

# Journal Pre-proof

« Covid long »: une opportunité pour approcher la complexité des syndromes fonctionnels post-infectieux

Pascal Cathébras Julie Goutte Baptiste Gramont Martin Killian



PII: S0248-8663(21)00518-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.revmed.2021.05.020>

Reference: REVMED 6108

To appear in: *La revue de médecine interne*

Accepted Date: 30 May 2021

Please cite this article as: Cathébras P, Goutte J, Gramont B, Killian M, « Covid long »: une opportunité pour approcher la complexité des syndromes fonctionnels post-infectieux, *La revue de médecine interne* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.05.020>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

## **« Covid long » : une opportunité pour approcher la complexité des syndromes fonctionnels post-infectieux**

*« Long-haul COVID »: an opportunity to address the complexity of post-infectious functional syndromes*

**Conflits d'intérêt** : néant

**Note grammaticale** : Nous avons choisi le genre masculin pour le mot « Covid », pour être en cohérence avec l'usage généralisé du néologisme « Covid long ».

**Compte des mots** : 3945 mots sans résumé et références

**Résumé :**

Nous abordons dans ce travail la question des symptômes prolongés faisant suite à une infection par SARS-CoV-2, baptisés « Covid long ». Ce syndrome cliniquement peu spécifique doit être mis en perspective avec les syndromes post-infectieux connus de longue date mais finalement mal connus et peu étudiés, qualifiés, faute d'arguments probants pour une physiopathologie univoque et de meilleurs termes, de syndromes somatiques fonctionnels. Les implications cliniques (prise en charge « holistique » des malades), de recherche (nécessité d'investigations réellement « bio-psycho-sociales »), et sociales (construction sociale du syndrome à partir des expériences de patients relatées sur les réseaux sociaux, inégalités face à la maladie et ses conséquences socio-économiques) sont envisagées. Le « Covid long » doit être vu, en raison de sa prévalence attendue, comme une opportunité pour aborder la complexité des syndromes (fonctionnels) post-infectieux, leurs facteurs de risque, et les mécanismes biologiques, psychologiques et sociaux qui les sous-tendent.

**Mots-clés :** COVID-19 ; « Covid long » ; syndromes somatiques fonctionnels ; syndromes post-infectieux

**Abstract :**

In this work, we address the issue of prolonged symptoms following an infection by SARS-CoV-2, labeled « long Covid ». This clinically unspecific syndrome must be put in perspective with the post-infectious syndromes known for a long time but ultimately poorly understood and little studied, qualified, for lack of convincing arguments for a unambiguous pathophysiology and better terms, as functional somatic syndromes. The clinical implications for clinical care (« holistic » work-up and care of patients), for research (need for truly « bio-psycho-social » investigations), and the social implications of « long Covid » (social construction of the syndrome through the experiences of patients exposed on social networks, inequalities in the face of the disease and its socio-economic consequences) are considered. « Long Covid » must be view, because of its expected prevalence, as an opportunity to address the complexity of post-infectious (functional) syndromes, their risk factors, and the biological, psychological and social mechanisms underlying them.

**Key words :** COVID-19 ; « long-haul COVID » ; functional somatic syndromes ; post-infectious syndromes

La Direction Générale de la Santé (DGS) a indiqué qu'au 21 mars 2021, on comptait en France plus de 375 000 personnes ayant été hospitalisées pour Covid-19 et que l'on avait relevé plus de 3,4 millions de personnes ayant été testées positives au SARS-CoV-2, qu'elles soient symptomatiques ou non. La DGS rappelait que de nombreux témoignages ainsi que plusieurs études rapportent des symptômes et signes cliniques parfois invalidants pouvant persister plusieurs mois après la phase initiale de la maladie [1]. La Haute Autorité de Santé (HAS) avait été préalablement saisie, le 22 décembre 2020, par le ministre des Solidarités et de la Santé afin d'élaborer des recommandations quant à la prise en charge de tels patients. Ces recommandations ont été publiées le 12 février 2021 [2] et viennent d'être reprises et explicitées, dans le contexte de l'organisation de l'offre de soins, par la DGS [1]. Il s'agit « d'accompagner les patients, d'éviter l'errance médicale, les hospitalisations non nécessaires et le développement d'une consommation de soins non pertinents ». Dans la majorité des cas, c'est la médecine de ville à qui incombera cette prise en charge, mais dans les situations les plus complexes, la DGS suggère mise en place de structures multidisciplinaires qui impliqueront nécessairement les médecins hospitaliers et en particulier les internistes, dans le cadre de « cellules de coordination post-Covid ». Cette organisation, qui risque d'être difficile à mettre en œuvre en pleine « troisième vague », impose que l'on prenne d'abord un peu de recul sur les syndromes post-infectieux, dont le « Covid long » fait partie.

### **Fréquence et symptômes des « Covid longs »**

On dispose désormais d'un nombre considérable d'études documentant la persistance de séquelles et de symptômes à distance de la phase aiguë du Covid-19 [3]. Ces études sont toutefois difficiles à synthétiser car le type de patients étudiés (hospitalisés ou non, ayant ou non nécessité des soins intensifs, une oxygénothérapie ou une ventilation artificielle), ainsi que la durée de suivi après l'épisode aigu de Covid-19, sont éminemment variables d'une étude à l'autre, et parfois hétérogènes dans une même étude. Les modalités de recueil des symptômes sont également variables, reposant la plupart du temps sur des questionnaires auto-administrés, ou des symptômes signalés sur une application mobile. Les études ont, selon les cas, inclus des sujets dont l'infection à SARS-CoV-2 était prouvée par RT-PCR,

plausible devant une sérologie positive à distance des symptômes aigus, suspectée sur des données cliniques uniquement, et ont souvent poolé ces différents groupes.

Il n'y a pas de définition consensuelle du « Covid long » [4]. On s'accorde à parler de « Covid-19 persistant » (*subacute/ongoing Covid-19*) pour des symptômes ou séquelles du Covid présents entre 4 et 12 semaines, et de « Covid-19 chronique » ou de « syndrome post-Covid-19 » (*chronic/post-Covid-19*) pour des symptômes sans explication alternative présents après 12 semaines [3,5]. Les associations de patients préfèrent utiliser le terme de « Covid long » ou, pour les anglophones, de « *long-haul Covid* » car elles craignent que les termes « post », « chronique » ou « syndrome » ne fassent courir le risque de délégitimer les plaintes des malades [6].

Globalement, la persistance de symptômes plusieurs semaines ou mois après les manifestations initiales du Covid-19, a été rapportée en moyenne chez plus de 20 % des patients après 5 semaines et chez plus de 10 % des patients après 3 mois [2], en notant que certains travaux indiquent des chiffres plus élevés. Pour s'en tenir à des études de sujets n'ayant pas été hospitalisés, on peut citer le travail mené à Genève après la première vague chez des sujets ambulatoires, indiquant la présence à 43 jours d'au moins un symptôme (principalement fatigue, dyspnée, et anosmie/agueusie) chez un tiers d'entre eux [7]. Une étude menée aux Pays-Bas sur des sujets pour la plupart non hospitalisés, comprenant des sujets ayant eu un Covid-19 prouvé ou suspecté, a montré la grande fréquence de symptômes (listés sur une application mobile) ressentis à 3 mois, et une altération majeure de l'état de santé tel que perçu par les patients, dont seuls 7,2% s'estimaient en bonne santé à 3 mois (contre 85% avant l'infection), tandis que 28,6% s'estimaient en mauvaise santé (contre 0,6% avant l'infection) [8]. Une étude prospective basée sur le suivi de 4182 patients ambulatoires par une application mobile en Grande-Bretagne a évalué la présence des symptômes post-Covid-19 à 13,3% à 4 semaines, 4,5% à 8 semaines, et à 2,3% à 12 semaines ou plus [9]. Le « Covid long » était caractérisé par la fatigue, les céphalées, la dyspnée et l'anosmie, et s'avérait plus fréquent chez les femmes et les sujets plus âgés et en cas d'index de masse corporelle élevé. La déclaration de plus de 5 symptômes pendant la première semaine de l'infection prédisait la survenue d'un Covid long avec un *odd ratio* à 3,5 [9]. Une étude suédoise portant sur 323 personnels de santé séropositifs pour SARS-CoV-2 (comparés à 1072 personnels séronégatifs, et excluant les personnes ayant présenté une forme sévère

de Covid-19) a montré la présence au-delà de 8 mois d'au moins un symptôme modéré ou sévère chez 15% des sujets (vs 3% chez les séronégatifs, OR = 4,4), dont 9% d'anosmie (vs 0,1%) et 4% de fatigue (vs 1,5%) [10].

Il est clair que des symptômes prolongés au décours du Covid-19 peuvent survenir y compris chez des personnes ayant fait des formes peu sévères. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois [2]. Certains des symptômes rapportés à long terme n'étaient pas présents à la phase aiguë de l'infection [11]. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont une fatigue intense avec sensation de malaise après exercice, des troubles cognitifs (concentration, mémoire, manque de mot), sensoriels (acouphènes, vertiges), des céphalées, de la dyspnée, de la toux, des douleurs et oppressions thoraciques, des palpitations, des troubles de l'odorat et du goût, une odynophagie, des sueurs, des douleurs musculo-tendineuses, des paresthésies ou brûlures, des troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée), des manifestations cutanées (prurit, éruptions urticariennes) et phanériennes (chute de cheveux), des troubles du sommeil, une irritabilité, de l'anxiété et une humeur dépressive. En dehors de l'anosmie, ces symptômes sont peu ou non spécifiques, et sont aussi décrits au cours de la plupart des troubles fonctionnels, comme le syndrome de fatigue chronique/encéphalomyélite myalgique (SFC/ME) [12] ou le syndrome fibromyalgique, dont ils fondent d'ailleurs le diagnostic en l'absence d'explication plus plausible [13].

### **Distinguer séquelles, complications, et symptômes persistants**

Devant des symptômes persistants après Covid-19, une démarche diagnostique rigoureuse doit permettre de faire la part entre d'éventuelles complications et séquelles de l'infection, et des états moins spécifiques de symptômes multiples sans explication physiopathologique ou psychiatrique évidente, qu'on qualifiera, faute de terme plus précis à ce stade, de « fonctionnels ». On doit aussi s'attacher à écarter d'éventuels diagnostic différentiels sans lien avec le Covid-19 [2]. On sait désormais que le Covid-19 est une maladie systémique susceptible d'affecter de multiples organes, à la phase aiguë et/ou sous formes de séquelles et de symptômes persistants [3]. Il faudra donc savoir dépister les séquelles fibrotiques pulmonaires y compris chez des patients n'ayant pas présenté de syndrome de détresse

respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA), les complications thrombo-emboliques, les séquelles de myocardites, les séquelles rénales, la décompensation tardive d'un diabète ou la survenue d'une thyroïdite, et tout particulièrement les complications neurologiques et neuropsychiatriques.

Les complications neurologiques du Covid-19 sont importantes à considérer car, méconnues ou évoluant sur un mode dégradé, elles pourraient contribuer aux symptômes d'un « Covid long ». Elles comprennent principalement des encéphalopathies non spécifiques et vraisemblablement multifactorielles avec une fréquence élevée de syndromes confusionnels, des accidents vasculaires ischémiques, de rares encéphalites aiguës présumées infectieuses, et des encéphalites aiguës disséminées démyélinisantes (ADEM) ainsi que des syndromes de Guillain-Barré et apparentés de nature post-infectieuse. Des définitions de travail, assorties de critères de certitude (association « probable » vs « possible ») ont été proposés pour ces complications neurologiques [14]. Celles-ci résultent de mécanismes hétérogènes, l'infection du système nerveux central par SARS-CoV-2 étant vraisemblablement exceptionnelle par rapport aux phénomènes liés à l'hyperinflammation, à la thrombose, à la vascularite, et aux complications immuno-médiées [14-15]. L'anosmie, par exemple, qui touche jusqu'à 86% des sujets affectés du Covid-19 de façon légère ou modérée dans une étude européenne [16], semble en lien avec l'infection des cellules non neuronales de l'épithélium olfactif [17].

Des céphalées d'allure migraineuse, fréquentes à la phase aiguë, ont été retrouvées chez environ un tiers des patients ayant fait un Covid-19 à 6 semaines de l'épisode aigu [3]. Les troubles cognitifs (difficultés de concentration, de mémorisation, de langage et altération *α minima* des fonctions exécutives) plus ou moins fluctuant (*brain fog*) sont réputées fréquents [3] mais ont rarement été étudiés précisément. Il faut tenir compte, pour interpréter ces symptômes, des altérations cognitives faisant fréquemment suite à une hospitalisation en soins intensifs quel qu'en soit le motif [18] (pour les sujets qui y ont été exposés), mais aussi aux comorbidités et complications psychiatriques, dont la dépression, l'anxiété généralisée et le syndrome de stress post-traumatique [3].

Des complications psychiatriques sont en effet rapportées avec une fréquence significative, à la phase aiguë de l'infection et dans les semaines ou mois qui suivent. Dans l'étude de suivi

chinoise à 6 mois de sujets hospitalisés (mais seulement pour 4% d'entre eux en soins intensifs) des troubles du sommeil étaient signalés chez 26% des patients, et des symptômes d'anxiété et/ou de dépression chez 23% d'entre eux [19]. Dépression et anxiété cliniquement significatives et/ou syndrome de stress post-traumatique sont globalement détectées chez 30-40% des sujets post-Covid-19 ayant été hospitalisés [3]. Une étude américaine fondée sur les données électroniques de plus de 62.000 patients évalue à 18% l'incidence ou la récurrence d'un diagnostic psychiatrique dans les 14-90 jours après le diagnostic de Covid-19, soit environ le double de ce qui est observé après une autre pathologie aiguë [20]. Un nouveau diagnostic de trouble anxieux était porté chez environ 5% des patients sans antécédent psychiatrique [20]. Cette étude suggère aussi qu'un diagnostic psychiatrique antérieur à l'infection pourrait représenter un facteur de risque de Covid-19 [20]. Les manifestations psychiatriques observées après un Covid-19 peuvent être considérées, selon les cas, comme une complication de l'infection (par le biais de mécanismes hétérogènes allant de la neuro-inflammation au traumatisme psychique et aux conséquences sociales de la maladie), comme un diagnostic différentiel du « Covid long », ou comme une comorbidité susceptible de contribuer à la symptomatologie d'un « Covid long », *a minima* en aggravant les symptômes comme la fatigue ou les troubles cognitifs, leur impact émotionnel, et la propension à rechercher des soins.

### Mise en perspective

La fatigue post-infectieuse, pour s'en tenir à ce symptôme majeur du « Covid long », est d'une grande banalité. Trois mois après une pneumopathie aiguë communautaire (PAC) radiologiquement prouvée, la moitié des patients signalent une fatigue [21], et l'altération de la qualité de vie liée à la santé secondaire à une PAC ne se corrige qu'en 6 mois [22]. Les états de fatigue prolongée après une infection virale sont particulièrement fréquents. Le virus d'Epstein-Barr a été le plus étudié, en particulier quant à son implication éventuelle dans la genèse d'un syndrome de fatigue chronique après mononucléose infectieuse (MNI) [23-24]. Mais il est désormais clair que ce n'est pas la persistance ou la réactivation virale qui expliquent les symptômes (que l'infection a déclenché, mais dont elle n'est plus

responsable) [25-26], et il en va de même pour les syndromes de fatigue faisant suite à des infections bactériennes comme la fièvre Q, la brucellose, ou la borréliose de Lyme [27].

Chez les sujets « guéris » de certaines infections virales émergentes, des séquelles ou symptômes prolongés sont rapportés avec une fréquence élevée. Dans certains cas il s'agit de manifestations inflammatoires plus ou moins spécifiques de l'infection, à long ou très long terme, comme les séquelles respiratoires du SARS et du MERS [28], les uvéites de la fièvre d'Ebola (peut-être en rapport avec la persistance intra-oculaire du virus) [29] ou les arthrites chroniques du Chikungunya [30], et dans d'autres de symptômes non spécifiques tels que fatigue invalidante, douleurs musculo-squelettiques, plainte cognitive et troubles psychiatriques, pour le SARS par exemple [31-33], le Chikungunya [34] ou la dengue [35].

### **Quelles sont les particularités des syndromes (fonctionnels) post-infectieux ?**

Les syndromes (fonctionnels) post-infectieux posent de nombreuses questions dont les réponses sont loin d'avoir été obtenues à ce jour. A la question de savoir si une infection active persistante est susceptible d'expliquer les symptômes, on peut sans doute répondre négativement avec un relatif degré de certitude. Mais c'est une théorie régulièrement mise en avant par certains patients et de rares médecins hétérodoxes, et cela peut s'avérer une cause majeure de controverse sociale et de conflit entre les patients et soignants, l'exemple de la « maladie de Lyme chronique » étant paradigmatique à cet égard [36]. Le type d'infection documentée détermine-t-il une symptomatologie spécifique ? Certains spécialistes (« *lumpers* ») considèrent que la variété des syndromes fonctionnels est artificiellement entretenue par la spécialisation des chercheurs et que les symptômes et les mécanismes de ces syndromes (SFC/ME, syndrome fibromyalgique, syndrome de l'intestin irritable [SII], etc.) sont *grosso modo* identiques [37]. Mais les études prospectives des syndromes fonctionnels post-infectieux donneraient plutôt raison aux « *splitters* ». Par exemple, l'étude prospective de 592 patients ayant présenté une gastroentérite à *Campylobacter* et de 243 ayant souffert d'une mononucléose infectieuse (MNI) a montré que le risque de développer un SII à 3 et 6 mois était plus élevé après infection à *Campylobacter* qu'après MNI, alors qu'une MNI était plus volontiers associée à une fatigue chronique à 3 mois, sans différence à 6 mois. L'anxiété et la dépression étaient les plus forts

prédicteurs de la fatigue chronique, alors que la nature de l'infection était le plus fort prédicteur du SII. Ainsi les agents infectieux déclenchant le syndrome fonctionnel, et le niveau de détresse pré-morbide, ont un impact sur le type de syndrome fonctionnel [38]. Si l'épisode infectieux joue avant tout le rôle d'un facteur déclenchant (plus ou moins spécifique) du syndrome fonctionnel, les déterminants des symptômes somatiques et d'éventuels troubles psychiques peuvent-ils différer ? L'étude prospective de 250 patients ayant présenté une MNI ou une infection des voies aériennes supérieures a montré que la survenue d'un syndrome de fatigue chronique à 6 mois était prédite par la présence d'anticorps hétérologues (MNI test), une moindre forme physique, des adénopathies cervicales et un repos au lit initial, tandis qu'un trouble de l'humeur était prédit par des antécédents de troubles psychiques et d'adversité sociale [23]. Ce type de travaux permettent d'entrer dans la complexité bio-psycho-sociale des syndromes fonctionnels post-infectieux, complexité qu'il faudra savoir aborder dans l'étude des « Covid longs ».

### **Hypothèses physiopathologiques du « Covid long »**

Les hypothèses physiopathologiques du « Covid long » sont déjà nombreuses, sans prendre en compte ici les séquelles classiques et bien documentées des séjours en soins intensifs : (1) La *persistance du virus* dans certains sites est peu probable mais reste parfois discutée, de même que la piste d'éventuelles *réinfections* [11] ; (2) Le « *démasquage* » de *comorbidités méconnues* avant l'infection est une possibilité à ne pas négliger (par exemple pour les déficits cognitifs des sujets les plus âgés) ; (3) La responsabilité de *séquelles organiques modérées* ne peut être exclue. Il pourrait s'agir de séquelles pulmonaires fibrosantes *a minima*, de séquelles de maladie thrombo-embolique, ou de myocardites passées inaperçues, dont certaines études en IRM semblent indiquer la fréquence non négligeable [11,39-41] ; (4) L'hypothèse du rôle d'une *dysautonomie*, déjà largement envisagée dans le SFC/ME et documentée dans les suites du SRAS [3], est privilégiée par certains auteurs [42-43]. Reste à en comprendre la cause, qui pourrait aller du simple déconditionnement cardio-circulatoire à l'auto-immunité ; (5) L'hypothèse de la persistance prolongée d'une *inflammation de bas grade* est privilégiée par de nombreux auteurs et s'avère cohérente avec la physiopathologie des Covid-19 graves [3]. La neuro-inflammation, à rapprocher

éventuellement de l'immuno-sénescence, pourrait contribuer à la fatigue et aux troubles cognitifs, comme cela est déjà assez bien documenté dans le SFC/ME, par le biais de l'activation cytokinique [44] ; (6) La piste de l'*auto-immunité* a été suggérée, depuis la découverte d'anticorps anti-cytokines conduisant à des formes graves de Covid-19 [45] et des autoanticorps, dont certains impliqués dans les connectivites, les vascularites ou le SAPL, ont été retrouvés avec une fréquence significative à la phase aiguë et chez des convalescents du Covid-19 [46-47] ; (7) Des *altérations du microbiote* induites par le SARS-CoV-2 pourraient également être impliquées [3] ; (8) Une *dysfonction mitochondriale* induite par SARS-CoV-2 a été mise en évidence et pourrait contribuer à la dérégulation immunitaire [48] ; (9) Le *déconditionnement* cardio-respiratoire et musculaire, cible des interventions de réadaptation fonctionnelles, joue sans doute un rôle majeur mais non spécifique [49] ; (10) La *détresse psychique*, y compris sous la forme extrême du syndrome de stress post-traumatique, est aussi une vraisemblable contribution dans de nombreux cas. L'expérience clinique quotidienne, ainsi que la recherche [20] suggère une causalité circulaire entre détresse psychique et séquelles/symptômes mentaux, émotionnels et comportementaux du « Covid long ». Cette détresse se nourrit d'éventuelles vulnérabilités antérieures, mais aussi, dans ce cas précis, de l'isolement induit par les consignes de distanciation sociale, des inquiétudes et inégalités socio-économiques, voire de la stigmatisation des malades. Elle est aussi renforcée, comme le signalent les « *long haulers* », par le défaut de reconnaissance, d'explication et de légitimité de leurs plaintes auprès du corps médical [50-51].

### **Expérience des patients, relation médecin-malade, associations et activisme**

Une particularité de la pandémie de Covid-19 est l'implication extrêmement précoce des malades et de la société civile, par le biais des réseaux sociaux et des associations de patients, dans la définition du « Covid long » et de ses symptômes, susceptibles de s'avérer invalidants malgré une infection aiguë parfois pauci-symptomatique [3], et surtout dans la reconnaissance de cette entité par les médecins et les pouvoirs publics [52]. En témoignent, en France, le dépôt d'une proposition de loi « visant à la reconnaissance des symptômes persistants du Covid-19 et une prise en charge des personnes atteintes », moins de 6 mois après le début de la pandémie [53] et l'adoption par le parlement, le 17 février 2021, d'une

résolution (non contraignante) « visant à reconnaître et à prendre en charge les complications à long terme de la Covid-19 » [54]. Les associations de malades militent, entre autres, en faveur de la prise en charge par la Sécurité Sociale en affection de longue durée (ALD) du « Covid long ».

Les témoignages de personnes s'identifiant comme souffrant d'un « Covid long » se multiplient sur le Web ainsi que dans les revues scientifiques les plus prestigieuses [55] ou sur les blogs des grandes universités [56]. Il est intéressant de constater l'implication, dans cette profusion de récits, des soignants en général et des médecins en particulier, qui semblent penser que leur propre expérience mérite une considération particulière, et accrédirait, davantage que celle des sujets anonymes, la « réalité » des symptômes persistants du Covid [57-58]. Ce sont les classiques enjeux des symptômes « médicalement inexplicables » ou fonctionnels qui sont déclinés dans la plupart de ces témoignages : malaise induit par l'incertitude, expression d'un besoin de légitimité médicale et de reconnaissance sociale de l'état de maladie, et résistance aux explications psychologiques [59-60]. Il est important que les médecins susceptibles de contribuer à la prise en charge des « Covids longs », dont les internistes font partie, soient conscients de ces enjeux, et se montrent capables d'éviter que les problématiques de légitimité et de reconnaissance ne prennent le pas sur l'accompagnement et les soins, car « si l'on doit prouver qu'on est malade, on ne peut aller mieux » [61]. Les recommandations de l'HAS font à juste titre une part importante à l'accueil des malades et à la qualité de la relation médecin-malade, et elles comportent une fiche technique fort bien rédigée sur les troubles fonctionnels au cours des symptômes du Covid-19 [2].

### **Prise en charge du « Covid long »**

Il est admis qu'elle devrait se faire pour l'essentiel au niveau de la médecine générale [62]. Les recommandations rapides du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en Grande-Bretagne [5] et de l'HAS en France [2] sont concordantes. Elles indiquent l'importance de l'accueil empathique des plaintes, la nécessité d'une évaluation clinique « holistique » et attentive à la recherche de signes d'alerte imposant un recours au spécialiste (pneumologue, cardiologue, neurologue, etc.), de signes de décompensation

d'éventuelles comorbidités, et de l'exploration de la détresse psychique et sociale. L'HAS suggère l'utilisation d'échelles simples d'évaluation de la fatigue (échelle de Chalder), de la dyspnée (mMRC), de la douleur (EVA, DN4), de la symptomatologie dépressive et anxieuse (HAD), des troubles cognitifs (MoCA), et le dépistage d'un syndrome d'hyperventilation par le questionnaire de Nijmegen. Des fiches pratiques sont proposées par l'HAS pour la prise en charge des principaux symptômes du « Covid long ». Les objectifs de rééducation doivent être fixés avec le patient, avec l'aide des kinésithérapeutes, dont le bilan initial devra être détaillé et précis. Le réentraînement à l'effort est un ingrédient majeur du traitement, mais il doit être prudent et très progressif [5]. A partir de l'étude qualitative approfondie de l'expérience de 43 soignants atteints de « Covid longs » et avec leur participation active, Ladds et coll. [63] ont défini des standards de soins en termes d'accessibilité, d'équité, de minimisation du fardeau de soins (éviter les investigations et consultations dispersées), et de responsabilité vis-à-vis des patients (un praticien devrait prendre la responsabilité du parcours de soins multidisciplinaire en évitant à tout prix la « collusion de l'anonymat » [64]).

### **Quels sont les enjeux médicaux et sociaux du « Covid long » ?**

Le « Covid long » doit être vu, en raison de sa prévalence attendue, comme une opportunité pour aborder la complexité des syndromes (fonctionnels) post-infectieux, leurs facteurs de risque, et les mécanismes biologiques, psychologiques et sociaux qui les sous-tendent. Une attention particulière doit être apportée à la conception des études pour que celles-ci puissent rendre compte de l'interaction des phénomènes biologiques, en particulier l'activation de l'immunité innée particulièrement marquée induite par le SARS-CoV-2, et des conditions psychologiques qu'on doit concevoir à la fois comme d'éventuels facteurs de risque de l'infection [20] ou de sa sévérité, comme des conséquences directes de la neuro-inflammation à la phase aiguë [65-66], et comme des facteurs d'entretien à la phase tardive. Il nous paraît absurde que les cohortes de suivi de ces patients ne comportent pas, *a minima*, les mesures de symptomatologie et de détresse préconisées par l'HAS au plan individuel [2]. Le NICE et l'HAS ont dressé la liste d'axes de recherche prioritaires pertinents. Sous l'angle social, on n'oubliera pas que le Covid-19 a frappé les populations de façon très inégale, affectant particulièrement les sujets de « race » noire et les groupes ethniques

minoritaires [67-68], et révélant, s'il en était encore besoin, le rôle déterminant des inégalités « raciales » et socio-économiques dans la santé des populations des sociétés occidentales [69]. Le Covid-19 a également frappé les soignants, ce qui pourrait être vu comme une opportunité : dans une étude qualitative menée auprès de médecins anglais atteints de « Covid long », plusieurs d'entre eux, ayant partagé le sentiment de s'être sentis abandonnés, ont indiqué que leur expérience pourrait les aider à prendre en charge de façon plus empathique les patients souffrant de symptômes médicalement inexpliqués chroniques [70].

Nous devons, à l'échelle institutionnelle, dans un monde marqué par la polarisation irréductible des opinions et l'activisme parfois bruyant des « victimes », nous mobiliser pour que les angoisses, les frustrations, le ressentiment vis-à-vis des dirigeants, et la perte de confiance vis-à-vis de la médecine, ne se cristallisent pas dans le « Covid long ».

**Références :**

- [1] Direction Générale de la Santé. Recommandations d'organisation du suivi des patients présentant des symptômes prolongés suite à une COVID-19 de l'adulte. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/recommandations\\_suivi\\_post-covid.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/recommandations_suivi_post-covid.pdf)
- [2] Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte – Diagnostic et prise en charge. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge)
- [3] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Med* 2021 Mar 22. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- [4] Editorial. Facing up to long Covid. *Lancet* 2020;396:1861.
- [5] National Institute for Health and Care excellence. Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of Covid-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (18 décembre 2020)
- [6] Editorial. Long Covid: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature* 2020;586:170.
- [7] Nehme M, Braillard O, Alcoba G, *et al.* COVID-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient setting. *Ann Intern Med* 2020; Dec 8; M 20-5926.
- [8] Goërtz YMJ, Van Herck M, Debressine JM, *et al.* Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020;6:00542-2020.
- [9] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021, Mar 10.
- [10] Havervall S, Rosell A, Phillipson M, *et al.* Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild Covid-19 among health care workers. *JAMA* 2021,\*\*\*
- [11] Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, *et al.* Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect* 2021, Feb; 82(2): e1-e4.

- [12] Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med* 2021;7:606824.
- [13] Burton C, Fink P, Henningsen P, *et al.* Functional somatic disorders: discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC Med* 2020;18:34.
- [14] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, *et al.* Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767-783.
- [15] Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 2020;16:630-644.
- [16] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; \*\* doi.org.10.1007/s00405-020- 05965-1.
- [17] Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 – the story so far. *Nat Rev Neurol* 2021;17:\*\*\*
- [18] Sakusic A, Rabinstein AA. Cognitive outcome after critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2018;24:410-414.
- [19] Huang C, Huang L, Wang W, *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-232.
- [20] Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021;8:130-140.
- [21] Metlay JP, Fine MJ, Schulz R, *et al.* Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997;12:423-430.
- [22] El Moussaoui R, Opmeer BC, de Borgie CAJM, *et al.* Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130:1165-1172.

- [23] White, P. D., Thomas, J. M., Kangro, H. O., *et al.* Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* 2001;358:1946–1953.
- [24] Hickie I, Davenport T, Wakefield D, *et al.* Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:575–580.
- [25] Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006 ;367 :346-355.
- [26] de Korwin JD, Chiche L, Banovic I, *et al.* Le syndrome de fatigue chronique : une nouvelle maladie ? *Rev Med Interne* 216;37:811-819.
- [27] Melenotte C, Drancourt M, Gorvel JB, Mège JL, Raoult D. Post-bacterial infection chronic fatigue syndrome is not a latent infection. *Med Mal Infect* 2019;49:140-149.
- [28] Ngai JC, Ko FW, Ng SS, *et al.* The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010;15:543-550.
- [29] Jacob ST, Crozier I, Fisher WA, *et al.* Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Primer* 2020;6:13.
- [30] Guillot X, Ribera A, Gasque P. Chikungunya-induced arthritis in Reunion island: a long-term observational follow-up study showing frequently persistent joint symptoms, some cases of persistent Chikungunya immunoglobulin M positivity, and no anticyclic citrullinated peptide seroconversion after 13 years. *J Infect Dis* 2020;222:1740-1744.
- [31] Lam MHB, Wing YK, Yu MWM, *et al.* Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2009;162:2142-2147.
- [32] Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome: a case-controlled study. *BMC Neurology* 2011;11:37.

- [33] Chau SWH, Wong OWH, Ramakrishnan R, *et al.* History for some or lesson for all? A systematic review and meta-analysis on the immediate and long-term mental health impact of the 2002–2003 Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) outbreak. *BMC Public Health* 2021;21:670.
- [34] Duvignaud A, Fianu A, Bertolotti A, Jaubert J, Michault A, Poubeau P, *et al.* Rheumatism and chronic fatigue, the two facets of post-chikungunya disease: the TELECHIK cohort study on Reunion island. *Epidemiol Infect* 2018;146:633-641.
- [35] Seet RC, Quek AM, Lim EC. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clin Virol* 2007 ;38 :1-6.
- [36] Hansmann Y, Cazenave-Roblot F, Wreinbreck P, Michelet C, Caumes E. Maladie de Lyme : où est la controverse ? *Presse Med* 2015 ;44 :697-699.
- [37] Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 1999;354:936-9.
- [38] Moss-Morris R, Spence M. To "lump" or to "split" the functional somatic syndromes: can infectious and emotional risk factors differentiate between the onset of chronic fatigue syndrome and irritable bowel syndrome? *Psychosom Med* 2006;68:463-469.
- [39] Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, *et al.* Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265-1273.
- [40] Rajpal S, Tong MS, Borchers J, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol* 2021;6:116-118.
- [41] Dennis A, Wamil M, Alberts J, *et al.* Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open* 2021;11: e048391.
- [42] Nath A. Long-haul COVID. *Neurology* 2020;95:559-560.

- [43] Sinn DI, Muppidi S, Miglis MG, Jaradeh S. Autonomic function test during the COVID-19 pandemic: the Stanford experience. *Clin Auton Res* 2021;31:127-129.
- [44] Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, *et al.* Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;114:E7150-E7158.
- [45] Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, *et al.* Autoantibodies against type 1 IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd 4585.
- [46] Wang EY, Mao T, Klein J, *et al.* Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *medRxiv* 2020 Dec 12:2020.12.10.20247205.
- [47] Bhadelia N, Belkina AC, Olson A, *et al.* Distinct autoimmune antibody signatures between hospitalized acute COVID-19 patients, SARS-CoV-2 convalescent individuals, and unexposed pre-pandemic controls. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.21.21249176>
- [48] Ajaz S, McPhall MJ, Singh KK, *et al.* Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021;320:C57-C65.
- [49] Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, *et al.* The Stanford Hall consensus statement for post- COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020;54:949–959.
- [50] Rubin R. As their numbers grow, COVID-19 “long-haulers” stump experts. *JAMA* 2020;324:1381-1383.
- [51] Gorna R, MacDermott N, Rayner C, *et al.* Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet* 2021;397:455-457.
- [52] Callard F, Perego E. How and why patients made long Covid. *Soc Sci Med* 2021;268:113426.
- [53] [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b3143\\_proposition-loi#](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b3143_proposition-loi#)

- [54] [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b3792\\_proposition-resolution#](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b3792_proposition-resolution#)
- [55] Marshall M. Covid-19's lasting mystery. *Nature* 2020;586:339-41.
- [56] <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173>
- [57] <https://theconversation.com/im-a-covid-19-long-hauler-and-an-epidemiologist-heres-how-it-feels-when-symptoms-last-for-months-143676>
- [58] Crosby SS. My COVID-19. *Ann Intern Med* 2021;174:120-1.
- [59] Nettleton S. "I just want permission to be sick": towards a sociology of medically unexplained symptoms. *Soc Sci Med* 2006;62:1167-78.
- [60] Ladds E, Rishford A, Wieringa S, *et al.* Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res* 2020;20:1144.
- [61] Hadler N. If you have to prove you're ill, you can't get well: the object lesson of fibromyalgia. *Spine* 1996;21:2397-400.
- [62] Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- [63] Ladds E, Rushford A, Wieringa S, *et al.* Developing services for long COVID: lessons from a study of wounded healers. *Clin Med* 2021;21:59-65.
- [64] La collusion de l'anonymat. In : Kandel O, Bousquet MA, Chouilly J. *Manuel théorique de médecine générale*. Saint-Cloud, Global Media Santé, 2015, pp. 80-82.
- [65] Dantzer R, O'connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46–56. doi: 10.1038/nrn2297

[66] Lee C-H, Giuliani F. The role of inflammation in depression and fatigue. *Front Immunol* 2019 ;10:1696. doi: 10.3389/fimmu.2019.01696

[67] Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, *et al.* Racial and ethnic disparities in COVID-19–related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. *Ann Intern Med* 2021;174:362-373.

[68] Webb Hooper M, Nápoles AM, Perez-Stable EJ. COVID-19 and racial/ethnic disparities. *JAMA* 2020;323:2466-2467.

[69] Marmot M. The health gap: the challenge of an inequal world. *Lancet* 2015;386:2442-2444.

[70] Taylor AK, Kingstone T, Briggs TA, *et al.* “Reluctant pioneer”: a qualitative study of doctors' experiences as patients with long COVID. *Health Expect* 2021; DOI: 10.1111/hex.13223