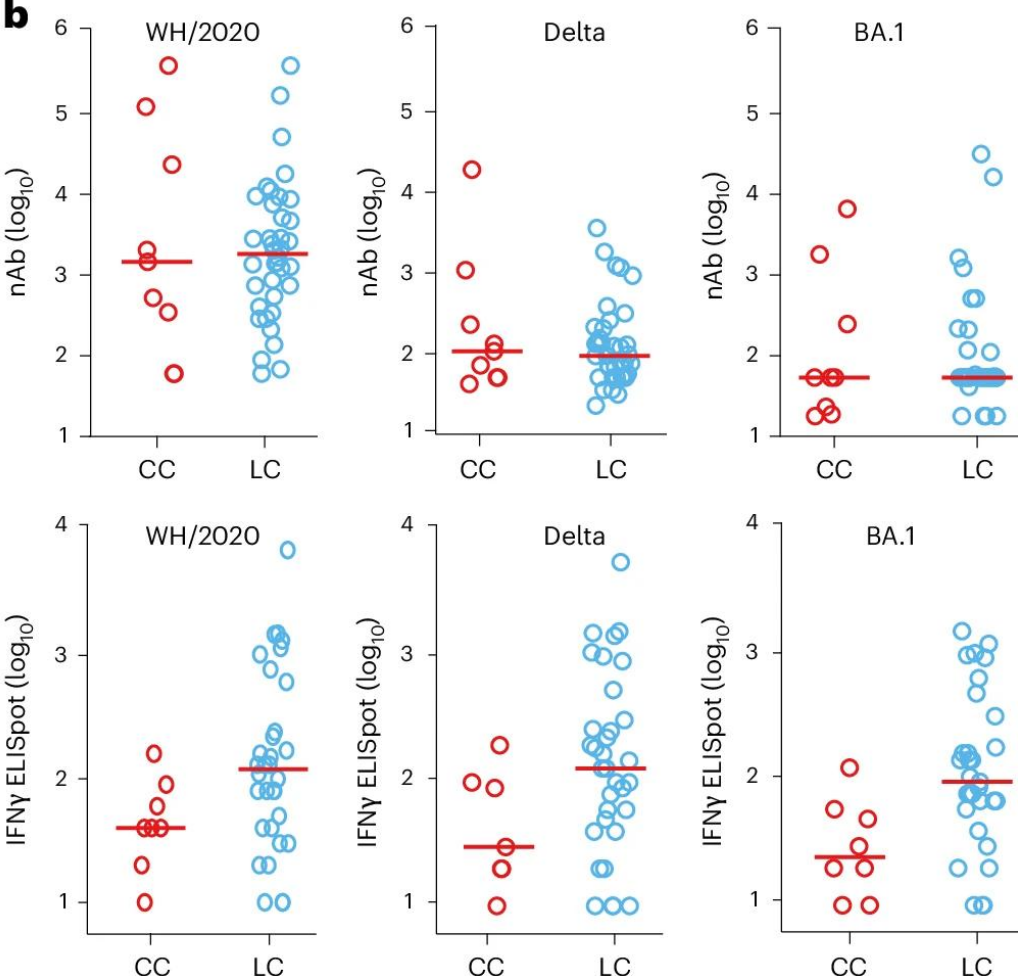
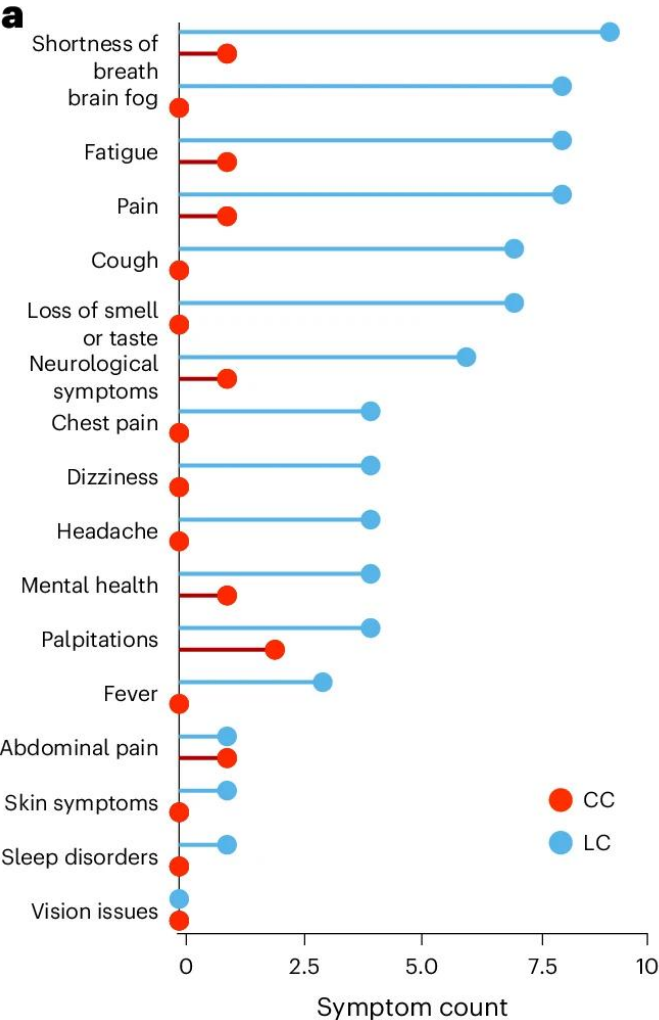
Findings In this randomized clinical trial including 346 adults, there was no statistically significant difference in functional capacity, respiratory function, mental states, constitutional symptoms, or inflammatory markers at 52 weeks among those treated with colchicine or placebo.

Meaning This trial provides evidence against colchicine monotherapy as a broadly effective treatment for long COVID.

Trouver des signatures/profils immunitaires liés au CL

Activation de voies inflammatoires et «épuisement» du système immunitaire

Symptômes

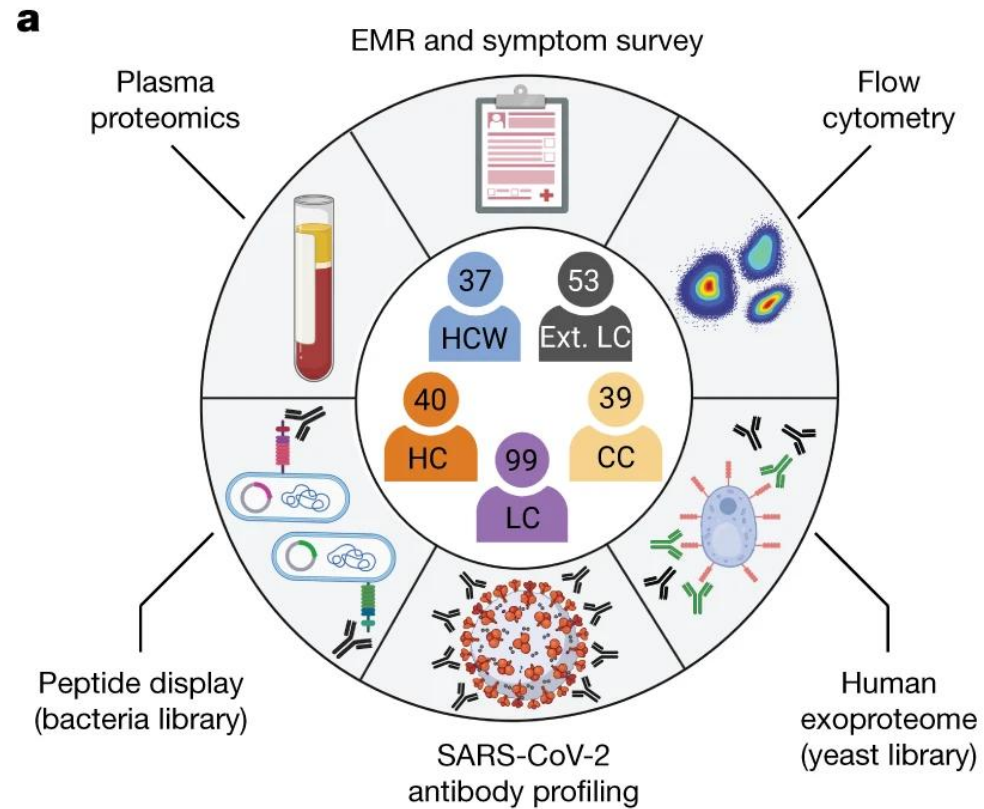


Patients CL
Patients contrôle

Mêmes taux d'anticorps

Plus de facteurs inflammatoires

Trouver des signatures/profils immunitaires liés au CL

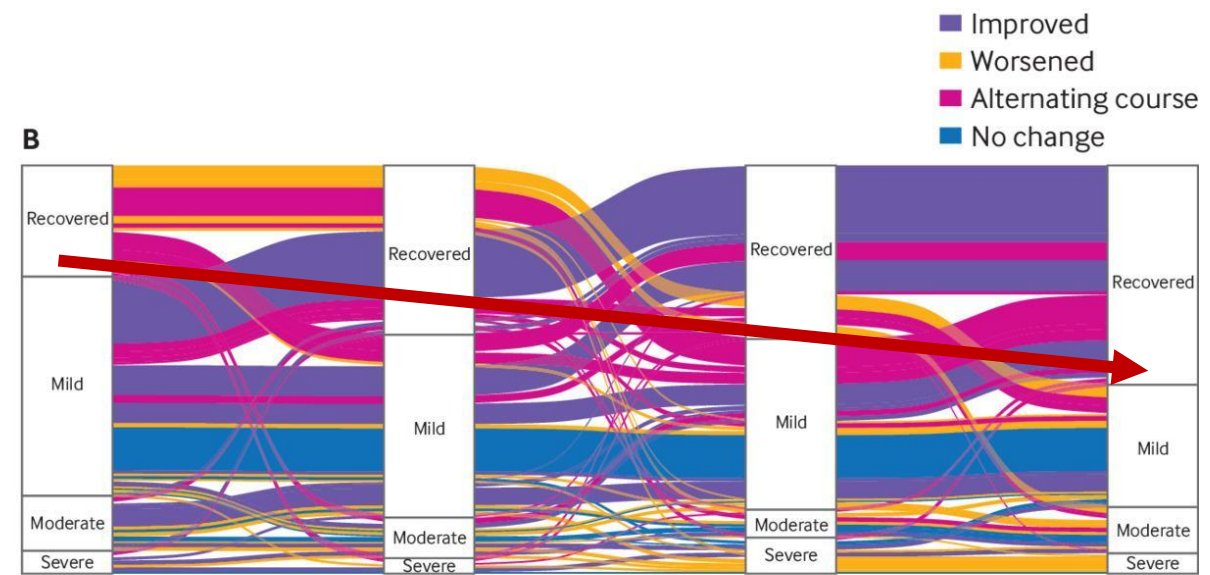
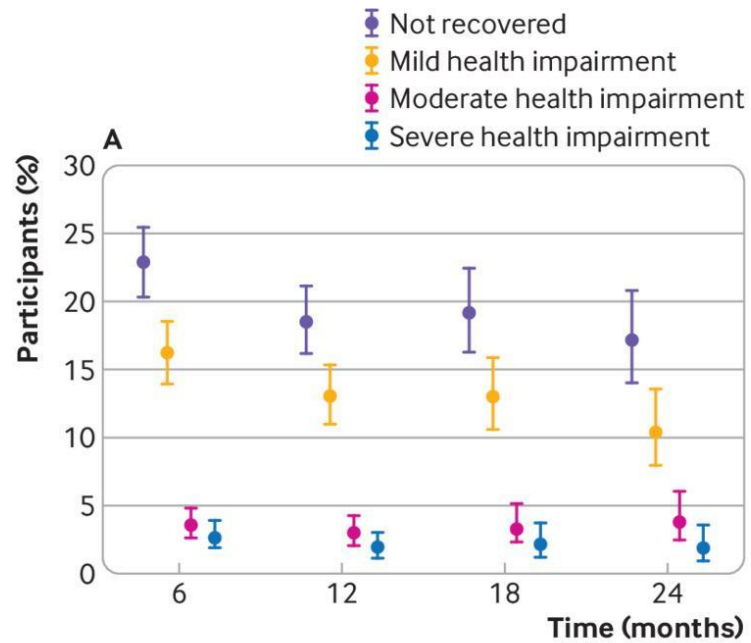


Facteur de prédiction: taux de cortisol sont plus bas chez les patients CL

Plus d'anticorps contre un virus latent (virus Epstein-Barr)

Guérison

Dans cette étude, 2 ans après l'infection COVID, 18% des individus de l'étude présentent encore des symptômes



Mieux comprendre le CL pourra peut-être apporter un éclairage sur d'autres pathologies

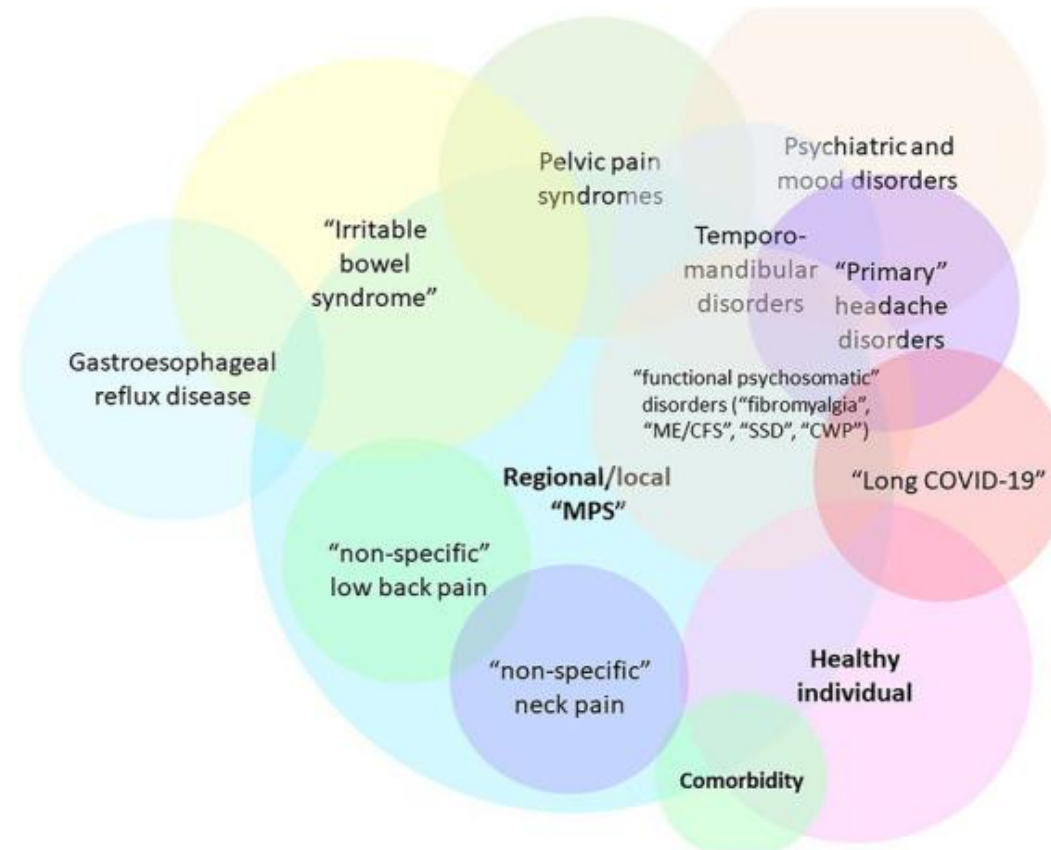
Encephalite myalgique

Maladie de Lyme

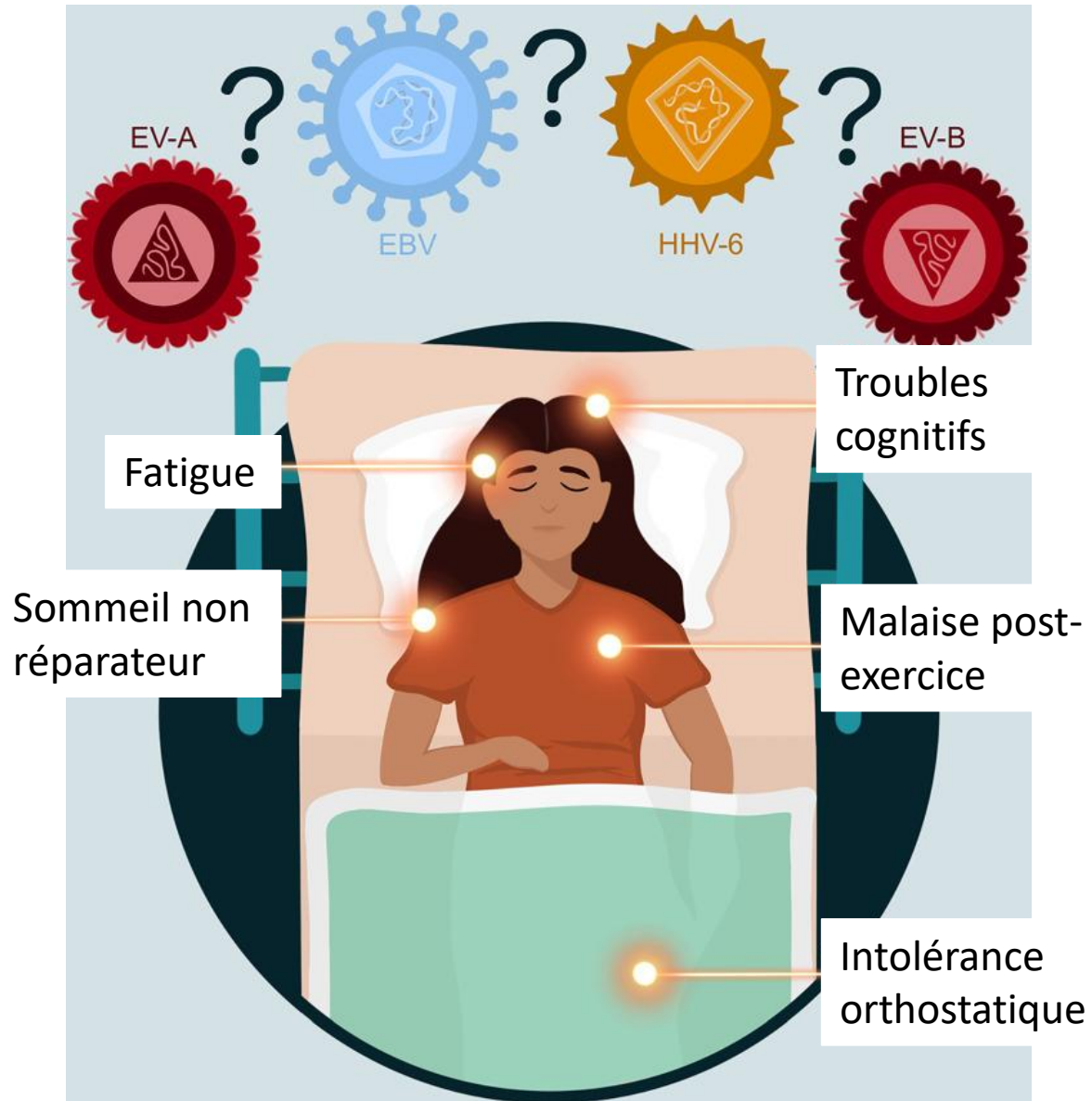
Fibromyalgie

etc

Exemple: fibromyalgie

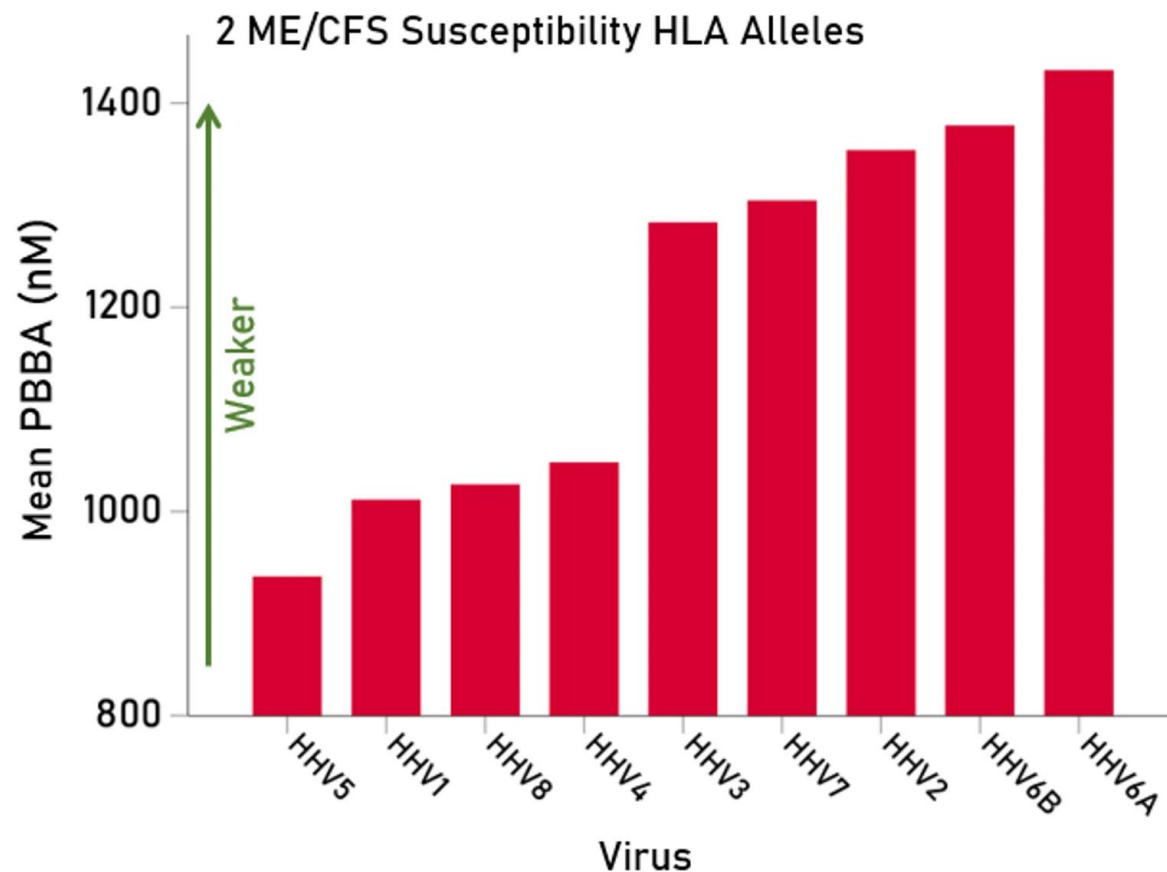
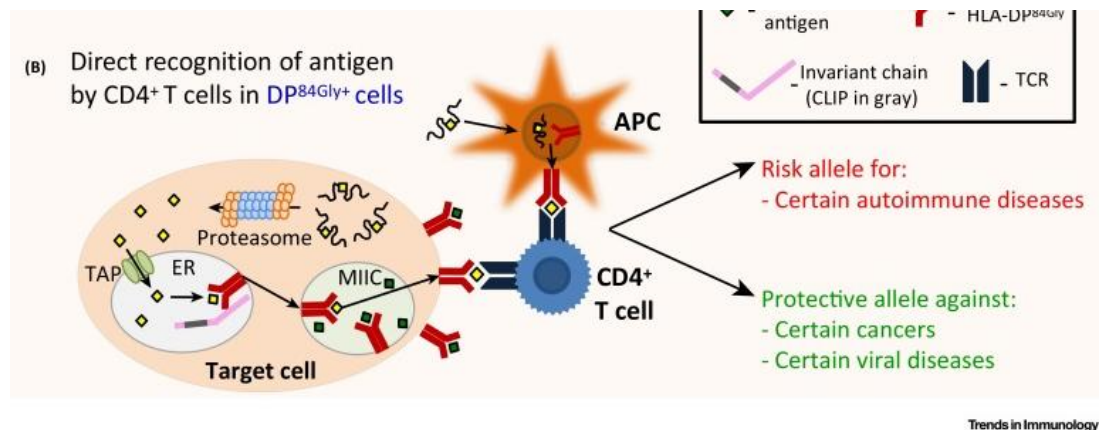


L'origine virale de l'encéphalite myalgique ?



- 1) Problèmes à reprendre les activités d'avant la maladie pendant plus de 6 mois; (2) symptômes qui augmentent apres une stimulation physique, mentale ou emotionnelle qui était tolérée avant la maladie; et (3) un sommeil pas réparateur.
- 2) Problèmes cognitifs et intolerance orthostatique

Rôle de la génétique en lien avec une infection virale



Selon le type d'allèle, le risque de développer une encéphalite myalgique peut varier

JE PENSE AVOIR UN COVID LONG, QUE FAIRE ?

QUAND CONSULTER ? QUELS SIGNAUX D'ALERTE DOIVENT POUSSER À VOIR SON MÉDECIN ?

Des **symptômes** qui sont apparus après une **infection COVID-19** confirmée ou probable et **qui ne disparaissent pas après 3 mois**.

QUI CONSULTER ?

1

PREMIER INTERLOCUTEUR

Votre **médecin traitant** est le meilleur point de contact car il connaît vos antécédents.

Cependant, vous pouvez aussi trouver des **médecins sensibilisés au COVID long dans votre région ici**.

2

TRAITEMENTS

Des traitements symptomatiques peuvent être prescrits par le **médecin**

2

SPÉCIALISTES

Une orientation vers des spécialistes peut être envisagée afin de **réaliser des examens permettant d'écartier d'autres causes possibles** des symptômes, et ainsi **proposer le traitement le plus adapté**

3

AUTRES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Une orientation vers **d'autres professionnels de santé** peut être proposée pour une rééducation ou un accompagnement (Exemple: *kinésithérapeute, orthophoniste, psychologue...*)

Allez-vous pour plus d'infos suite !