

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE
& BIOCHIMIE

N° :



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE
LA VIE

FILIERE : SCIENCES BIOLOGIQUES

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par : Amel FENNICHE

Zakaria DJELID

Intitulé

**Les Séquelles de la COVID-19
Revue de littérature**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. BOUHEDA Amina

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Présidente

Dr. BISSET Seghira

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Rapporteur

Dr. BOUAZIZ Samia

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Examinatrice

Année universitaire : 2021 /2022

Remerciements

Membres de jury, Dr. BOUHEDA, Dr. BOUAZIZ,

Nous vous remercions d'avoir bien voulu présider le jury de cette mémoire de fin d'étude.

Encadreur de mémoire, Dr. BISSET, S

Nous vous remercions de nous avoir confié ce sujet de mémoire.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu diriger ce travail.

Nous vous remercions pour vos qualités humaines, votre intégrité, et, votre sympathie.

Nous vous remercions pour la disponibilité dont vous nous avez toujours honorées.

Amel FENNICHE

Zakaria DJELID

Dédicace

Avant tous, je remercie ALLAH de m'avoir donné le courage et la volonté nécessaire pour atteindre mon objectif.

Je tiens à dédier cet humble travail :

À ma mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance, puisse ALLAH le très haut, vous accorder santé bonheur et longue vie

À mon père

L'épaule solide, source d'amour, de générosité, d'affection et de sacrifices ma vie ne serait pas aussi magique sans ta présence. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour donc ils ne cessent de me combler.

*A notre encadreur **Dr. BISSET, S***

Pour ces précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.

*A mon binôme de travail, **DJELID Zakaria.***

*A tous mes **Amis et collègues***

Merci.

Amel FENNICHE

Dédicace

*D'emblée, je souhaiterais exprimer ma gratitude et mon profond respect à **mes enseignants de la Faculté des sciences, Université Mohammed Boudiaf, M'SILA**, pour la qualité de leur enseignement lors de mon cursus de Master en Biochimie Appliquée.*

*Mes sincères remerciements à ma professeure **Dr. BISSET, S** pour m'avoir encadrée durant ce travail de fin d'études.*

*Je veux surtout exprimer ma profonde gratitude à **mon père Noureddine, ma mère, Farida, mes sœurs, Cheyma, Inas, et, ma collègue, Amel FENNICHE, Madame Mazoz, FZ**, vous qui m'avez encouragée dans mon orientation vers cette noble discipline, je ne vous remercierais jamais suffisamment pour vos encouragements, votre soutien, et, votre dévouement durant toute l'année.*

Vous m'avez constamment soutenue.

Ce travail n'aurait jamais été possible sans vous.

Vous avez été et serez à jamais ma plus grande source d'inspiration.

*A tous mes **Amis et collègues***

Merci.

Zakaria DJELID

Résumé

La présence de symptômes qui persistent au-delà de la phase aiguë de la COVID-19 est appelée syndrome post COVID-19.

Tout comme il existe une hétérogénéité dans la phase infectieuse aiguë, il existe une hétérogénéité dans les complications à long terme observées à la suite de la maladie COVID-19.

Le but de ce travail est de présenter la littérature actuelle en ce qui concerne les diverses séquelles à long terme qui ont été observées dans chaque système d'organes suite à une infection par le SARS-CoV-2.

Des articles, des sites Web, des recommandations et des revues de littérature ont été analysés.

Les symptômes prédominants étaient : fatigue, essoufflement, arthralgie, troubles du sommeil et douleurs thoraciques. Des rapports récents soulignent également le risque de séquelles à long terme avec des atteintes cutanées, respiratoires, cardiovasculaires, musculosquelettiques, mentales, neurologiques et rénales chez les personnes qui survivent à la phase aiguë de la maladie.

De futures études devraient exister et évaluer le mécanisme et les options de traitement optimales pour le SARS-CoV-2 causant le Covid long.

Mots Clés : COVID-19 ; SARS-COV-2 ; COVID- long ; Symptômes prolongées ; Séquelles

الملخص

يُطلق على مجموع الأعراض التي تستمر إلى ما بعد المرحلة الحادة من COVID-19 متلازمة ما بعد COVID-19 مثلما يوجد عدم تجانس في أعراض المرحلة المعدية الحادة، هناك عدم تجانس في المضاعفات طويلة المدى التي تلاحظ كنتيجة للإصابة بمرض COVID-19

الغرض من هذا العمل هو تقديم ملخص عن أهم الأوراق العلمية الحالية التي تناولت الأعراض طويلة المدى المختلفة التي لوحظت في كل جهاز عضوي بعد الإصابة بفيروس SARS-CoV-2 تم تحليل العديد من المقالات والمواقع والمجلات العلمية ومراجع الطب في هذا العمل.

الأعراض طويلة الأجل الغالبة بعد الإصابة بفيروس SARS-CoV-2 هي التعب، وضيق التنفس، وآلام المفاصل، واضطرابات النوم، وألم في الصدر. وهناك بعض التقارير العلمية التي تسلط الضوء أيضًا على مخاطر حدوث أعراض أخرى طويلة الأمد على مستوى الجلد، والجهاز التنفسي، والقلب، والأوعية الدموية، والعضلات الهيكلية وبعض الاضطرابات العقلية والعصبية، وقصور الكلية، لدى الأشخاص الذين نجوا من المرحلة الحادة من المرض.

هذا ولا بد من دراسات مستقبلية مطلوبة لتقييم الآليات المسؤولة عن هذه الأعراض وخيارات العلاج المثلى للإصابة بفيروس SARS-CoV-2 التي تسبب الأعراض طويلة الأجل.

الكلمات المفتاحية: كوفيد -19 ؛ السارس - كوف -2 ؛ COVID طويل الأمد ؛ أعراض مطولة ؛ مخلفات

Abstract

Symptoms that persist beyond the acute phase of COVID-19 are called post-COVID-19 syndrome.

In addition to the heterogeneity in the acute phase of infection, there is also heterogeneity in the long-term complications observed due to COVID-19 disease.

The aim of this work is to present the current literature on the various long-term consequences observed in each organ system following SARS-CoV-2 infection.

Articles, websites, guidelines and literature reviews were analyzed.

The main symptoms are : fatigue, shortness of breath, joint pain, sleep disturbance and chest pain. Recent reports have also highlighted the risk of long-term sequelae involving cutaneous, respiratory, cardiovascular, musculoskeletal, psychiatric, neurological, and renal impairment in persons who survive the acute phase of the disease.

Future studies should exist and evaluate the mechanisms and optimal treatment options for SARS-CoV-2 long-term covid.

Key-words : COVID-19 ; SARS-COV-2 ; COVID-long ; Prolonged symptoms ; Sequels

Liste des Abréviations

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ALAT : Alanine aminotransférase

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ASAT : Aspartate aminotransférases

CD : cluster de différenciation

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

COV : Variantes préoccupantes

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CRP : Protéine C-réactive

DAMPS : Damage-associated molecular patterns

DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés

ECG : Electrocardiogramme

ELISA : Enzyme Linked immunosorbent assay

EPI : Equipements de protection individuelle

FABP4 : Fatty acid binding protein 4

FFP : Pièce faciale filtrante

GM-CSF : Le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages

HAS : Haute autorité de sécurité

HBPM : Héparine bas poids moléculaire

HLA-DR : récepteur de surface cellulaire du CMH de classe II

IgA : Immunoglobuline type A

IgG : Immunoglobuline type G

IgM : Immunoglobuline type M

IFN : interférons

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISTH : International Society of Thrombosis and Haemostasis

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDH : Lactate déshydrogénase

MCP : la protéine cofacteur de membrane

MERS-CoV : Middle East respiratory syndrome-related coronavirus

MIP : Macrophage Inflammatory Protein

NK : Natural killer

NKG2A : Natural Killer Cell Receptor NKG2A

NLRP : Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing

NSPS : Non structural proteins of SARS-CoV-2

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONS : Office for National Statistics

ORF : open reading frame (un cadre de lecture ouvert)

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

PRR : Les récepteurs de l'immunité innée

PTX3 : La pentraxine longue PTX3

RdRP : l'ARN polymérase ARN dépendante

RLR : RIG-I-like receptor

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SCM : Sterno-cléido-mastoïdienne

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

TDM : Tomodensitométrie

TMPRSS2 : Transmembrane protease serine 2

TLR : Récepteurs Toll-like

TNF : Facteur de nécrose tumorale

Treg : Les lymphocytes T régulateurs

UV : Le rayonnement ultraviolet

VNI : Ventilation non invasive

VOI : Variantes intéressantes

Liste des Figures

Figure 1. Taxonomie du virus SARS-CoV-2.....	4
Figure 2. Visualisations de la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2	5
Figure 3. Structure schématisée du SARS-CoV-2	6
Figure 4. Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2	7
Figure 5. Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2	9
Figure 6. Phylogénie et émergence des coronavirus	14
Figure 7. Voies de transmission du SARS-CoV-2	16
Figure 8. Visualisation d'un virion SARS-CoV-2 en train d'infecter une cellule	17
Figure 9. Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2	22
Figure 10. Statistiques dans le monde	23
Figure 11. Statistiques relatifs à l'infection par le SARS-COV-2 en Algérie	23
Figure 12. Période d'incubation et contagiosité.....	24
Figure 13. Le système de notation CO-RADS	29
Figure 14. Test RT-PCR pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2	31
Figure 15. Micrographie électronique à transmission de particules du virus SARS-CoV-2, isolées d'un patient	32
Figure 16. Les étapes de réalisation d'un test Antigénique SARS-COV-2	33
Figure 17. Détection du SARS-COV-2 par IFI.....	35
Figure 18. Cinétique des anticorps dans la COVID-19	36
Figure 19. Oxygénothérapie et ventilation selon les différents stades de la maladie.....	41
Figure 20. Différentes cibles thérapeutiques pour le traitement du COVID19	44
Figure 21. Le modèle de l'emmental appliqué à l'épidémie liée au coronavirus SARS-CoV-2.	49
Figure 22. Classification du Covid long	51
Figure 23. Distribution des symptômes lors du 1er épisode et de la phase prolongée.....	54
Figure 24. Les mécanismes physiopathologiques possibles de la fatigue post-covid.....	55

Figure 25. Les mécanismes physiopathologiques possibles des troubles neurologiques post-covid	59
Figure 26. Mécanisme physiopathologique de la dyspnée post-covid	61
Figure 27. Mécanisme physiopathologique de l'atteinte cardiovasculaire post-covid	64
Figure 28. Hypothèses physiopathologiques sous tendant la persistance de formes prolongées de la COVID-19.....	75
Figure 29. Stratégie de prise en charge des patients atteints de COVID long selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé en novembre 2021.....	76

Liste des Tableaux

Tableau 1. Variants préoccupants.	10
Tableau 2. Variants d'intérêt.	12
Tableau 3. Interprétation des résultats de la sérologie dans l'infection par SARS-COV-2	36
Tableau 4. Caractérisation des niveaux de sévérité de la COVID-19.....	37
Tableau 5. Les critères de définition OMS des formes prolongées de la COVID-19.....	52
Tableau 6. Les facteurs associés aux formes prolongées de la COVID-19.....	53
Tableau 7. Protocole de rééducation olfactive	67

Table de matières

Introduction.....	1
Chapitre I : Rappel sur la COVID-19.....	4
1 Agent pathogène.....	4
1.1 Classification et taxonomie.....	4
1.2 Structure du virus	5
1.3 Génome du virus	6
1.4 Propriétés physicochimiques du virus.....	7
1.5 Cycle de réplication du virus	8
1.6 Variants du SARS-COV-2.....	9
1.7 Epidémiologie.....	13
2 Physiopathologie	16
2.1 Action directe du virus sur la cellule hôte	16
2.2 Réponse immunitaire antivirale	18
3 Données épidémiologiques de la maladie.....	23
4 Diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2.....	24
4.1 Période d'incubation :.....	24
4.2 Présentations cliniques	25
4.3 Diagnostic radiologique de l'infection par le COVID-19	28
4.4 Diagnostic biologique de l'infection par le COVID-19	29
5 Niveaux de sévérité	36
6 Facteurs de risque pour le développement d'une forme sévère.....	37
7 Particularités chez différents sous-groupes.....	38
7.1 Les enfants (< 18 ans)	38
7.2 Les personnes âgées ou présentant d'autres conditions médicales préexistantes ...	39
7.3 Les femmes enceintes.....	39
8 Durée de la maladie.....	40

9	Traitement.....	40
9.1	Les médicaments antiviraux contre la covid-19	40
9.2	Les anticorps monoclonaux contre la covid-19	41
9.3	Les autres médicaments destinés à prévenir le passage en soins intensifs	41
9.4	Les médicaments qui n'ont pas montré d'efficacité.....	43
10	Mesures de prévention du COVID-19.....	44
10.1	Prévention individuelle.....	44
10.2	Les moyens de prévention collective	47
10.3	Faire face à la pandémie grâce au modèle de l'emmental	48
Chapitre II : Les séquelles de la COVID-19		51
1	Définition.....	51
2	Épidémiologie	52
3	Principaux symptômes cliniques et biologiques	53
3.1	La fatigue et le malaise post effort.....	54
3.2	Symptômes neurologiques.....	57
3.3	Symptômes cardiothoraciques	60
3.4	Les symptômes musculo-tendineux et articulaires	64
3.5	Symptômes digestifs.....	65
3.6	Symptômes ORL, stomatologiques et ophtalmologiques	66
3.7	Symptômes cutanés et vasculaires	68
3.8	Symptômes rénaux	69
3.9	Symptômes psychologiques, psychiatriques voire fonctionnels.....	69
4	Facteurs déclenchants et évolution dans le temps.....	70
5	Impact sociétal : retentissement des symptômes sur la vie professionnelle, sociale et familiale	71
6	Hypothèses physiopathologiques de COVID long.....	72
6.1	La persistance virale au niveau rhinopharyngé ou dans d'autres réservoirs.	72

6.2	Une réponse dysimmunitaire.	73
6.3	Une réponse inflammatoire locale inadaptée.....	74
6.4	Des facteurs génétiques, hormonaux et/ou auto-immuns pourraient être associés.	74
6.5	L'hypothèse fonctionnelle.....	74
7	Prise en charge individuelle.....	75
8	Organisation des soins.....	77
	Perspectives.....	78
	Conclusion	80
	Bibliographie	83

INTRODUCTION

Introduction

L'impact sur la santé de la pandémie de COVID-19 a généralement été suivi en signalant le nombre de cas, d'hospitalisations et de décès. Mais la mort n'est pas la seule conséquence négative importante de l'infection par le SARS-CoV-2. Il est devenu de plus en plus clair que de nombreux patients, même ceux qui ont des cas bénins, peuvent développer des symptômes durables qui peuvent avoir des conséquences invalidantes pour les personnes touchées. Ces patients, appelés « long-courriers », signalent une grande variété de symptômes : fatigue extrême, douleurs musculaires et articulaires, essoufflement, palpitations cardiaques, perte ou altération du goût et de l'odorat, détresse gastro-intestinale et problèmes d'attention, de mémoire et de cognition. Bien que des progrès considérables aient été réalisés dans le traitement de la phase aiguë de l'infection par le SARS-CoV-2, on sait très peu de choses sur l'impact chronique de l'infection, qui est désormais appelée " COVID long ".

Compte tenu de l'ampleur de la pandémie, si même un faible pourcentage des dizaines de millions de personnes infectées dans le monde développait un COVID long, un nombre incroyablement élevé de personnes aurait besoin d'un suivi et d'un traitement à long terme.

La remarquable diversité des symptômes chez les patients atteints de longue COVID souligne la nécessité de comprendre comment les symptômes évoluent chez les patients individuels et comment cela se rapporte à leurs résultats de santé. Une autre pièce du puzzle consiste à comprendre qui est à risque de développer une longue COVID, et si la réponse immunitaire des personnes qui développent une longue COVID diffère de celle qui ne le font pas. Il sera également important de savoir s'il existe des moyens de gérer la maladie aiguë qui réduisent le risque de conséquences à long terme pour un traitement efficace du long COVID.

Cette revue examine les effets à long terme des symptômes signalés à la suite d'une infection au covid-19 et collecte les informations actuelles allant de la compréhension épidémiologique du covid-19 à long terme, les facteurs de risque, les directives de traitement et de la prise en charge pour lutter contre les séquelles de cette maladie.

Dans notre travail, nous avons recherché dans la base de données PubMed des articles publiés ainsi une recherche manuelle d'articles supplémentaires pour avoir finalement ce revue de littérature centrée principalement sur 2 axes :

Chapitre 1 : rappel sur la COVID-19, où on a traité l'infection aiguë par le SARS-COV-2 passant par les propriétés de l'agent pathogène, le diagnostic clinique, les traitements actuellement disponibles et les moyens de préventions personnelles et collectives.

Chapitre 2 : revue de la littérature sur les séquelles de la Covid-19, où on a essayé de résumer les principaux symptômes de COVID- long et leurs mécanismes physiopathologiques et la prise en charge adéquate de ces séquelles sur le plan individuel ou social.

Chapitre I :

Rappel sur la COVID-19

Chapitre I : Rappel sur la COVID-19

1 Agent pathogène

1.1 Classification et taxonomie

Les coronavirus sont des virus enveloppés sphériques, mesurant environ 80 à 220 nm de diamètre, composés d'un génome à ARN, simple brin, à sens positif mesurant environ 26 à 32 kb [1], appartenant à l'ordre *nidovirale*, sous-ordre des *Cornidovirineae* et famille des *Coronaviridae*.

Les coronavirus infectent de nombreux animaux sauvages et domestiques, on distingue ; les *alphacoronavirus* et les *betacoronavirus* qui touchent les mammifères, et les *gammacoronavirus* et *deltacoronavirus* qui touchent principalement les oiseaux [2].

Le premier coronavirus responsable d'infection chez l'homme (HCoV) a été isolé en 1960 et nommé B814. Jusqu'en 2019, six coronavirus ont été identifiés comme responsables d'infection chez l'homme, d'eux entre eux appartiennent au genre *alpha coronavirus* (HCoV – NL63, HCoV-229) et quatre appartiennent au genre *beta coronavirus* (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV) [3].

En décembre 2019, l'apparition de plusieurs cas de pneumopathies d'origine inconnue dans la province de Hubei en Chine a conduit à l'identification, en janvier 2020, d'un nouveau coronavirus, appelé SARS-CoV-2 par le groupe de travail Coronavirus du Comité international de taxonomie des virus [1].

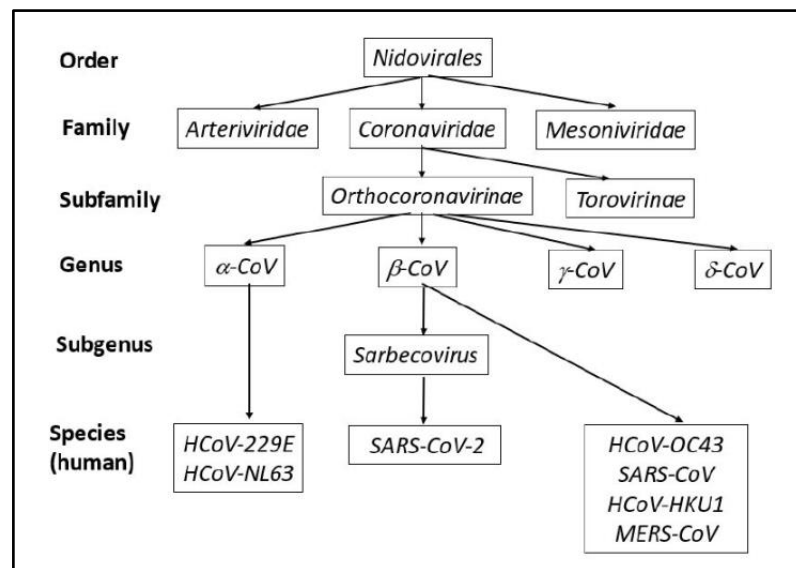


Figure 1. Taxonomie du virus SARS-CoV-2 [1]

1.2 Structure du virus

Le coronavirus est un virus de forme sphérique, enveloppé, mesurant 60 à 220 nm, et englobant une nucléocapside de symétrie hélicoïdale constituée de la protéine de capsid (protéine N) complexée à l'ARN viral monocaténaire, non segmenté (Figure 3) [2].

La protéine N est la seule qui se lie au génome ARN. Cette protéine est composée de deux domaines distincts, un domaine N-terminal (NTD) et un domaine C-terminal (CTD).

L'enveloppe virale est composée d'une bicouche phospholipidique (originale de la membrane de la cellule hôte par bourgeonnement) dans laquelle sont enchâssées des glycoprotéines de surface au nombre de 4 (M, S, HE et E) [4].

La glycoprotéine M ou protéine de membrane (~25-30 kDa) est la plus abondante à la surface du virus, elle semble être l'organisateur central de l'assemblage du coronavirus et définit la forme de l'enveloppe virale. Constitué de trois domaines transmembranaires [5].

La protéine S existe dans tous les coronavirus et responsable de leur dénomination grâce à son aspect en couronne à la microscopie électronique. Elle est composée de 2 sous unités : S1 responsable de la fixation du virus aux récepteurs de surface de la cellule hôte (récepteur de l'angiotensine 2), et S2 responsable de la fusion entre le virus et la membrane de la cellule hôte (Figure 2).

L'interaction de S avec la protéine M est nécessaire pour la rétention de S dans le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC)/complexe de Golgi et son incorporation dans les nouveaux virions, mais n'est pas nécessaire pour le processus d'assemblage.

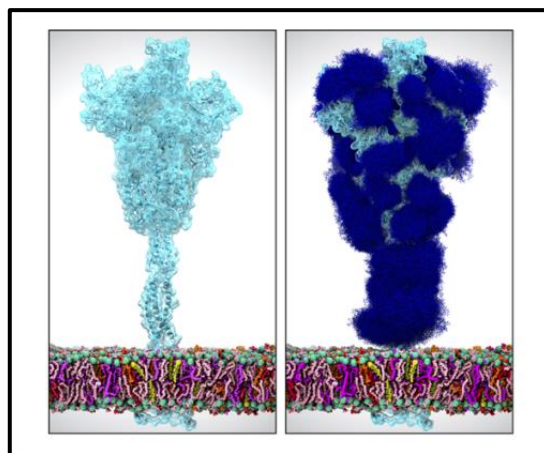


Figure 2. Visualisations de la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 recouverte de glycoprotéines (à droite) ou "nue" (à gauche) [6].

La protéine E, (~8-12 kDa) petite protéine membranaire, elle représente un composant mineur du virus, et joue un rôle important dans l'assemblage du virus, la perméabilité membranaire à la cellule hôte et l'interaction virus-cellule hôte. Au cours du cycle de réplication, E est abondamment exprimée à l'intérieur de la cellule infectée, mais seule une petite partie est incorporée dans l'enveloppe du virus.

Ensemble, les protéines M et E constituent l'enveloppe virale et leur interaction est suffisante pour la production et la libération des particules de type viral (VLP) [7].

La protéine HE ou hémagglutinine estérase, il s'agit d'une hémagglutinine similaire à l'hémagglutinine de la virus de la grippe (se lie à l'acide sialique sur les glycoprotéines de surface de la cellule hôte) et possède une activité acétyl-estérase, elle peut être impliquée dans l'entrée du virus dans cellule hôte, elle n'est pas nécessaire dans la réplication virale mais semble être importante dans la pathogenèse des coronavirus qui contiennent une telle protéine dans leur structure virale [8].

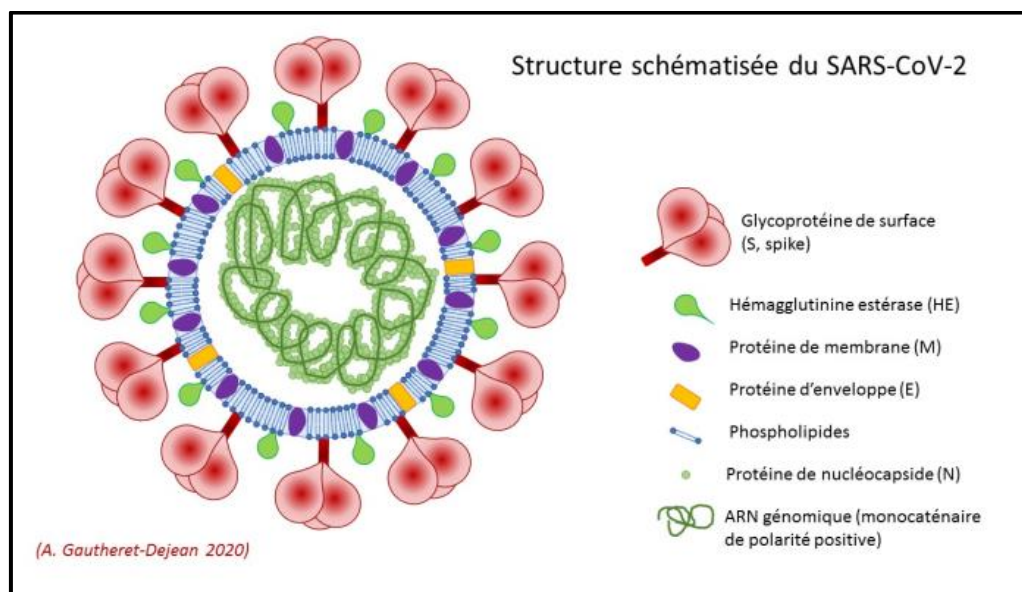


Figure 3. Structure schématisée du SARS-CoV-2 [9]

1.3 Génome du virus

Le génome du SARS-CoV-2 est un ARN monocaténaire, non segmenté de polarité positive.

Il se compose de deux régions non traduites au niveau de l'extrémité 5' et 3', et de 11 cadres de lecture ouverts (ORF ou Open Reading Frames) (Figure 4) qui codent pour 27 protéines [1].

Le premier ORF (ORF1 /a et b) constitue environ les deux tiers du génome du virus, traduit deux poly protéines, pp1a et pp1b, codant pour 16 protéines non structurales impliquée dans la

réplication virale, tandis que le tiers restant du génome code pour 4 protéines structurales et au moins 6 protéines accessoires qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte. Les protéines structurales sont la glycoprotéine de pointe (S), la protéine de membrane (M), protéine d'enveloppe (E) et protéine de nucléocapside (N), tandis que les protéines accessoires sont orf3a, orf6, orf7a, orf7b, orf8, orf10 [10].

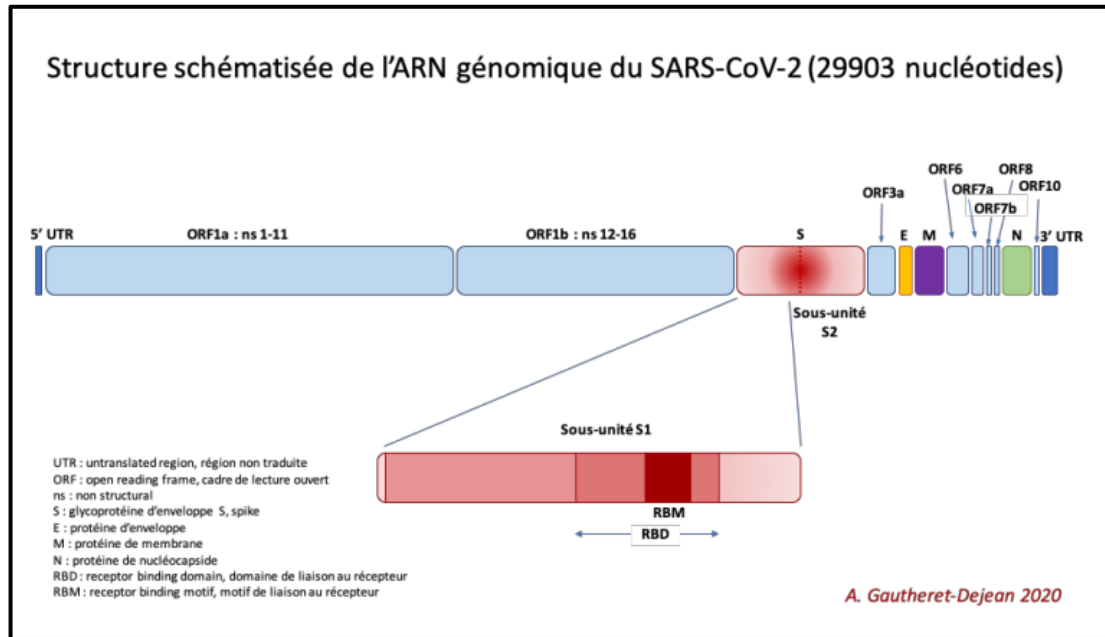


Figure 4. Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides) [9]

1.4 Propriétés physicochimiques du virus

Le SARS-COV-2 est un virus à enveloppe très facilement détruit ou inactivé par un grand nombre de substances antiseptiques, de détergents ou autres produits.

- **Sensibilité aux désinfectants** : Les coronavirus sont sensibles aux désinfectants usuels virucides tels que l'hypochlorite de sodium 0,5%, l'acide peracétique/peroxyde d'hydrogène, l'éthanol ou l'isopropanol à 70%, glutaraldéhyde [11].
- **Inactivation physique** : L'inactivation par les rayons UV peut être obtenue par exposition à 1200 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$ pendant 30 minutes, le SARS de plus sensible à une température de 60 °C pendant 30 minutes [11].
- **Survie à l'extérieur de l'hôte** : les coronavirus peuvent survivre jusqu'à 6 jours en milieu aqueux et jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches. Selon l'endroit où il se trouve, la durée de vie du virus est variable. Il a été rapporté que le SARS-CoV-2 était plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton, et le virus viable a été détecté jusqu'à 72 h après l'application sur ces surfaces [12].

1.5 Cycle de réplication du virus

Le cycle infectieux des coronavirus est de prime abord similaire à celui des autres virus à ARN.

La première étape consiste en l'attachement du virus sur son récepteur cellulaire par l'intermédiaire de la région S1 de la protéine S qui constitue l'étape ultime qui détermine l'infection de l'hôte. Le SARS-CoV utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur, pour pénétrer dans les cellules humaines, mais même en l'absence de ses peptidases le virus arrive à entrer [13].

Après cette étape ; le virus accède au cytosol de la cellule hôte par un clivage protéolytique dépendant de l'acide de la protéine S par une protéase membranaire TMPRSS2, suivi d'une fusion des membranes virales et cellulaires dans les endosomes acidifiés et finalement la libération du génome viral dans le cytoplasme (Figure 5).

Une fois que le génome viral est à l'intérieur du cytoplasme de la cellule hôte il y aura traduction des 5' fin de l'ARN viral produisant le RdRP (l'ARN polymérase ARN dépendante) qui utilise l'ARN virale simple brin comme matrice pour générer des ARNm spécifique du virus (ARNm sous génomique) à partir d'ARN sous génomique intermédiaire de brin négatif [14]. Les ARNm sous génomique partagent la même fin 3' et la même principale séquence constituée de 70 à 90 nucléotides au niveau de la fin de son extrémité 5'. La traduction des ARNm sous génomiques conduit à la production de protéines virales structurales et non structurales.

Une fois les protéines structurales et l'ARN virale génomique sont constitués en quantités suffisantes, les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales « virions » [2].

L'assemblage viral et le bourgeonnement se produisent dans les vésicules à parois lisses dans le compartiment intermédiaires du réticulum endoplasmique Golgi (Figure 5).

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.

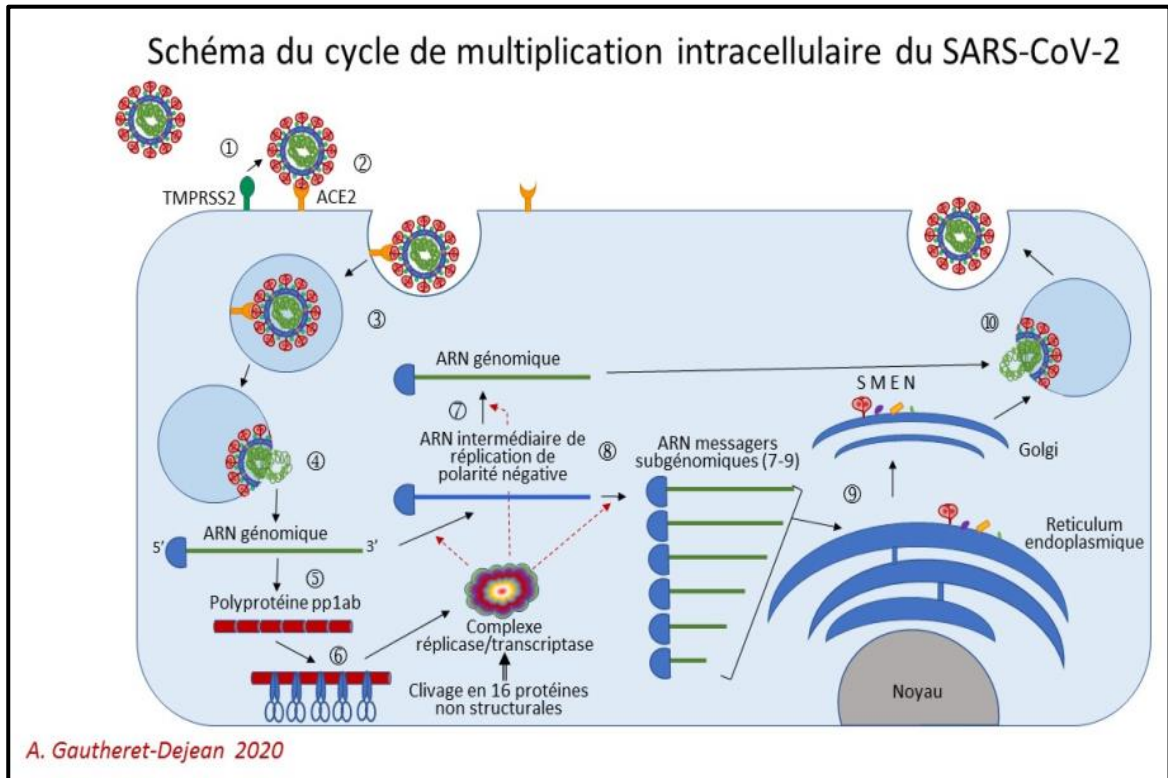


Figure 5. Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2 [9]

1.6 Variants du SARS-COV-2

Comme les autres virus à ARN, le SARS-CoV-2 est sujet à une évolution génétique avec le développement de mutations au fur et à mesure du temps, ce qui entraîne des variants mutants pouvant posséder des caractéristiques différentes de leurs souches ancestrales. Le séquençage génomique périodique des échantillons viraux est primordial, particulièrement dans un contexte de pandémie mondiale, car il permet de détecter tout nouveau variant génétique du SARS-CoV-2.

Plusieurs variants du SARS-CoV-2 ont été décrits au cours de cette pandémie, et avec l'émergence continue de ces derniers, les Centers for Disease Control and Prevention et l'OMS ont indépendamment fixé un système de classification afin de distinguer les variants émergents du SARS-CoV-2 en variants préoccupants (COV) (Tableau 1) et variants intéressants (VOI) (Tableau 2) [15].

1.6.1 Variant préoccupant

Un variant du SRAS-CoV-2 est un variant préoccupant si une évaluation comparative révèle qu'il est associé à :

- Une augmentation de la transmissibilité ou une évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19 ;
- Une augmentation de la virulence ou une modification du tableau clinique ;
- Une diminution de l'efficacité des méthodes de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles ou des mesures de santé publique en vigueur.

Tableau 1. Variants préoccupants (COV) [15] .

Étiquette OMS	Lignée Pango	Attributs	Date de désignation
Alpha	B.1.1.7 et lignées Q	<ul style="list-style-type: none"> – Preuve d'une transmissibilité accrue – Preuve d'une gravité accrue – Preuve d'une neutralisation réduite par les sérums en phase de convalescence et les sérums après la vaccination 	14 mai 2021
Bêta	B.1.351 et lignées AZ	<ul style="list-style-type: none"> – Preuve d'une transmissibilité accrue – Preuve d'une gravité accrue – Preuve d'un effet sur la neutralisation par les anticorps polyclonaux – Preuve d'une neutralisation réduite par les sérums en phase de convalescence et les sérums après la vaccination 	14 mai 2021
Gamma	P.1	<ul style="list-style-type: none"> – Preuve d'une transmissibilité accrue – Preuve d'une gravité accrue – Preuve d'un effet sur la neutralisation par les anticorps polyclonaux – Preuve d'une neutralisation réduite par les sérums en phase de convalescence et les sérums après la vaccination 	14 mai 2021

Étiquette OMS	Lignée Pango	Attributs	Date de désignation
Delta	B.1.617.2 et lignées AY	<ul style="list-style-type: none">- Preuve d'une transmissibilité accrue- Preuve d'une gravité accrue- Preuve d'un effet sur la neutralisation par les anticorps polyclonaux- Preuve d'une neutralisation réduite par les sérums en phase de convalescence et les sérums après la vaccination	20 juillet 2021
Omicron	B.1.1.529 et lignées BA	<ul style="list-style-type: none">- Preuve d'une transmissibilité accrue- Preuve préliminaire d'un risque accru de réinfection- Preuve préliminaire d'une neutralisation réduite par les sérums après la vaccination	28 novembre 2021

1.6.2 Variant d'intérêt

Un variant du SARS-CoV-2 est un variant d'intérêt s'il :

- Possède un génome présentant des mutations associées à des modifications de l'épidémiologie, de l'antigénicité ou de la virulence, ou des modifications susceptibles d'avoir un effet négatif sur les diagnostics, les vaccins, les traitements ou les mesures de santé publique disponibles.

Tableau 2. Variants d'intérêt (VOI) [15] .

Étiquette OMS	Lignée Pango	Attributs	Date de désignation
Êta	B.1.525	<ul style="list-style-type: none"> – Preuve d'une transmissibilité accrue – Réduction prévue de la neutralisation par certains traitements par anticorps monoclonaux – Réduction prévue de la neutralisation par les anticorps polyclonaux dans les sérums en phase de convalescence 	14 mai 2021
Epsilon	B.1.427 B.1.429	<ul style="list-style-type: none"> – Preuve d'une transmissibilité accrue – Preuve d'une neutralisation modérée par certains traitements par anticorps monoclonaux 	12 novembre 2021
Zeta	P.2	<ul style="list-style-type: none"> – Réduction prévue de la neutralisation par certains traitements par anticorps monoclonaux – Réduction prévue de la neutralisation par les anticorps polyclonaux dans les sérums en phase de convalescence 	9 septembre 2021
Thêta	P.3	<ul style="list-style-type: none"> – Réduction prévue de la neutralisation par certains traitements par anticorps monoclonaux – Réduction prévue de la neutralisation par les anticorps polyclonaux dans les sérums en phase de convalescence 	9 décembre 2021
Iota	B.1.526	<ul style="list-style-type: none"> – Preuve d'une transmissibilité accrue – Réduction prévue de la neutralisation par certains traitements par anticorps monoclonaux 	9 décembre 2021

Étiquette OMS	Lignée Pango	Attributs	Date de désignati on
		<ul style="list-style-type: none"> – Réduction prévue de la neutralisation par les anticorps polyclonaux dans les sérums en phase de convalescence 	
Kappa	B.1.617.1	<ul style="list-style-type: none"> – Preuve d'une transmissibilité accrue – Données préliminaires indiquant un effet sur la neutralisation par les sérums en phase de convalescence et les sérums après la vaccination 	1 ^{er} octobre 2021
Lambda	C.37	<ul style="list-style-type: none"> – Données indiquant une réduction modérée de la neutralisation par les sérums en phase de convalescence et les sérums après la vaccination 	9 décembre 2021
Mu	B.1.621	<ul style="list-style-type: none"> – Réduction prévue de la neutralisation par certains traitements par anticorps monoclonaux – Réduction prévue de la neutralisation par les anticorps polyclonaux – Réduction prévue de la neutralisation par les sérums en phase de convalescence et les sérums après la vaccination 	17 février 2022

1.7 Epidémiologie

1.7.1 Réservoir du virus

Les origines de plus de 75 % des infections à coronavirus sont considérées comme zoonotique c'est-à-dire les animaux sont la principale source des flambées [16].

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Le génome du SARS-CoV-2 présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV-1

et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV détecté sur *Rhinolophes* affinis de la province du Yunnan en Chine (96 % d'homologie) et le RmYN02 détecté sur *Rhinolophus malayanus* échantillonnée de la province de Yunnan en Chine (93% d'homologie) [17].

Toutefois, les milieux de vie des chauves-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèces du virus a probablement nécessité l'intervention d'un hôte intermédiaire dans laquelle des virus mieux adaptés aux récepteurs humains peuvent être sélectionnés, favorisant ainsi le franchissement de la barrière d'espèce, C'est le cas de la civette palmée pour le SARS-CoV-1 et le dromadaire pour le MERS-CoV. Pour le SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en chine, avec une similitude phylogénique de 92 % avec SARS-CoV-2, pourrait jouer ce rôle [18].

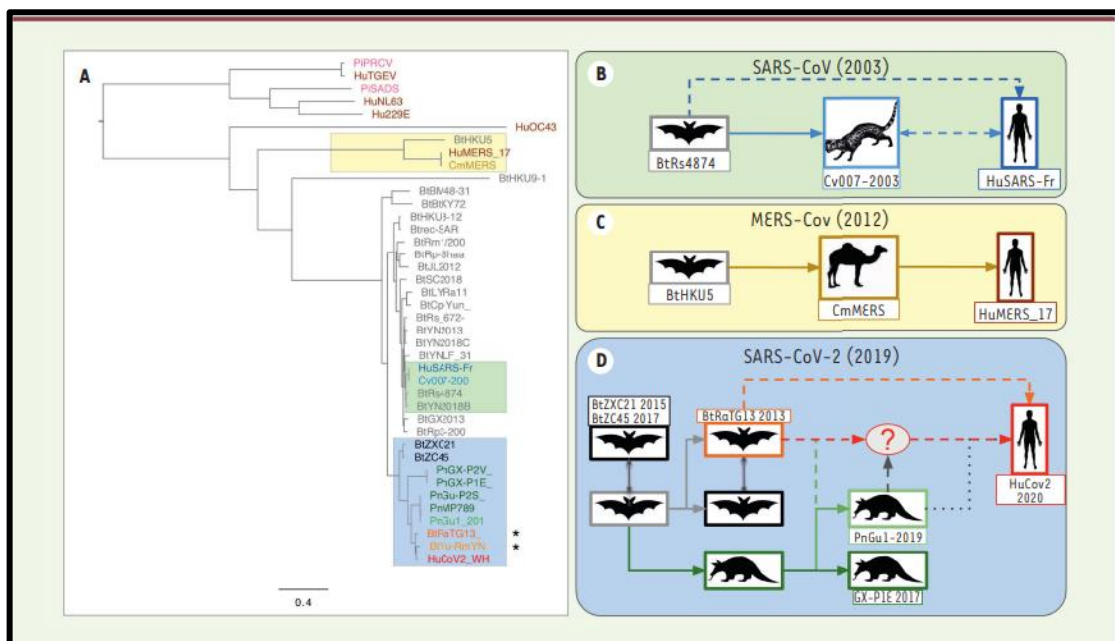


Figure 6. Phylogénie et émergence des coronavirus [19]

1.7.2 Modes de transmission

Semblable au SARS-CoV-2 et au MERS-CoV, le SARS-CoV-2 se propage d'une personne infectée à une personne non infectée, soit par transmission directe ou indirecte (Figure 7).

1.7.2.1 Transmission aérienne

La transmission du SARS-CoV-2 se fait principalement via l'émission de gouttelettes respiratoires chargées de particules virales lors de la toux, l'éternuement, la parole.

– La transmission directe se fait par contact avec une muqueuse (nez ou bouche) de gouttelettes respiratoires potentiellement infectieuses (généralement $> 5 - 10 \mu\text{m}$ de diamètre) produites par une personne ayant des symptômes respiratoires à moins de 1 m. On pense que l'inhalation de petites gouttelettes respiratoires expirées contenant des virions infectieux se produit et peut être responsable d'infection interhumaine à longue distance si ces gouttelettes restent en suspension dans l'air et viables [20].

– La transmission indirecte par gouttelette peut se faire par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales. Il faut noter que les coronavirus humains sont capables de survivre sur l'acier, le métal, le bois, l'aluminium, le papier, le verre, la céramique, les blouses jetables et les gants chirurgicaux pendant 2 à 9 jours, une température élevée ($\geq 30^\circ\text{C}$) peut réduire la période de persistance du virus, tandis que des températures basses (4°C) augmentent le temps de persistance du virus jusqu'à 28 jours [21].

1.7.2.2 Autres modes de transmission

L'ARN de SARS-CoV-2 a également été détecté dans d'autres échantillons biologiques, y compris l'urine et les matières fécales de certains patients. Mais pour l'heure, aucun rapport sur la transmission du SARS-CoV-2 par des matières fécales ou de l'urine n'a été publié [22].

Certaines études ont mis en évidence la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans le plasma ou le sérum et indiqué que le virus pouvait se répliquer dans les cellules sanguines. Cependant, le rôle de la transmission par le sang reste incertain et les faibles titres de virus dans le plasma et le sérum laissent à penser que le risque de transmission par cette voie peut être faible [23].

Plusieurs auteurs soulèvent la possibilité d'une transmission verticale du SARS-CoV-2, mais la probabilité de transmission par cette voie demeure faible. De l'ARN viral a été détecté dans quelques échantillons nasopharyngés de nouveau-nés et dans le placenta de mères positives au SARS-CoV-2. La détection du virus dans le tissu ou le sang de cordon ombilical et dans le liquide amniotique de mères infectées est également rapportée, mais demeure anecdotique [24].

L'allaitement maternel ne semble pas associé à un risque accru de transmission de l'infection de la mère à l'enfant, bien que de l'ARN viral ait été détecté dans le lait de femmes infectées. La proximité mère enfant peut contribuer au risque de transmission du virus, toutefois les bénéfices de l'allaitement l'emportent sur les risques d'infection [25].

Selon les données actuelles, les humains infectés par le SARS-CoV-2 peuvent infecter d'autres mammifères, y compris les chiens, les chats et les visons d'élevage. Toutefois, on ignore encore si ces mammifères infectés présentent un risque important de transmission à l'homme [26].

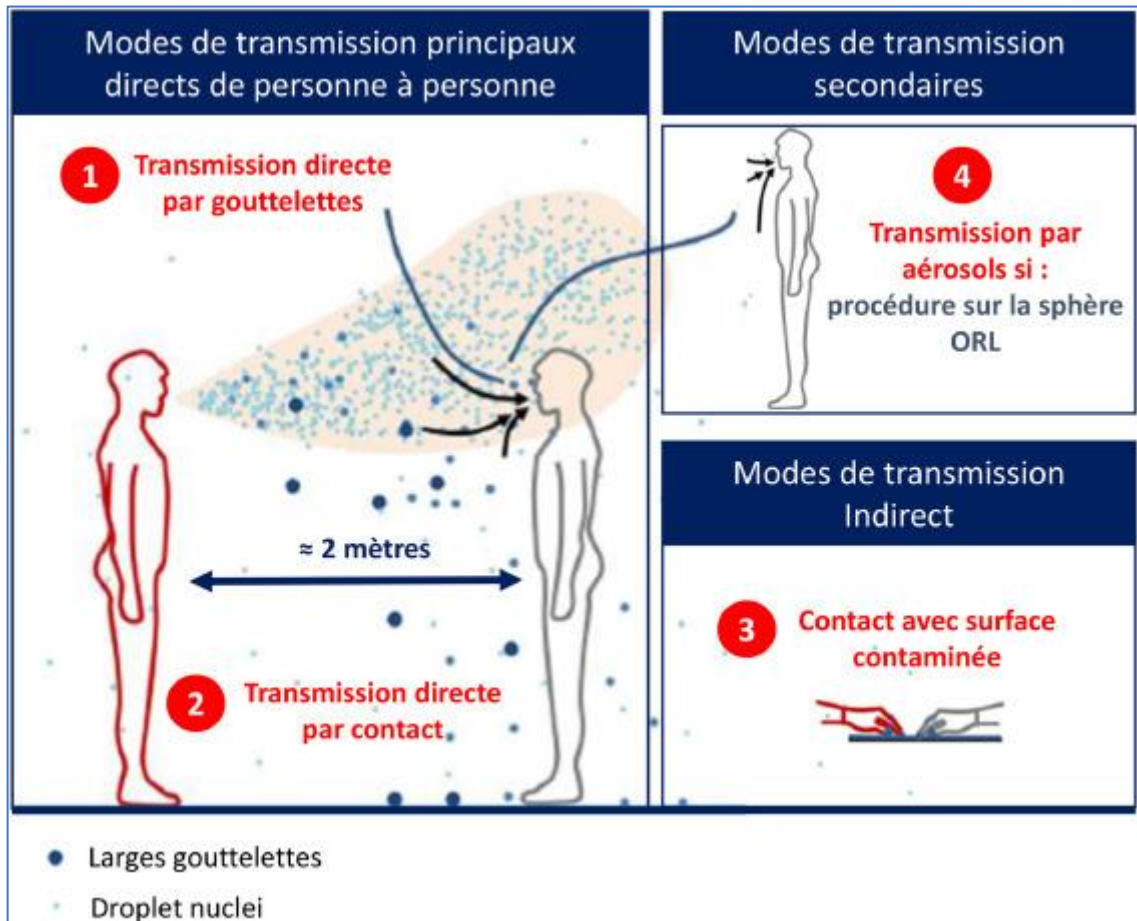


Figure 7. Voies de transmission du SARS-CoV-2 [27]

2 Physiopathologie

Les infections à coronavirus causées par le SARS-CoV-2 résultent conjointement d'une action directe du virus sur les cellules cibles et d'une action indirecte du système immunitaire de l'organisme lui-même.

2.1 Action directe du virus sur la cellule hôte

La pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte est le résultat de l'interaction de la protéine membranaire S du virus avec le récepteur cellulaire ACE2 pour rentrer dans la cellule hôte, elle est exprimée dans les poumons, le cœur, les reins et l'intestin [28]. La liaison de la sous unité S1 de la protéine S au récepteur cellulaire ACE2 entraîne des modifications

conformationnelle de la protéine S exposant ainsi la sous unité S2 et permettant ainsi d'abord l'endocytose puis la fusion membranaire [29]. Cette fusion nécessite l'activation de la protéine S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [30]. La présence supplémentaire d'un site de clivage furine qui permet le clivage des sous unités S1/S2 dès la biosynthèse virale pourrait majorer le potentiel infectant du virus [31].

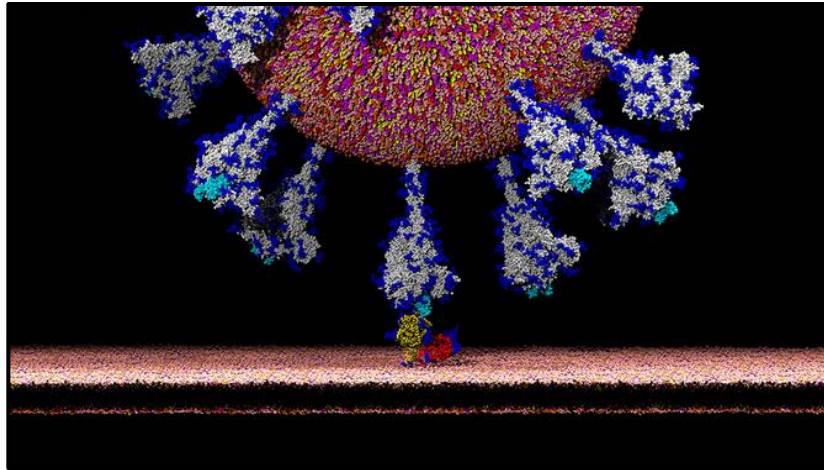


Figure 8. Visualisation d'un virion SARS-CoV-2 en train d'infecter une cellule en se liant à son récepteur ACE2 (en jaune) [6]

Afin de déterminer le potentiel du SARS-CoV-2 à infecter les humains, le domaine de liaison au récepteur (RBD) de sa protéine S, qui est en contact avec ACE2, a été analysé. Les preuves biophysiques et structurales suggèrent que la protéine S de la SARS-CoV-2 se lie probablement à l'ACE2 humain avec 10 à 20 fois plus d'affinité que le SARS-CoV-1 [32].

D'une façon intéressante, des études *in vitro* sur les lymphocytes T ont conclu que le SARS-CoV-2 pourrait utiliser d'autres récepteurs de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas l'ACE2 [33].

Après pénétration du virus dans la cellule hôte, il y'aura déclenchement de la réplication virale avec production de nouvelle particule virale, entraînant ainsi la propagation du virus dans l'organe du corps humain.

La réplication virale primaire est présumée se produire dans l'épithélium muqueux des voies respiratoires supérieures (cavité nasale et pharynx), avec une multiplication supplémentaire dans les voies respiratoires inférieures et la muqueuse gastro-intestinale, donnant lieu à une virémie légère. Peu d'infections sont contrôlées à ce stade et restent asymptomatiques. Certains patients ont également présenté des symptômes non respiratoires tels que des lésions hépatiques

et cardiaques aiguës, insuffisance rénale, cela est expliqué par l'expression large de L'ACE2 dans la muqueuse nasale, les bronches, les poumons, le cœur, l'œsophage, les reins, l'estomac, la vessie et l'iléon, et ces organes humains sont tous vulnérables au SARS-CoV-2 [34].

Récemment, la pathogénicité potentielle du SARS-CoV-2 pour les tissus testiculaires a également été proposée par des cliniciens, ce qui implique des problèmes de fertilité chez les jeunes patients [35].

2.2 Réponse immunitaire antivirale

En cas d'infection par le SARS-COV-2, le système immunitaire active d'abord une première ligne de défense, l'immunité innée qui s'appuie notamment sur des cellules immunitaires capables de détruire les virus de manière non spécifique puis sur l'immunité adaptative qui se met en place dans un second temps.

2.2.1 Réponse immunitaire innée

Les virus à effet cytopathique ou cytopathologique, tel que le SARS-CoV-2, induisent la lyse des cellules infectées lors du cycle de réplication virale aboutissant à la libération de divers PAMPS (essentiellement l'ARN virale) et DAMPS (ATP, ADN de la cellule hôte...). Ces molécules initient les différents mécanismes de l'immunité innée par le biais des TLR endosomiaux (TLR3, TLR7), des RLR ou d'autres senseurs cytosoliques à ARN qui activent les inflammasomes (NLRP3). La cascade de signalisation en aval aboutit à la production d'IFN I et de cytokines pro inflammatoires. Ces cytokines constituent la première ligne de défense contre l'infection virale [36].

De nombreuses études soulignent que la dysrégulation de la réponse immunitaire innée contribue activement à la physiopathologie de la maladie particulièrement dans les cas sévères. Cette dysrégulation survient à différents niveaux :

➤ Altération de la réponse aux IFN de type I

Le SARS-CoV-2 semble détourner ce mécanisme de défense à son profit. En effet, l'IFN α stimule l'expression des récepteurs ACE à la surface des cellules épithéliales pulmonaires, facilitant ainsi l'infection virale [37]. En outre, il n'est pas exclu que le SARS-CoV-2 ait développé des stratégies d'échappement à l'action des IFN I, à savoir : inhibition de l'interaction PAMPS/PRR et des cascades de signalisation en aval des PRR ou des IFNR [38]. Ceci expliquerait pourquoi malgré l'intense réplication virale, la production d'IFN lors de l'infection

au SARS-Cov-2 reste insuffisante. Cette réponse aux l'IFN I est particulièrement altérée chez les cas sévères de COVID-19 comparé aux cas bénins et modérés [39].

➤ **Dysrégulation des cellules de l'immunité innée**

Suite à la libération des cytokines pro-inflammatoires et chimiokines par les cellules infectées (cellules épithéliales alvéolaires et les macrophages résidents), de nombreux leucocytes sont recrutés au niveau du site inflammatoire, notamment les monocytes. Une étude a rapporté la présence d'un taux significativement plus élevé de monocytes intermédiaires (CD14+, CD16+), à phénotype inflammatoire (producteurs d'IL6 et de TNF α), chez les patients COVID-19 comparé à des témoins sains [40]. Une étude faite par *Xu, G., et al. (2020)* a révélé que les macrophages alvéolaires FABP4+ sont remplacés par des macrophages FCN1+ dérivant des monocytes, qui constitue la sous population macrophagique prédominante chez les patients avec syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). Ces macrophages sont hautement inflammatoires et secrètent des quantités importantes de chimiokines. Par ailleurs, il a été noté une augmentation de l'expression du récepteur NKG2A (récepteur inhibiteur) et une diminution de l'expression des marqueurs cytotoxiques (CD107, IFN λ , TNF α , granzyme B) ce qui témoigne d'un état d'épuisement fonctionnel de ces NK [41].

➤ **Tempête cytokinique et inflammation**

Une augmentation de nombreuses cytokines pro inflammatoires (IL6, TNF α , IL1 β ...) et chimiokines (MCP1, MIP1 α , IL8...) a été rapportée chez les patients COVID-19 [42]. Chez la majorité des patients ce microenvironnement inflammatoire, par le biais du recrutement des différentes cellules immunitaires, contribue activement à la clairance du virus. Toutefois dans certains cas, un dysfonctionnement important du système immunitaire (l'altération de la réponse aux INFI, diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et la mobilisation des monocytes/macrophages à phénotype inflammatoire) est à l'origine d'une « tempête cytokinique » entraînant une exacerbation de la réponse inflammatoire initiale au niveau pulmonaire [43]. En effet, les patients présentant une forme sévère ont des taux significativement plus élevés de cytokines pro-inflammatoires particulièrement d'IL6 dont le taux est corrélé à un risque accru de mortalité [42]. Cette tempête cytokinique peut avoir des conséquences au niveau systémique, entraînant une défaillance de multiples organes : cœur, rein, foie, ...

D'autres mécanismes peuvent contribuer à cette inflammation notamment le niveau d'expression de l'ACE2. La fixation du virus à l'ACE2 entraîne une diminution de son activité

enzymatique avec augmentation de la concentration de l'angiotensine II, cette augmentation a été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires induites par le virus particulièrement au niveau pulmonaire. Ainsi, l'expression importante de l'ACE2 récemment rapportée chez les enfants et les adultes jeunes, pourrait expliquer leur résistance à l'infection au SARS-CoV-2 comparé aux sujets âgés et ceux souffrant de pathologies chroniques (ex : diabète, HTA) chez lesquels l'expression de l'ACE serait faible [44].

➤ **Complément**

Le système du complément est l'un des éléments de la réponse immunitaire anti virale. Une étude sur le SARS-CoV-2, a révélé que l'infection par le virus note une activation généralisée du complément, caractérisée par la génération de C3a et le dépôt de fragments C3 sur biopsie pulmonaire de patients atteints de COVID-19 sévère [45].

2.2.2 Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative constitue la 2^{ème} ligne de défense antivirale, l'activation des lymphocytes LT et LB induit la génération des effecteurs favorisant l'élimination des cellules infectées par le virus. Les TCD8⁺ cytotoxiques sont capables d'induire la mort cellulaire par l'excrétion de perforine et de sérines protéases comme les granzymes qui sont contenus dans des granules intracellulaires. Le TCD4 helper (Th) fournit de l'aide aux LB induisant la production d'anticorps par les plasmocytes [46].

2.2.3 Réponse immunitaire cellulaire

2.2.3.1 Activation des Lymphocytes LT et génération des effecteurs

Zhou et al a rapporté l'existence d'une population aberrante Th1 avec une co-expression de l'IFN- γ et du GM-CSF chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés dans l'unité des soins intensifs (USI). Cette dernière est absente chez patients atteints de formes légères et chez les sujets sains. Le TH1 (l'IFN γ +, GM-CSF+) secrète du GM-CSF et d'autres cytokines inflammatoires ce qui induit l'activation les monocytes inflammatoires (CD14+CD16+ IL6high). Ces cellules vont être recrutées en grand nombre dans les poumons des patients atteints de syndrome respiratoire aigu sévère [47].

Des taux élevés de cytokines de la voie Th2 (IL-4 et l'IL-13) ont été détectés chez les patients atteints de l'infection COVID-19. En revanche, aucune augmentation a été rapportée concernant de nombre des éosinophiles et des basophiles. Aussi, une diminution du nombre de

lymphocytes Treg (CD3+, CD4+, CD25+, CD127low) a été décrite chez des sujets atteints de forme sévère d'infection au SARS-CoV2 [48].

2.2.3.2 Mécanismes de la lymphopénie au cours de l'infection à SARS-CoV-2

Plusieurs études ont montré une lymphopénie périphérique dans le cas du virus SARS-CoV-2 avec une diminution de TCD4+ et TCD8+ plus importante dans les formes sévères. En revanche, ces LT expriment des niveaux élevés des marqueurs d'activation (HLA-DR et CD38) [49]. En effet, des études ont montré que les particules virales et l'ARN du virus SARS-CoV-2 ont été détectés dans les LT du sang périphérique, ganglionnaires et spléniques, ce qui suggère que le virus SARS-CoV-2 pourrait infecter directement les LT induisant une lymphopénie et une altération de la réponse antivirale. De plus, la séquestration des LT au site d'infection (poumons) et l'élimination des LT par apoptose ont été rapportées afin d'expliquer l'origine de cette lymphopénie [50].

2.2.4 Réponse immunitaire humorale

La réponse immunitaire humorale, est caractérisée par la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine N de la Nucléocapside, la protéine S et le RBD (receptor binding domain) du virus SARS-CoV-2 [51], ces anticorps jouent un rôle dans l'élimination du virus via la phagocytose dépendante d'anticorps ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. En effet, ces anticorps bloquent l'interaction de domaine RBD avec le récepteur ACE2 ce qui empêche la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans la cellule cible [52]. Les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 sont détectables 10 à 15 jours après le début de l'infection. Les IgM ont été détectées vers le 9^{ème} jour après le début de l'infection cependant les IgG sont détectables 15 jours après le début de l'infection. La production des IgG et des IgM est quasi-concomitante. Une production d'IgA anti-SARS-CoV-2 a également été décrite. Il a également été rapporté des cas avec des productions d'anticorps plus tardives, au-delà du 15^{ème} jour après l'apparition des symptômes, et jusqu'à 30 jours après l'infection, notamment chez des patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques [53].

En outre, la production d'IgM reste détectable pour une grande majorité de patients et ce jusqu'à 7 semaines après l'apparition des symptômes. Le profil isotypique est donc très majoritairement IgM+ IgG+, sans pouvoir discriminer entre les patients en cours d'infection et ceux en fin d'infection [53].

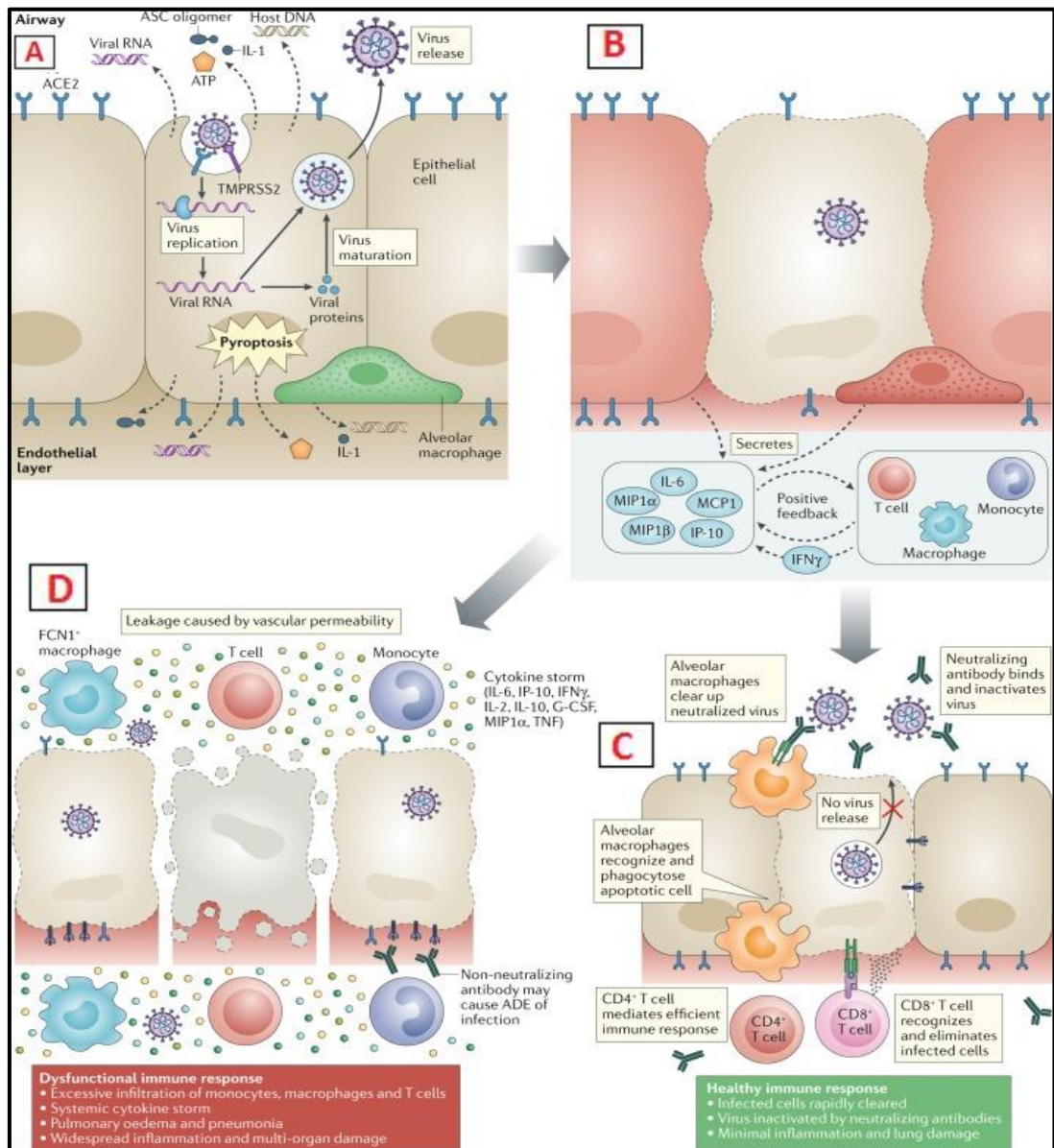


Figure 9. Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 [54]

A : Réplication virale du SARS-CoV-2 dans la cellule cible avec libération des PAMPs et des DAMPs.

B : Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et chimiokines permettant le recrutement des cellules immunitaires (monocytes, macrophages et lymphocytes).

C : La Réponse immunitaire chez un sujet normal aboutit à l'élimination des cellules infectées et limite la propagation du virus.

D : Une dysrégulation immunitaire et une réponse immunitaire exacerbée avec une tempête cytokinique entraînant une défaillance de multiples organes.

3 Données épidémiologiques de la maladie

Depuis le début de la pandémie, de nombreux sites ont été créés afin de suivre l'évolution statistique de la maladie. L'un de ces sites est : Our World in Data.

La figure 10 illustre le nombre de cas confirmés de COVID-19 ainsi que le nombre de décès par million.

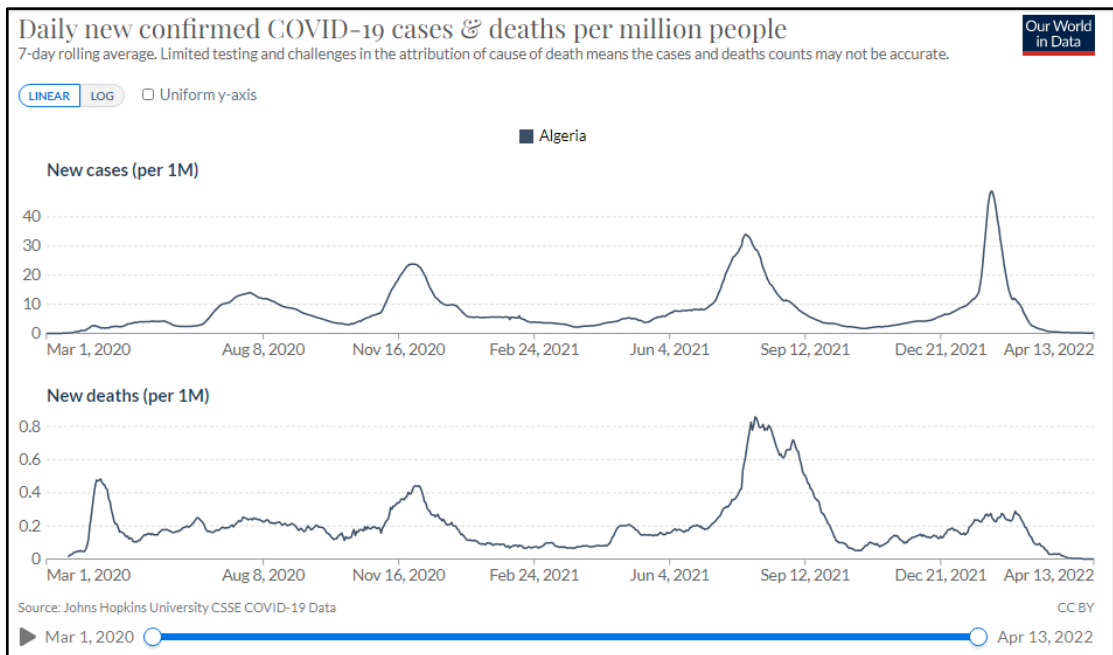


Figure 10. Statistiques dans le monde [55]

En Algérie, Il y a eu 265 731 cas de contamination et 6 874 décès liés au coronavirus recensés dans le pays depuis le début de l'épidémie jusqu'à 13 avril 2022 (Figure 11).



Figure 11. Statistiques relatifs à l'infection par le SARS-COV-2 en Algérie [55]

4 Diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2

4.1 Période d'incubation :

La présentation clinique de l'infection par la COVID-19 est très polymorphe, le pourcentage des formes asymptomatique est toujours en discussion autour de 15% [56].

Pour les formes symptomatiques, la période d'incubation suivant la contamination ne dépasse pas 14 jours en général avec une médiane de 5 jours, cette période est presque similaire avec d'autres virus respiratoire vu que le site de réplication est commun, toutefois les autres formes cliniques du COVID-19 notamment neurologique, cutanées peuvent nécessiter une durée plus longue vu qu'elle implique une période de virémie intermédiaire [57].

La période de contagiosité réfère à la durée de temps pendant laquelle la personne infectée peut transmettre le virus à une autre personne.

La période de contagiosité du SARS-CoV-2 des personnes infectées symptomatiques est estimée débuter quelques jours avant l'apparition des symptômes et décliner de manière graduelle au cours des jours suivant l'apparition des symptômes (Figure 12). Le pic de contagiosité se situe autour de la journée d'apparition des symptômes.

Les personnes infectées asymptomatiques peuvent également transmettre le virus et la durée de leur période de contagiosité est similaire à celle des personnes symptomatiques [58].

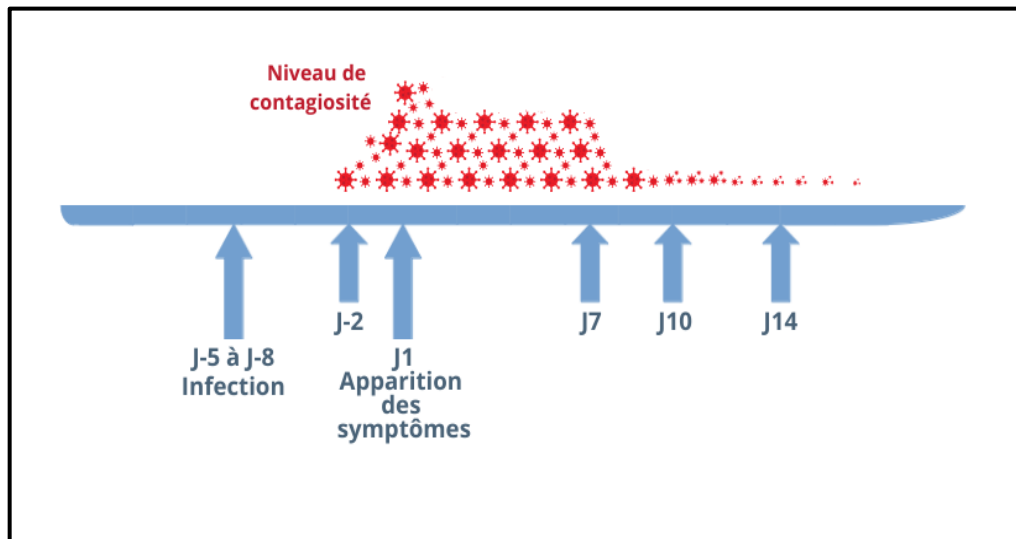


Figure 12. Période d'incubation et contagiosité [59]

4.2 Présentations cliniques

La COVID-19 est principalement une maladie respiratoire. Elle peut toutefois se présenter comme une maladie inflammatoire, occasionner des thromboses et provoquer des atteintes neurologiques, digestives, cardiaques, hépatiques, oculaires et cutanées. L'étendue des manifestations cliniques de la COVID-19 va de l'absence de symptômes à des symptômes légers, modérés ou graves et au décès [1].

4.2.1 Atteintes respiratoires

Le système respiratoire est le principal système affecté par le SARS-CoV-2, et de multiples infiltrats des deux poumons peuvent être présents. Le tableau clinique, y compris la dyspnée, l'essoufflement, l'augmentation de la fréquence respiratoire, la diminution de la saturation en oxygène et l'augmentation de la protéine C-réactive, n'est pas spécifique.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une complication pulmonaire sévère connue du COVID-19, responsable d'une hypoxie sévère réfractaire à l'oxygénothérapie chez les patients. De même les patients COVID-19 positifs atteints de pneumonie sévère peuvent se détériorer et développer une insuffisance respiratoire aiguë potentiellement mortelle et un SDRA, nécessitant des soins médicaux intensifs [60].

La pathologie des poumons montre des lésions alvéolaires diffuses bilatérales microscopiques, des infiltrats fibromyxoides cellulaires et des infiltrats inflammatoires mononucléaires interstitiels avec domination lymphocytaire [61].

4.2.2 Atteinte du tube digestif

Les manifestations gastro-intestinales signalées du COVID-19 comprennent la diarrhée, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. L'ARN du SARS-CoV-2 a été isolé à partir d'échantillons de selles et d'écouvillons prélevés dans l'anus / rectum. ACE2 s'est avéré être exprimé dans les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal, suggérant l'entrée du virus par les récepteurs ACE2 et sa réplication provoquant des changements inflammatoires et les symptômes du patient [23].

Le SARS-CoV-2 provoque également des lésions hépatiques, qui se manifestent par des taux sériques élevés d'ASAT et d'ALAT. Une légère élévation de la bilirubine sérique et de la γ -glutamyl transférase a également été rapportée chez certains patients infectés par le COVID-19. Au microscope, une stéatose microvésiculaire du foie et une légère lésion lobulaire ont été observées dans les brevets infectés par COVID-19. On ne sait pas si l'atteinte hépatique associée

au SARS-CoV-2 est causée par une lésion virale directe ou si elle est liée à des médicaments hépatotoxiques, à des modifications inflammatoires systémiques coexistantes, à une septicémie, à une hypoxie induite par le syndrome de détresse respiratoire ou à une défaillance d'organes multiples [62].

4.2.3 Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique est une caractéristique commune des coronavirus humains. Ces virus peuvent envahir le tronc cérébral à partir des poumons et des voies respiratoires par des voies articulées aux synapses. Concernant le SARS-CoV-2, les signes précoces tels les symptômes olfactifs, devraient être envisagés comme signe d'une atteinte du système nerveux central [63]. Des complications neurologiques tardives potentielles chez les patients traités pour COVID-19 sont observées. Une série d'observations rétrospectives a trouvé des symptômes neurologiques chez 78 patients sur 214 (36%), allant de symptômes assez spécifiques (anosmie ou agueusie, myopathie ou accident vasculaire cérébral) à des symptômes moins typiques (maux de tête, troubles de la conscience, étourdissements ou convulsions). Il faut savoir si ces symptômes non spécifiques sont des manifestations de la maladie elle-même [64]. Chez les patients atteints de COVID-19 sévère, les symptômes neurologiques sont fréquents. Dans une série d'observation de 58 patients, le syndrome SDRA était associé à une encéphalopathie, une agitation et une confusion importantes et des signes témoignant d'une atteinte cortico-spinale. On ne sait pas, jusqu'à présent, lesquelles de ces manifestations étaient dues à une encéphalopathie liée à une maladie grave, ou liées aux cytokines ou aux traitements médicamenteux, et quels symptômes pourraient être spécifiques de l'infection par le SARS-CoV-2 [65].

4.2.4 Atteinte dermatologique

Les manifestations dermatologiques de la COVID-19 sont le reflet du tropisme du virus pour l'ACE2 exprimé à la surface des cellules endothéliales. Une réaction inflammatoire lymphocytaire cluster (CD8) péri vasculaire est responsable de manifestations de type vascularite des petits vaisseaux. Les patients présentent alors des engelures, parfois caractérisées par des évolutions bulleuses, dont la guérison est la règle en quelques jours à quelques semaines [66].

4.2.5 Atteinte rénale

L'ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires. Une insuffisance rénale aigue est fréquemment rapportée et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité. Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes [67].

4.2.6 Atteinte ophtalmologique

Des atteintes ophtalmologiques à type de conjonctivite ont également été décrites, dont l'atteinte a été objectivée par RT-PCR sur prélèvement conjonctival. Elles semblent associées aux formes sévères de la maladie [68].

4.2.7 Atteinte cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est généralement impliqué dans l'infection au COVID-19. Les biomarqueurs tels que la troponine-T hautement sensible élevée, les peptides natriurétiques et l'IL-6 sont pronostiques et leur augmentation progressive est associée à de mauvais résultats. L'inflammation du système vasculaire entraîne plusieurs changements : thrombus microangiopathiques diffus, inflammation du muscle cardiaque (myocardite) et arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque et syndrome coronarien aigu. Ces complications cardiovasculaires peuvent entraîner la mort [69, 70].

4.2.8 L'hyperglycémie

Le phénomène de l'hyperglycémie d'apparition récente suite à une admission à l'hôpital a déjà été observé avec d'autres infections virales et maladies aiguës. Les mécanismes précis du diabète d'apparition récente chez les personnes atteintes de COVID-19 ne sont pas connus, mais il est probable qu'un certain nombre de processus complexes interdépendants soient impliqués, notamment le diabète non diagnostiqué auparavant, l'hyperglycémie de stress, l'hyperglycémie induite par les stéroïdes et les effets directs ou indirects du SARS-COV-2 du sur la cellule β [71].

4.2.9 Atteinte ORL

Selon des études, l'hyposmie et la dysgueusie sont des symptômes précoces retrouvés chez les patients COVID-19, survenant dans les 5 à 7 premiers jours. D'autres manifestations sont fréquentes comme les maux de gorge, l'obstruction nasale, les rhinorrhées. L'épistaxis et l'éternuement sont des symptômes les moins courants [72].

Les complications auditives dues à une infection au COVID-19 sont peu mentionnées dans la littérature. Cependant, selon une étude, le coronavirus peut endommager les cellules ciliées cochléaires, bien qu'il soit asymptomatique, entraînant une réduction des seuils de tonalité pure à haute fréquence [73].

4.3 Diagnostic radiologique de l'infection par le COVID-19

Les radiographies thoraciques ont généralement une valeur limitée dans le diagnostic des stades précoces, en particulier dans l'évolution de la maladie bénigne ; cependant, les résultats de la tomodensitométrie peuvent être présents tôt avant même l'apparition des symptômes. Les radiographies thoraciques sont très utiles dans les stades intermédiaires à avancés du COVID-19 avec des caractéristiques de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Les manifestations TDM et leurs caractéristiques les plus souvent retrouvées comprennent d'après la littérature de Salehi, S., et al. (2020) : opacités en verre dépoli (87 %), atteinte bilatérale des lésions (80 %), distribution périphérique (75 %), atteinte multi-lobaire (89 %), topographie postérieure des lésions (80 %) et condensations parenchymateuses (33 %). Ces opacités en verre dépoli ont été rapportées comme étant arrondies, nodulaires ou ayant un pattern de crazy-paving (observé davantage dans un stade plus tardif). Les lobes moyens sont les moins touchés, et les lobes inférieurs sont les plus atteints par la pneumopathie. Les opacités en verre dépoli pures ou associées à des condensations étaient un des patterns le plus fréquemment retrouvé [74].

4.3.1 Classification CO-RADS

La classification CO-RADS est un système de notification standardisé pour les patients suspectés d'infection à COVID-19, développé pour une prévalence modérée à élevée.

Sur la base des résultats de la tomodensitométrie, le niveau de suspicion d'infection au COVID-19 est classé de très faible ou CO-RADS 1 à très élevé ou CO-RADS 5 (Figure 13) et la gravité et le stade de la maladie sont déterminés avec des remarques sur la comorbidité et un diagnostic différentiel [75].

L'interprétation des résultats de la TDM doit être combinée avec les symptômes cliniques et la durée des symptômes car une TDM peut être négative dans les premiers jours d'une infection légère.

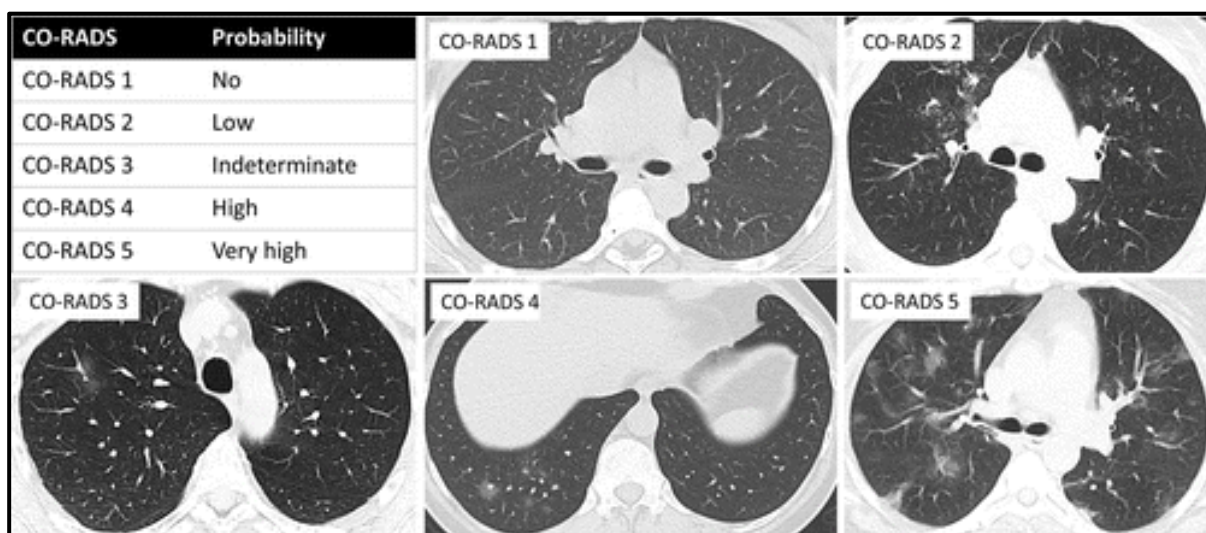


Figure 13. Le système de notation CO-RADS [76]

Les scores CO-RADS pour le niveau de suspicion de pneumonie COVID-19 sont résumés dans le panneau supérieur gauche. D'autres panneaux montrent des scanners représentatifs pour CO-RADS 1 (pas de suspicion : résultats normaux), CO-RADS 2 (faible niveau de suspicion : absence d'opacités en verre dépoli, présence de signes d'arbre en bourgeon ou de propagation endo-bronchique ou bronchiolite), CO-RADS 3 (indéterminé : verre dépoli unifocal), CO-RADS 4 (haut niveau de suspicion : verre dépoli unilatéral multifocal) et CO-RADS 5 (très haut niveau de suspicion : verre dépoli multifocal bilatéral).

4.4 Diagnostic biologique de l'infection par le COVID-19

4.4.1 Diagnostic biologique non spécifique

De nombreuses modifications biologiques accompagnent l'infection par le SARSCoV-2 :

4.4.1.1 Bilan hématologique

– A la numération Formule sanguine on retrouve une élévation des polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé). L'anémie et la thrombopénie semblent rares [77].

– Au bilan de la coagulation sont observés une diminution du TP (jusqu'à 94 % des patients) et une augmentation des D-dimères (23,3–46,4 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité [78].

4.4.1.2 Bilan biochimique

- Elévation de la CRP (60,7–85,6 %), jusqu'à 150 mg/L, hypoalbuminémie (médianes 32–32,3 g/L), hyperferritinémie (78,5–80 %) [79].

- Elévation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7–31 %) et hyperbilirubinémie (5,1–10,5 %).
- Elévation des LDH pour environ 40 % des patients [79].
- Elévation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë.
- Alcalose respiratoire chez 28 % des patients, probablement secondaire à la polypnée [80].
- L'insuffisance rénale aiguë apparaît peu fréquente (jusqu'à 4,5 %) alors que l'élévation de l'urée pourrait être associée à un pronostic péjoratif [81].

4.4.2 Diagnostic biologique spécifique

4.4.2.1 Phase pré-analytique

➤ Précautions à prendre par le personnel avant le prélèvement

Les précautions à prendre avant le prélèvement sont [82] :

- Faire porter un masque chirurgical au patient à prélever
- Le préleveur s'équipe de lunettes de protection, d'un masque FFP2, d'une blouse, d'une surblouse, d'une paire de gants.
- Faire asseoir le patient.
- Enlever le masque chirurgical du patient.
- Réaliser le prélèvement nasopharyngé
- Nettoyer les surfaces aux désinfectants usuels virucides.
- Enlever les équipements de protection individuelle dans l'ordre suivant = gants puis surblouse puis faire une friction des mains avec une solution hydroalcoolique et enfin enlever lunettes et masques.
- Se laver les mains.
- Finir par une friction des mains avec une solution hydroalcoolique.

➤ **Prélèvements**

Les prélèvements à réaliser pour le diagnostic de COVID-19 sont par ordre de sensibilité : le lavage broncho-alvéolaire (93%), les expectorations (72%), les écouvillonnages nasopharyngé (63%), et les écouvillonnages oropharyngé (32%) [82].

4.4.2.2 Phase analytique

➤ **Diagnostic direct**

Le diagnostic direct est un diagnostic biologique mettant en évidence la présence directe soit du virus lui-même, ou de l'un de ses constituants notamment le génome par biologie moléculaire, et les Ag viraux par technique immuno-enzymatique.

✓ **Biologie moléculaire**

Deux protocoles de détection de virus par biologie moléculaire ont été proposés, la RT-PCR en temps réel et le séquençage de nouvelle génération. En Algérie, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la technique de référence qui est la RT-PCR en temps réel également appelée PCR quantitative (ou qPCR ou rRT-PCR), qui est une technique précise, efficace et rapide pour la détection des acides nucléiques.

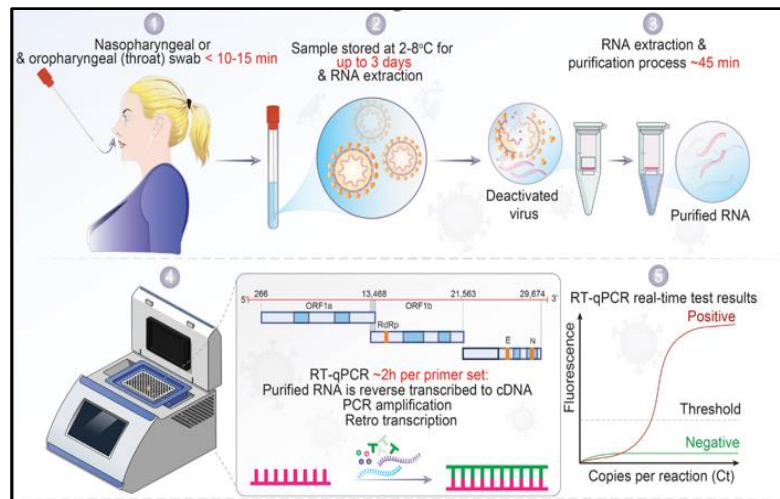


Figure 14. Test RT-PCR pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 [83]

(1) Un écouvillon nasopharyngé recueille des échantillons de patients. (2-3) L'ARN est extrait de fluides contenant des cellules infectées par le SARS-CoV-2 et des particules virales libres. (4) L'ARN viral récupéré est ensuite transcrit en ADNc et amplifié pour la détection des acides nucléiques viraux. Les régions conservées des gènes RdRp et E sont les segments viraux sous-génomiques amplifiés avec une sonde fluorogène par qPCR. (5) Les cas positifs dépassent le seuil de détection.

✓ **Isolement du virus par culture cellulaire**

Selon le postulat traditionnel de Koch, la culture virale est le gold-standard pour le diagnostic de virus en laboratoire. Le spécimen est cultivé et incubé avec des cellules primaires de singe et des lignées cellulaires telles que Vero et LLC-MK2 pour l'apparition d'effets cytopathiques caractéristiques (CPE). Les recherches ont révélé qu'un CPE distinct a été observé dans les lignées cellulaires Vero après 6 jours d'inoculation de SARS-CoV-2 [84].

Cependant, le CDC (center for disease control and prevention) (2021) recommande uniquement la culture virale à des fins de recherche, comme recherche antivirale, recherche sur la pathogénèse et la stabilité des virus, mais pas pour le diagnostic positif en pratique courante car la culture virale nécessite des laboratoires de niveau 3 de biosécurité avec un personnel qualifié et expérimenté [85].

✓ **Microscopie électronique**

La visualisation du coronavirus en microscopie électronique a révélé un virus sphérique entouré de pointes en couronne (protéine S en microscopie électronique) responsable de sa nomination.

Les premières images du nouveau virus SARS-CoV-2 à l'origine de la pandémie COVID-19 sont issues du laboratoire Rocky Mountain (RML) du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Niaid), qui a analysé un échantillon issu d'un patient américain [86].

L'image est une combinaison de deux techniques : La microscopie électronique à balayage (MEB) et la microscopie à transmission. Elle a ensuite été colorisée artificiellement.

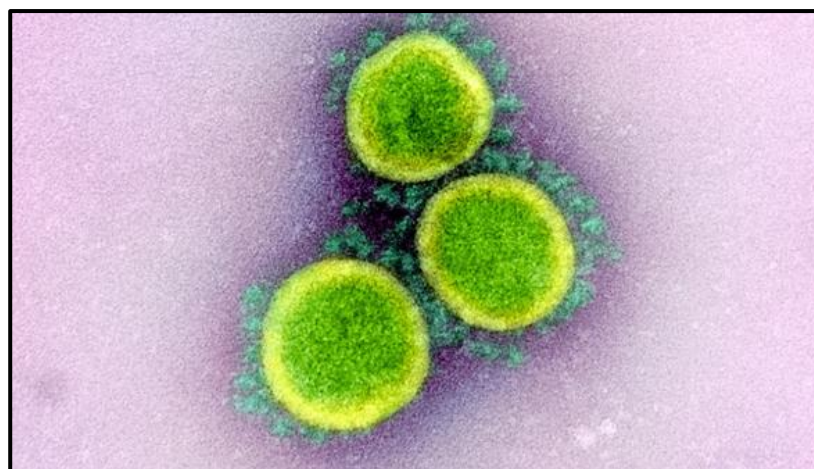


Figure 15. Micrographie électronique à transmission de particules du virus SARS-CoV-2, isolées d'un patient [86]

✓ **Recherche antigénique**

Les tests antigéniques détectent l'une des protéines du virus du SARS-CoV-2 (principalement la protéine de nucléocapside N) dans un prélèvement nasopharyngé ou nasal et permettent, tout comme la détection du génome viral par amplification génique, de faire un diagnostic précoce d'infection par le SARS-CoV-2. L'efficacité de la détection des antigènes viraux est corrélée à la charge virale (et donc indirectement au nombre de cycle d'amplification de la RT-PCR), cette dernière diminue avec le nombre de jours suivant l'apparition des symptômes.

Raison pour laquelle, tout comme la RT-PCR, il est proposé de ne prendre en considération les résultats des tests antigéniques que durant les 7 jours après l'apparition des symptômes. Comparativement au test de référence (RT-PCR), l'objectif des tests antigéniques est d'accélérer ainsi que de faciliter la réalisation du test et le rendu de résultats afin de réduire le risque de transmission virale. En effet, les tests antigéniques réalisés sur les prélèvements nasopharyngés sont des tests rapides (15 à 30 min), faciles à utiliser et à interpréter [87].



Figure 16. Les étapes de réalisation d'un test Antigénique SARS-COV-2 [88]

➤ **Diagnostic indirect**

Ce diagnostic va mettre en évidence la présence de l'infection virale indirectement par la recherche des anticorps produits par l'organisme suite à l'invasion virale.

✓ **Technique immuno-enzymatique (ELISA)**

Le diagnostic par ELISA est basé sur la détection des anticorps IgM et IgG dirigés contre la nucléoprotéine Rp3 du SARS-CoV-2 au cours des premiers stades de la maladie COVID-19 [89].

Okba, N. M. A., et al. (2020). Indiquent que la sous unité S1 est l'antigène le plus spécifique pour le diagnostic du COVID-19. Bien que l'ELISA pour la détection de la protéine S soit plus spécifique, chez les patients présentant une infection légère, les protéines N et RBD étaient plus sensibles que S1, indiquant la nécessité de détecter des anticorps contre différents antigènes pour éviter des résultats faux négatifs [90].

✓ **Immunofluorescence indirecte (IFI)**

C'est une technique immunologique dans laquelle les anticorps spécifiques présents dans le sang de la personne, se lient aux antigènes viraux préalablement fixés sur des puits des lames de verre et qui seront détectés par des anticorps secondaires marqués par un fluorochrome dirigé contre les IgG ou les IgM humains, ou les deux et qui les rends brillants d'une couleur vert pomme lorsqu'on les examine sous un microscope à fluorescence ,ce test nécessite l'utilisation de cellules infectées par le coronavirus et fixées (Figure 17).

Les résultats d'IFI peuvent également être obtenus en quelques heures. La technique d'IF donne généralement des résultats positifs autour du 10^{ème} jour suivant le début de la maladie. Les résultats peuvent être quantifiés en utilisant des dilutions en série des sérums des patients.

Ce test peut générer des faux positifs. Si un échantillon clinique est positif à la fois par ELISA et IFI, l'échantillon est déclaré positif. Si un échantillon clinique est positif par ELISA mais indéterminé ou négatif par IFI, Il faut effectuer ensuite un test de confirmation supplémentaire [91].

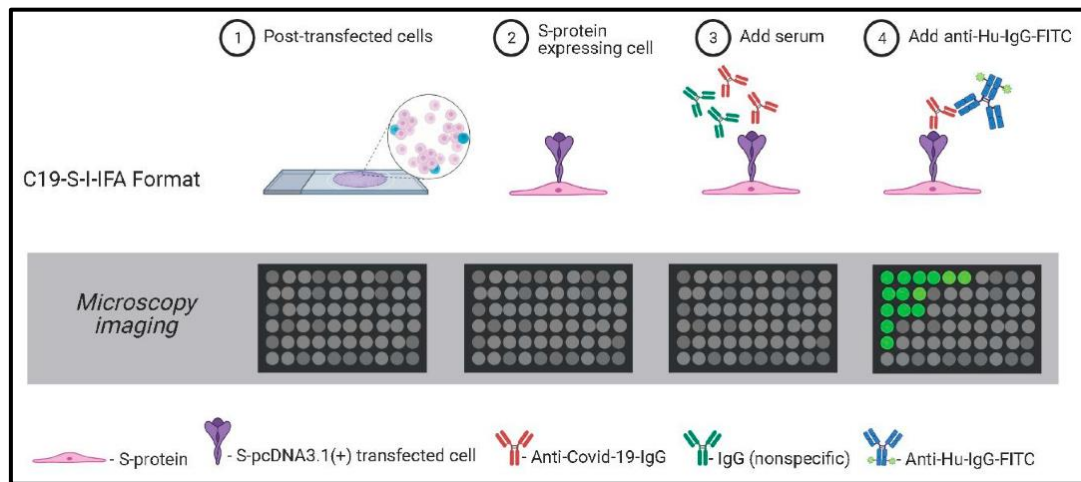


Figure 17. Détection du SARS-COV-2 par IFI [83]

✓ **Test rapide d'orientation diagnostique**

Tests immuno-chromatographiques étudiés dans le cadre du COVID-19. Il s'agit d'un test rapide réalisé par application d'une goutte de l'échantillon du patient (sang total, sérum ou plasma) et d'un tampon spécifique sur un bâtonnet immuno-chromatographique. Par attraction capillaire, l'analyse d'intérêt (une protéine ou un peptide du SARS-CoV-2) se lie à son anticorps spécifique dans une zone de réaction et la réaction antigène anticorps sera mise en évidence par la formation d'une bande colorée (or colloïdal présentant un couleur rouge ou sélénium colloïdal présentant une couleur bleue). Cette réaction doit toujours contenir un contrôle de test (bande qui apparaîtra toujours), ainsi qu'une ou deux autres bandes ; une bande lorsque le test détecte des anticorps totaux anti-SARS-CoV-2 et deux bandes lorsque le test différencie l'anticorps IgM et IgG [92].

4.4.2.3 Cinétique des anticorps dans la COVID-19

Dans le cas du SARS-CoV-2, la littérature a montré une positivité pour les IgM et les IgG à la 3^{ème} semaine après l'apparition des symptômes, avec une diminution des taux d'IgM à la 4^{ème} semaine et une augmentation des IgG de la 4^{ème} à la 7^{ème} semaine après l'apparition des symptômes (Figure 18) [93].

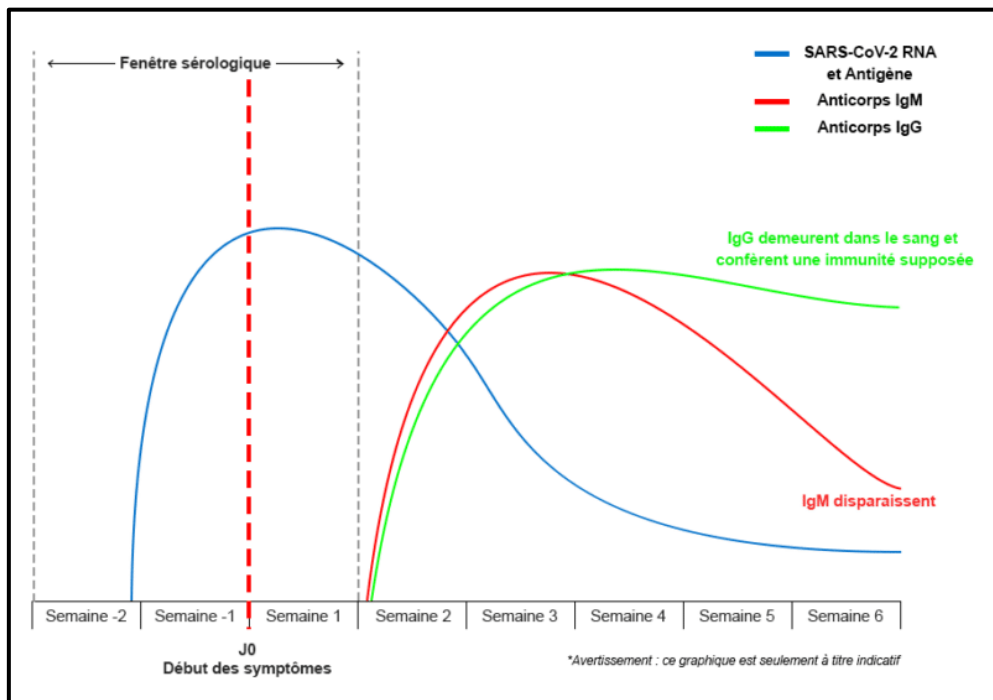


Figure 18. Cinétique des anticorps dans la COVID-19 [93]

Tableau 3. Interprétation des résultats de la sérologie dans l'infection par SARS-COV-2 [93].

Résultats	Interprétation
IgM+ / IgG+	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM+ / IgG -	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM - / IgG+	Infection antérieure au SARS-CoV-2
IgM - / IgG -	Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

5 Niveaux de sévérité

Il n'y a pas de classification clinique unanimement acceptée ou validée pour le niveau de sévérité de l'atteinte par le COVID-19. Les résultats cliniques, de laboratoire et du scanner thoracique peuvent être utilisés pour le pronostic de la pneumonie au COVID-19. Dans ce travail nous avons choisi la classification de la sévérité décrite par Ghafuri, Lida et al. (2021) (Tableau 4) [94].

Tableau 4. Caractérisation des niveaux de sévérité de la COVID-19 [94].

ÉCHELLE DE PROGRESSION CLINIQUE	NIVEAUX DE SÉVÉRITÉ
1. En communauté, asymptomatique, ARN viral détecté	Léger
2. En communauté, symptomatique, sans besoin d'assistance	
3. En communauté, symptomatique, besoin d'assistance	
4. Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation	Modéré
5. Hospitalisé, état nécessitant une oxygénation par masque ou lunette nasale (O ₂ +))	
6. Hospitalisé, état nécessitant une oxygénation nasale à haut débit OU une ventilation mécanique non invasive (O ₂ ++)	Sévère à critique
7. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO ₂ /FiO ₂ ≥ 150 OU SpO ₂ /FiO ₂ ≥ 200 [O ₂ +++]) ET une intubation	
8. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO ₂ /FiO ₂ < 50 OU SpO ₂ /FiO ₂ < 200 [O ₂ +++]) OU un vasopresseur	
9. Hospitalisé, état nécessitant une ventilation mécanique invasive (pO ₂ /FiO ₂ < 150 [O ₂ +++]) ET un vasopresseur OU une dialyse OU une oxygénation par membrane extracorporelle	
10. Mort	
	Décès

6 Facteurs de risque pour le développement d'une forme sévère

Certaines personnes sont plus susceptibles de développer une forme sévère de la maladie, d'être hospitalisées et de nécessiter des soins intensifs ou une ventilation mécanique. Les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) estiment que les adultes présentant les facteurs suivants ont un risque accru de développer une forme sévère de la COVID-19 [94] :

- Cancer
- Maladie rénale chronique

- Maladie pulmonaire obstructive chronique
- Syndrome de Down
- Maladies cardiaques (p. ex. : insuffisance cardiaque, maladie coronarienne ou cardiomyopathies)
- État immunodéprimé suite à une greffe d'organe
- Obésité (Indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m²)
- Grossesse
- Drépanocytose
- Tabagisme
- Diabète
- Asthme (modéré à sévère)
- Hypertension artérielle
- Troubles neurologiques (p. ex. : démence)
- Fibrose pulmonaire
- Thalassémie
- Âge ≥ 70 ans

7 Particularités chez différents sous-groupes

7.1 Les enfants (< 18 ans)

Comme chez l'adulte, de nombreux enfants infectés restent asymptomatiques ou souffrent d'une forme légère de la maladie.

Les symptômes couramment signalés sont la toux, la fièvre et des symptômes gastro-intestinaux ou de la douleur abdominale. Les symptômes chez les enfants peuvent s'apparenter à ceux d'un rhume [95].

Des conséquences graves, y compris le décès, ont été signalées chez les enfants. En effet, les facteurs de risque associés à l'admission aux soins intensifs chez les enfants et adolescents sont [95] :

- Être un nourrisson (< 12 mois)

- Être de sexe masculin
- Avoir une condition médicale préexistante
- Présenter des signes et symptômes d'infection des voies respiratoires inférieures.

Un Syndrome inflammatoire multi-systémique, évocateur de la maladie de Kawasaki, a été observé chez certains enfants. Cette présentation de la maladie peut entraîner une admission aux soins intensifs et le recours à l'utilisation de la ventilation assistée. L'apparition de manifestations cliniques compatibles avec la COVID-19 précéderait de trois à six semaines l'apparition de ce Syndrome inflammatoire multi-systémique [96].

7.2 Les personnes âgées ou présentant d'autres conditions médicales préexistantes

Chez les adultes, le risque de développer une forme sévère de la COVID-19 augmente avec l'âge. Certaines conditions médicales préexistantes (p. ex. : chirurgie majeure récente, immunosuppression) sont aussi considérées comme des facteurs de risque associés à une forme sévère de la maladie.

Les personnes âgées ou présentant des comorbidités peuvent avoir des manifestations cliniques de la maladie qui apparaissent plus tardivement telles que de la fièvre ou des symptômes respiratoires. Des manifestations cliniques atypiques telles que la léthargie, l'hypotension, les symptômes gastro-intestinaux et les syndromes gériatriques (délirium, déclin fonctionnel, chute) sont également rapportées [97].

7.3 Les femmes enceintes

Les manifestations cliniques de la COVID-19 chez les femmes enceintes sont similaires à celles observées dans la population générale. La présence de certains facteurs, tels que des comorbidités, semble également associée à un risque plus élevé d'infection sévère par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes.

La grossesse s'accompagne de changements physiologiques qui peuvent entraîner une susceptibilité accrue à certains agents pathogènes, incluant le SARS-CoV-2. Lors d'une infection des voies respiratoires inférieures, les femmes enceintes, particulièrement en fin de grossesse, semblent plus à risque de morbidité sévère (pneumonie sévère, hospitalisation ou admission aux soins intensifs) et de mortalité [98].

L'infection par le SARS-CoV-2 au cours du premier trimestre de la grossesse ne semble pas entraîner de fausse couche précoce ; il n'y a pas de différence d'incidence cumulée entre les femmes qui ont spontanément fait une fausse couche et les femmes dont la grossesse est en cours. COVID-19 semble avoir une évolution maternelle favorable au premier trimestre, conformément aux observations des deuxième et troisième trimestres [99].

8 Durée de la maladie

La durée de la maladie consiste en la période où l'altération de l'état de santé se manifeste par un ensemble de symptômes.

Les manifestations cliniques des formes légères à modérées de la COVID-19 durent généralement moins de deux semaines, tandis que les formes plus sévères peuvent durer plus longtemps. Certains symptômes semblent plus fréquemment persister au-delà d'une période de trois à quatre semaines. Il s'agit habituellement de la toux (post-infectieuse), la fatigue, les myalgies, la rhinorrhée, la dyspnée, l'anosmie avec ou sans agueusie et les difficultés cognitives [100].

9 Traitement

À ce jour, plusieurs médicaments ont été reconnus comme apportant un certain bénéfice contre la COVID-19 (Figure 20).

Tous ces traitements sont cités dans la base de données VIDAL, qui a été mise à jour le 04 février 2022 [101].

Ces médicaments font partie de deux familles : les antiviraux et les anticorps monoclonaux.

9.1 Les médicaments antiviraux contre la covid-19

Ces médicaments visent à bloquer la multiplication de SARS-CoV-2 après contamination.

- **Le remdésivir (VEKLURY)** n'est plus commercialisé.
- **Le molnupiravir (LAGVERIO)** a reçu un avis défavorable de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé pour manque de données convaincantes.
- **L'association nirmatrelvir/ritonavir (PAXLOVID)** a obtenu, le 21 janvier 2022, une autorisation d'accès précoce dans le traitement de la COVID-19.

9.2 Les anticorps monoclonaux contre la covid-19

Ces anticorps, produits par biotechnologie, visent à bloquer l'action de SARS-CoV-2 sur les cellules cibles. Ils sont très sensibles aux mutations du virus et l'apparition d'Omicron en a rendu plusieurs inefficaces. Au 1^{er} février 2022, 3 anticorps monoclonaux sont disponibles pour le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2. Aucun de ces produits n'est destiné à être utilisé en remplacement de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

- **Le RONAPREVE (casirivimab/imdevimab)** : ce traitement est actif contre le variant Delta mais pas sur le variant Omicron.
- **Le EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab)** est une association de deux anticorps monoclonaux ayant subi des modifications pour augmenter leur durée de vie dans le sang (jusqu'à 70 à 100 jours). Il est actif sur le variant Delta et il conserve une activité neutralisante malgré une perte partielle d'activité sur le variant Omicron.
- **Le XEVUDY (sotrovimab)** est un anticorps monoclonal à double action : il empêche le virus d'infecter de nouvelles cellules et il favorise l'élimination des cellules déjà infectées. XEVUDY semble actif contre Omicron.

9.3 Les autres médicaments destinés à prévenir le passage en soins intensifs

Certains médicaments sont utilisés à l'hôpital pour réduire le risque d'aggravation.

- **L'oxygène** : Cela peut être administré de plusieurs manières y compris : une canule nasale, un masque facial ample, ventilation en pression positive continue, la ventilation mécanique invasive, Oxygénation extracorporelle par membrane (Figure 19).

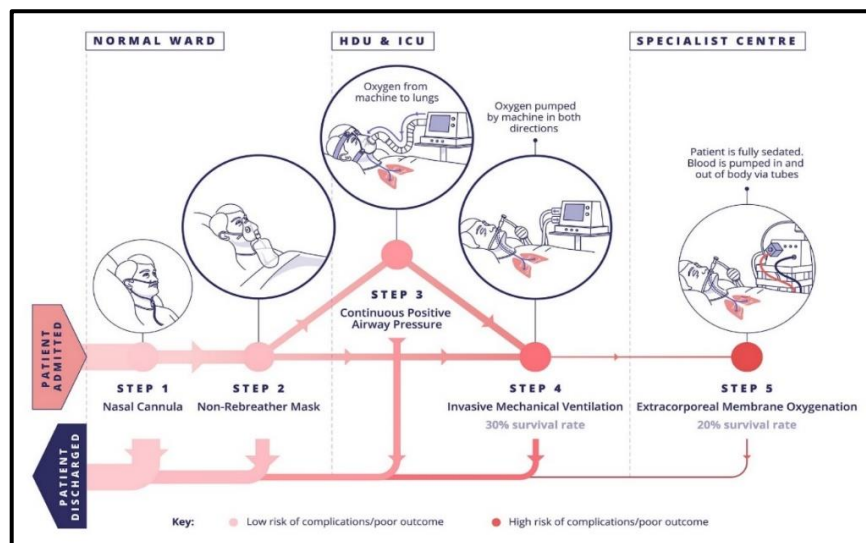


Figure 19. Oxygénothérapie et ventilation selon les différents stades de la maladie [102]

– **Les anticoagulants :**

○ L'infection au COVID-19 est associée à des anomalies de la coagulation caractérisées par des augmentations des taux de facteurs pro coagulants, y compris le fibrinogène et les D-dimères qui ont été associée à une mortalité plus élevée.

○ La Société internationale de thrombose et d'hémostase a récemment recommandé que tous les patients COVID-19 hospitalisés, même ceux qui ne sont pas admis aux soins intensifs, doivent recevoir une dose prophylactique d'Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) à moins qu'ils n'aient des contre-indications (hémorragie active et numération plaquettaire moins que 25×10^9 par L) [103].

– **La dexaméthasone,**

○ Réduit le pourcentage de personnes hospitalisées nécessitant une admission en service de réanimation. Elle a des effets immunosuppresseurs, elle réduit la prolifération, l'activation, la différenciation et la survie des cellules T et des macrophages, ainsi elle offre des actions inhibitrices sur la transcription et l'action de diverses cytokines

– **Deux inhibiteurs d'interleukine :**

○ **Le tocilizumab (anti-IL6), ROACTEMRA,** est indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes recevant de la dexaméthasone et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.

○ **L'anakinra (anti-IL-1), KINERET,** est indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes atteints de pneumonie nécessitant un supplément d'oxygène et qui risquent d'évoluer vers une insuffisance respiratoire sévère.

– **Vitamine C ou l'Acide Ascorbique :**

○ C'est un antioxydant puissant et piègeur de radicaux libres, il possède des propriétés anti-inflammatoires, influence l'immunité cellulaire et l'intégrité vasculaire, et sert de cofacteur dans la génération de catécholamines endogènes

9.4 Les médicaments qui n'ont pas montré d'efficacité

Parmi les substances dont les essais cliniques ont montré qu'elles n'avaient pas d'efficacité en cas de COVID-19 symptomatique, on peut citer :

- Divers antibiotiques, dont l'azithromycine (qui peut agir sur la liaison du SARS-CoV-2 aux cellules respiratoires)
- La vitamine D
 - Concernant la prescription de fortes doses de vitamine D chez les personnes souffrant de COVID-19, y compris celles hospitalisées pour une forme sévère, aucune donnée scientifique de qualité ne justifie cet usage.
 - En termes de prévention primaire, les méta-analyses d'essais randomisés évaluant l'effet de la vitamine D vis-à-vis des infections respiratoires aiguës montrent un effet protecteur modeste, plus important chez les personnes en déficit avéré, à condition d'avoir opté pour une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire pendant les 12 mois précédents.
- Zinc :
 - Le rapport risque/récompense est en faveur de la supplémentation en Zn dans le COVID-19. Cependant, les données cliniques et précliniques sur cet aspect sont rares à l'heure actuelle et les résultats des essais cliniques actuels utilisant le Zn dans COVID-19 peuvent en quelque sorte faire la lumière sur l'efficacité du Zn contre les infections virales in vivo, mais le groupe scientifique recommande de ne pas utiliser de supplémentation en zinc au-delà des apports nutritionnels recommandés pour la prévention du COVID-19.
- L'hydroxychloroquine
- L'ivermectine
- La colchicine
- Les antiviraux lopinavir, ribavirine, favipiravir, oseltamivir et sofosbuvir

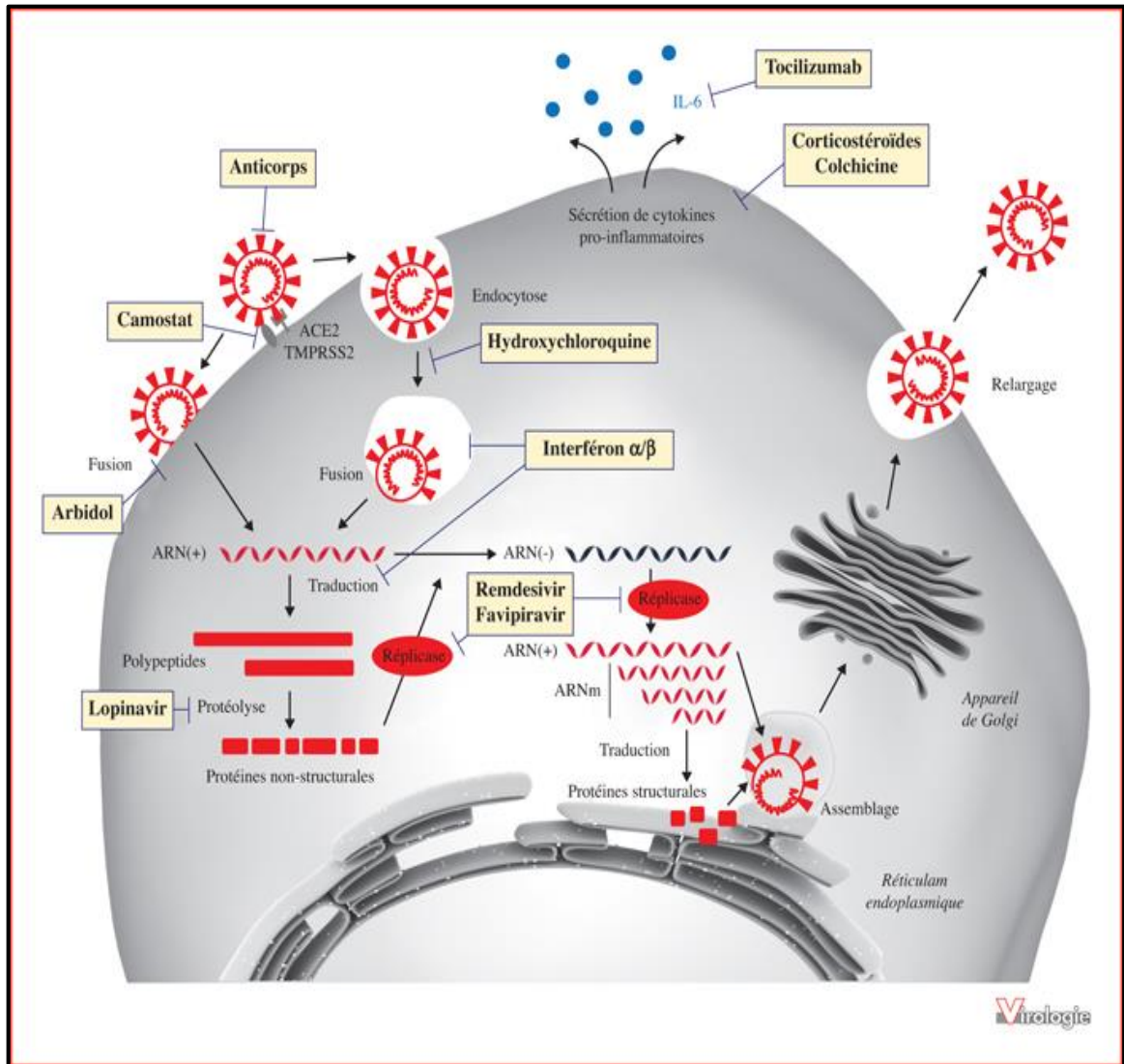


Figure 20. Différentes cibles thérapeutiques pour le traitement du COVID19 [104]

10 Mesures de prévention du COVID-19

Il est impératif de suivre les mesures préventives et les précautions de sécurité émises par les autorités sanitaires pour limiter l'exposition au virus, pour réduire sa propagation et pour donner le temps aux scientifiques de développer soit une thérapie, soit un vaccin ou bien permettre aux populations de développer une immunité protectrice collective de 60 à 70% pendant la période d'épidémie. Elle se base sur des mesures individuelles et collectives [105].

10.1 Prévention individuelle

10.1.1 Le lavage des mains : le premier geste barrière

Consiste en un lavage simple des mains par un savon neutre pendant une trentaine de secondes avec un frottement des mains selon une méthode bien définie suivi d'un essuyage par

un essuie main préférablement à usage unique. Il s'agit de lavages répétés indispensables après tout contact inter-individuel rapproché ou contact avec une personne malade ainsi que la manipulation d'objets à l'extérieur ou de contact avec surfaces externes.

Aussi lors d'un effort de toux ou un éternuement ; il faudra tousser ou éternuez dans un papier-mouchoir ou dans le creux du bras, et non dans la main et jetez immédiatement les papiers-mouchoirs utilisés dans une poubelle doublée d'un sac de plastique et se lavez ensuite les mains ou utiliser un désinfectant hydroalcoolique. Il faudra aussi éviter de se toucher les yeux, le nez et la bouche par risque de transmission avant de se laver les mains.

10.1.2 Le port du masque

Le port de masque s'avère indispensable pour limiter la propagation du SARS-CoV-2 dont la transmission se fait principalement par le biais des gouttelettes. On distingue 3 types de masques :

10.1.2.1 Le masque médical :

Autrement appelé masque chirurgical, représente un outil de protection médical à usage unique qui permet d'éviter la projection de sécrétions des voies aériennes supérieures ou de salive pouvant contenir des agents infectieux transmissibles par voie aérienne ou par les gouttelettes, lors de l'expiration du porteur.

Lorsqu'il est porté par le soignant, il prévient la contamination du patient et de son environnement (air, surfaces, produits), et quand il est porté par le patient contagieux, il prévient la contamination de l'entourage et de l'environnement de ce dernier.

L'efficacité du masque médical est évaluée par le taux de filtration bactérienne (EFB ou BFE) ; selon leur EFB on distingue 3 types de masque :

- ✓ Masque Type I : efficacité de filtration bactérienne > 95 % d'un aérosol de taille moyenne 3 µm.
- ✓ Masque Type II : efficacité de filtration bactérienne > 98 % d'un aérosol de taille moyenne 3 µm.
- ✓ Masque Type IIR : efficacité de filtration bactérienne > 98 % d'un aérosol de taille moyenne 3 µm et résistant aux éclaboussures.

10.1.2.2 Le Masque de protection respiratoire :

Il permet de protéger le porteur contre l'inhalation des gouttelettes et des particules en suspension dans l'air. Il existe 3 types de masque de protection respiratoire classés par ordre croissant en fonction de leur efficacité qui dépend en partie de l'efficacité du filtre et de la fuite au visage : FFP1, FFP2, FFP3 (FFP : Filtering Facepiece Particles « pièce faciale filtrante contre les particules »). Ce sont des masques à utilisation unique dont l'efficacité est limitée à quelques heures.

On distingue :

- ✓ Les masques FFP1 : filtrent au moins 80% des aérosols de taille moyenne 0,6 μm (fuite totale vers l'intérieur < 22%), c'est le masque le moins filtrant des trois.
- ✓ Les Masques FFP2 : filtrent au moins 94% des aérosols de taille moyenne 0,6 μm (fuite totale vers l'intérieur < 8%). Il protège son porteur contre l'inhalation d'agents infectieux transmissibles par voie aérienne et contre le risque de transmission par gouttelettes. Son utilisation est réservée aux personnes dont le rôle en situation de pandémie serait capital et qui seraient amenés à être en contact régulier et rapproché avec des malades ou des objets ayant été potentiellement à leur contact comme les professionnels de santé.
- ✓ Les Masques FFP3 : filtrent au moins 99 % des aérosols de taille moyenne 0,6 μm . C'est le masque le plus filtrant des FFP.

10.1.2.3 Le Masque grand public :

C'est un masque non médical composé de matériaux de différentes origines comme le tissu et il n'est pas soumis à des tests d'efficacité. Son efficacité est moindre que celle des masques chirurgicaux et des masques FFP.

10.1.3 La distension physique

Représente un moyen efficace pour la réduction de la propagation de la maladie durant la pandémie, elle fait intervenir la conscience et la connaissance du citoyen de la gravité de la pandémie et de ces moyens de transmission. Elle consiste en l'éviction des endroits peuplés, les rassemblements et de respecter une distance de 1 à 2 mètres entre les personnes.

10.1.4 Equipements de protection individuelle (EPI) :

L'utilisation appropriée des EPI par le personnel médical permet de diminuer la propagation du virus au milieu hospitalier.

On distingue deux types d'équipements de protection individuelle :

- Pour le personnel effectuant des prélèvements : masque FFP2, blouse ou tenue de bloc, surblouse à usage unique, lunettes de protection ou visière, charlotte, doubles gants à usage unique et set sur-chaussure.
- Pour le personnel assurant des soins au patient COVID : masque FFP2, blouse ou tenue de bloc, surblouse à usage unique, combinaison de protection à usage unique, lunettes de protection ou visière, calot, doubles gants à usage unique et sur-chaussure.

10.2 Les moyens de prévention collective

Les mesures de prévention collective sont indispensables pour pouvoir gérer la pandémie. Elle se base essentiellement sur :

10.2.1 Education et information du citoyen

L'éducation du citoyen joue un rôle important dans la lutte contre la COVID-19. Elle se fait essentiellement par les différents moyens de communication à savoir : les réseaux sociaux, les panneaux de sensibilisation, les dépliants qui doivent être distribués dans différents endroits.

10.2.2 Formation du personnel médical et paramédical

Une formation du personnel médical sur l'utilisation des équipements de protection, sur le respect de la distanciation sociale, sur l'instauration d'un système de triage permettant de distinguer les malades présentant une symptomatologie respiratoire avec suspicion du COVID-19 des autres patients et ainsi de les orienter vers une voie distincte.

10.2.3 Nettoyage des surfaces

Le SARS-CoV-2 est sensible à la plupart des désinfectants usuels, ainsi le nettoyage des surfaces est très recommandé pour la lutte contre la COVID-19, ce nettoyage peut être réalisé grâce à l'eau de Javel diluée.

10.2.4 Instauration d'état d'urgence sanitaire

Est une mesure exceptionnelle pouvant être décidée en conseil des ministres en cas de catastrophe sanitaire, notamment d'épidémie, mettant en péril la santé de la population. Il

consiste en la fermeture des frontières, la restriction de la circulation par des barrages à l'entrée et la sortie des villes ou au centre des villes pour limiter la circulation entre les quartiers, ou l'instauration de sanction en cas de non-respect des mesures prises dans le cadre de l'état d'urgence. Seuls les déplacements nécessaires, pour le travail, pour des soins de santé ou pour acheter de la nourriture, sur justificatifs sont autorisés.

10.2.5 Dépistage massif de la population

Le dépistage massif de la population permet le diagnostic des porteurs asymptomatique du virus permettant ainsi de casser la chaîne de transmission surtout aux patients fragiles présentant des tares associées.

10.2.6 Vaccination de la population

De nombreux efforts ont été dirigés vers le développement du vaccin contre COVID-19, pour éviter la pandémie et la plupart des candidats vaccins en développement ont utilisé la protéine S de SARS-CoV-2. La vaccination peut être utilisée pour prévenir l'infection ou pour réduire la gravité de la maladie, l'excrétion virale et ainsi transmission, aidant ainsi à contrôler l'éclosion du SARS-COV-2. Plusieurs stratégies ont été utilisées pour générer des vaccins contre le SARS-COV-2, y compris les vaccins à base d'ADN et à base d'ARN, les vaccins à vecteur viral, les vaccins à virus inactivés, les vaccins à virus vivant atténué et les vaccins à base de protéines recombinantes.

10.3 Faire face à la pandémie grâce au modèle de l'emmental

Ian M. Mackay est virologue à l'Université du Queensland (Australie). Il a imaginé un modèle dit « de l'emmental » (sous la forme de tranches de fromages) pour matérialiser la nécessité d'associer plusieurs types d'interventions afin de lutter contre la pandémie de Covid-19. Ce modèle (Figure 21) a été publié en décembre 2020 par le New York Times.

Une dizaine de tranches sont présentes, dont la moitié du côté « responsabilité individuelle » et les autres du côté « responsabilité collective ». La première partie liste donc ce que les personnes peuvent faire personnellement, à savoir les gestes barrière tels que la distanciation physique, le port du masque ainsi que l'hygiène. La seconde partie concerne des mesures plus générales, des tests et traçages rapides à la vaccination en passant par les épisodes de quarantaine et de confinement.

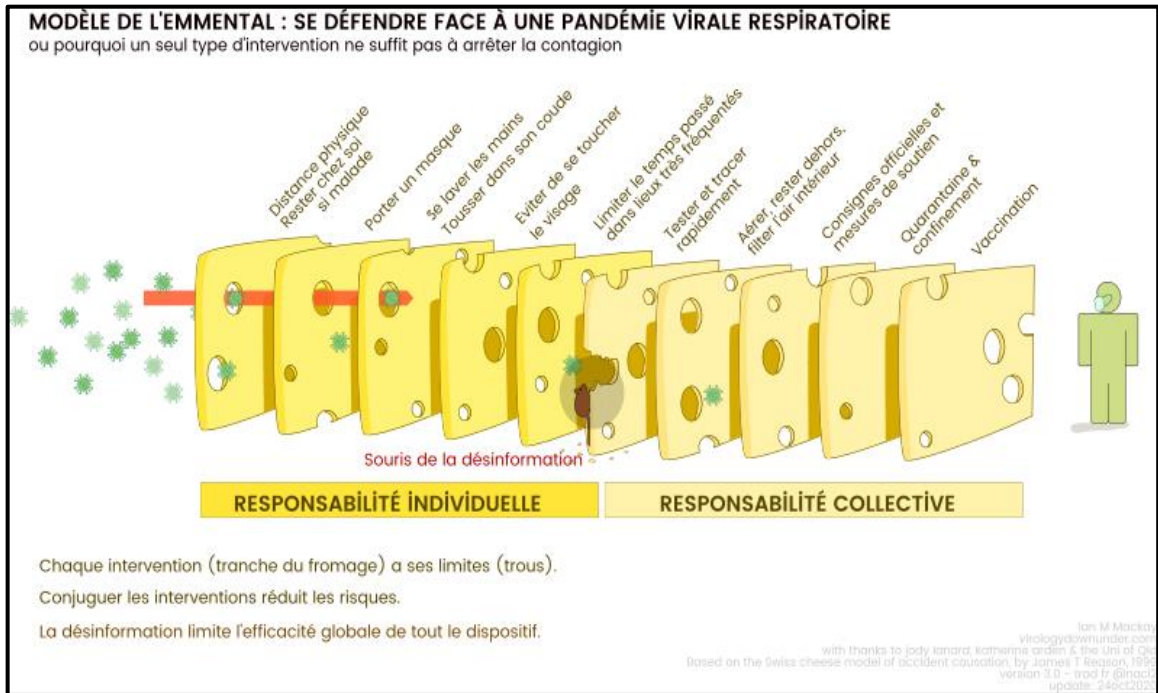


Figure 21. Le modèle de l'emmental appliqué à l'épidémie liée au coronavirus SARS-CoV-2 [106].

Chapitre II :

LES SEQUELLES DE LA COVID-19

Chapitre II : Les séquelles de la COVID-19

1 Définition

Alors que toute l'attention initiale a été portée sur la phase virale aiguë de la COVID-19, il est maintenant devenu clair que, pour certains patients, cette phase aiguë se voit prolongée et accompagnée de symptômes multiples.

La communauté scientifique internationale n'a pas encore arrêté de façon consensuelle la dénomination et la définition des symptômes prolongés, observés au décours d'un épisode de COVID-19.

On parle de « symptômes prolongés de la COVID », de « formes prolongées de la COVID », de « syndrome post COVID », de « séquelles post aiguës de la COVID (ou PACS pour Post acute COVID sequelae), ou encore de « COVID long ». Cette dernière dénomination a été choisie par les patients eux-mêmes pour le différencier d'un syndrome post infectieux et prendre en compte son caractère invalidant.

Pour s'affranchir de toute interprétation physiopathologique, la Haute autorité de santé a choisi le terme de symptômes prolongés suite à une COVID-19 pour dénommer cette entité [107].

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) définit le long covid comme les symptômes qui persistent ou se développent après une infection aiguë au covid-19 et qui ne peuvent être expliqués par un autre diagnostic. Ce terme inclut le covid-19 symptomatique continu, de quatre à 12 semaines après l'infection, et le syndrome post-covid-19, au-delà de 12 semaines après l'infection (Figure 22) [108].

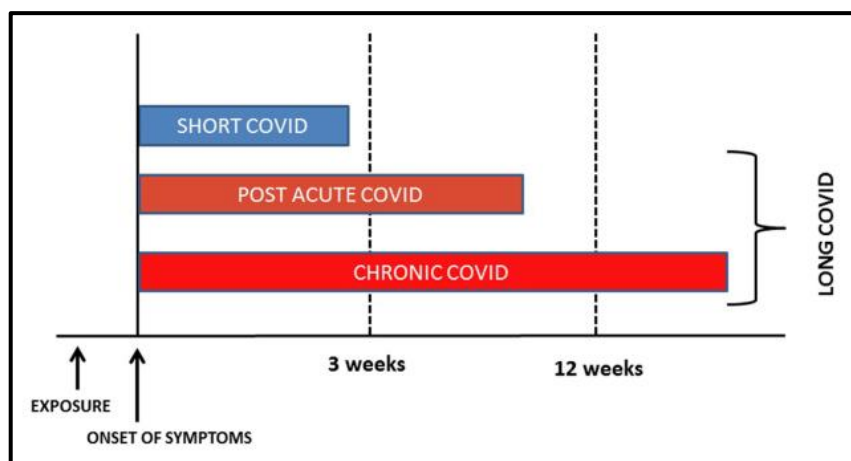


Figure 22. Classification du Covid long [108]

La définition et le délai à partir desquels on parle de symptômes prolongés ne sont pas non plus clairement harmonisés. Cependant, la plupart des auteurs ainsi que l'OMS s'accordent à dire que le patient doit être guéri de la COVID-19 à partir de trois semaines, et que la persistance ou la réapparition de symptômes après un délai de plus de deux mois et durant en général plus de trois mois confirme l'existence de symptômes prolongés (Tableau 5) [107, 109].

Pour parler de symptômes prolongés, les patients doivent avoir fait un 1^{er} épisode de COVID-19 confirmé ou probable. Il faut également éliminer une complication évolutive de la phase aiguë, un syndrome multi systémique post-réanimation (PICS), une décompensation de comorbidités à l'occasion d'une COVID-19 et tout autre diagnostic différentiel.

Tableau 5. Les critères de définition OMS des formes prolongées de la COVID-19 [107].

Définition OMS des formes prolongées de la COVID-19
– Persistance ou résurgence de symptômes
– Dans les 12 semaines après un épisode COVID-19 et durant en général plus de 2 mois
– Confirmé ou fortement probable (selon la définition HAS)
– Survenus en période épidémique
– Sans autre explication à la survenue de ces symptômes

2 Épidémiologie

Environ 25-30 % des patients ayant eu une forme initiale symptomatique de COVID-19 ont encore des symptômes à 1 à 2 mois du diagnostic initial, et 10-15 % à 6-8 mois. Ces symptômes peuvent toucher des patients adultes ayant dû initialement être hospitalisés pour la COVID-19, ou bien ayant été pris en charge en ambulatoire. Les données concernant les enfants et les adolescents sont plus imprécises, mais des séries de cas sont décrites dans cette population chez laquelle la COVID-19 peut prendre le masque d'une dépression ou d'une baisse du rendement scolaire [110].

Les facteurs associés à la survenue de symptômes commencent à être identifiés (Tableau 6). À l'inverse des formes sévères, observées plus fréquemment chez l'homme et le sujet âgé, les symptômes prolongés touchent plus souvent la femme et des sujets d'âge relativement jeune, autour de 45 ans [111]. Le fait d'avoir eu un nombre élevé de symptômes lors de l'épisode initial de COVID-19 et d'avoir une réponse en anticorps anti-SARS-CoV-2 de faible intensité

semblent également augmenter le risque [112]. Certains patients ne développeraieent d'ailleurs pas d'anticorps ou les auraient perdus au moment où ils présentent des symptômes prolongés [113].

D'autres observations interpellent, comme la prévalence élevée de sujets ayant un terrain atopique ou allergique, un terrain de maladie auto-immune personnelle ou familiale, ou bien des antécédents de syndrome de fatigue chronique après une précédente infection virale [111].

Tableau 6. Les facteurs associés aux formes prolongées de la COVID-19 [112].

Facteurs associés aux formes prolongées de la COVID-19
– Sexe féminin
– Nombre élevé de symptômes durant la phase aigüe
– Taux bas d'anticorps anti-SARS COV-2
– Terrain atopique ou allergique
– Terrain auto-immun personnel ou familial
– Antécédent de syndrome de fatigue chronique post viral
– Endométriose

Concernant l'association du groupe sanguin ABO et des symptômes à long terme, le groupe sanguin AB a montré une prévalence plus élevée de palpitations et de vertiges que les autres groupes sanguins [114].

3 Principaux symptômes cliniques et biologiques

Plus de 200 symptômes ont été décrits. Les plus fréquents sont exposés ci-dessous, ainsi que les principes de leur prise en charge spécifique (Figure 23).

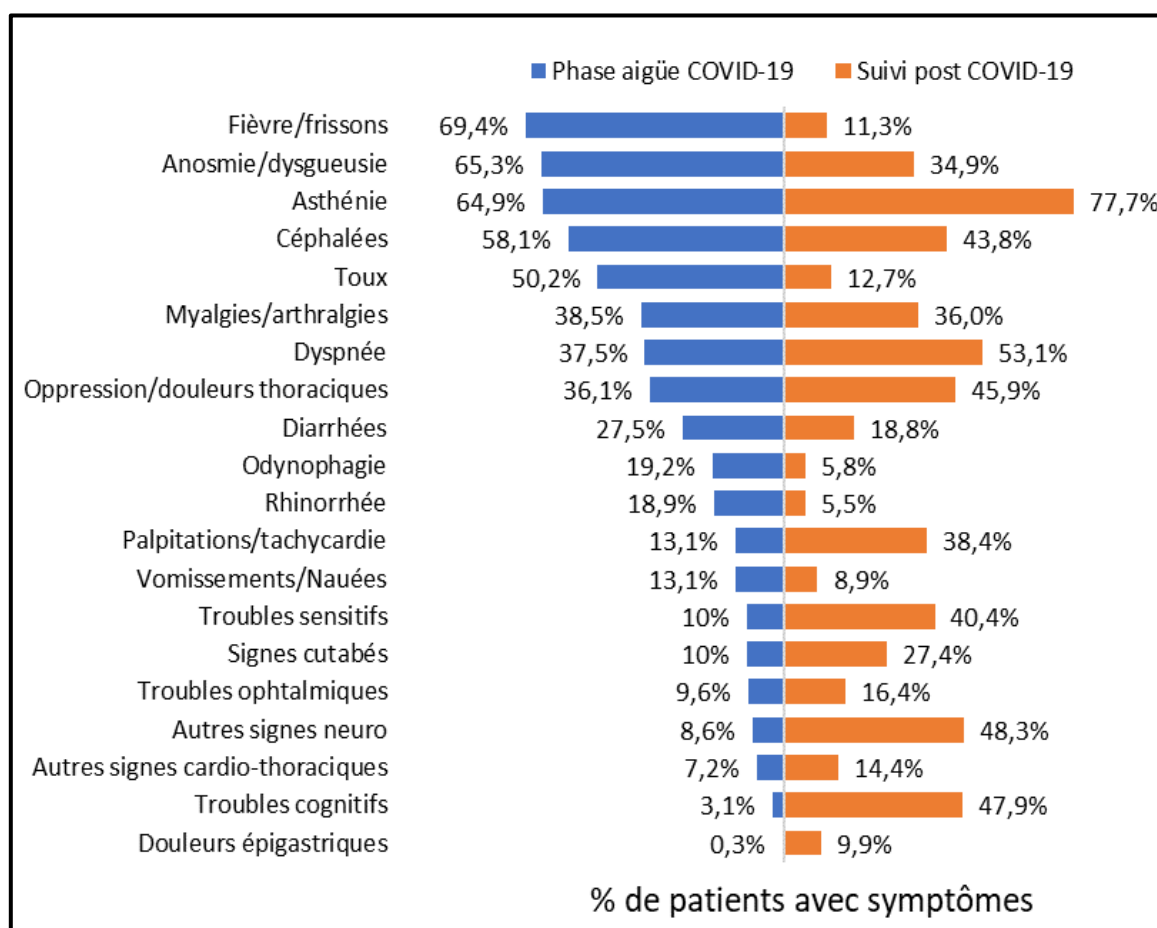


Figure 23. Distribution des symptômes lors du 1er épisode et de la phase prolongée [111]

3.1 La fatigue et le malaise post effort

Très souvent au premier plan, il s'agit d'une fatigue qui persiste au décours de l'épisode initial ou qui réapparaît de façon brutale par vagues après une phase d'amélioration. [115]

Cette fatigue, souvent majeure, peut conduire à l'épuisement et entraîner une réduction substantielle des activités de la vie courante, professionnelle, sociale et personnelle.

✓ Mécanisme physiopathologique :

Une gamme de facteurs centraux, périphériques et psychologiques peuvent jouer un rôle dans le développement de la fatigue post-COVID-19. Une revue narrative explique qu'une résistance accrue au drainage du liquide céphalo-rachidien à travers la plaque cribreuse en raison de dommages aux neurones olfactifs entraîne une hyperémie du système glymphatique et une accumulation toxique ultérieure dans le système nerveux central (SNC), ce qui peut contribuer à la fatigue post-covid-19 [116].

L'hypométabolisme dans le lobe frontal et le cervelet est également associé à la fatigue post covid-19, qui peut être causée par une inflammation systémique et des mécanismes immunitaires à médiation cellulaire plutôt que par une neuro-invasion virale directe [117].

Des facteurs psychologiques et sociaux négatifs associés à la pandémie de covid-19 ont également été liés à la fatigue chronique [118]. Enfin, des facteurs périphériques tels que l'infection directe par le SARS-CoV-2 du muscle squelettique, entraînant des dommages, une faiblesse et une inflammation des fibres musculaires et des jonctions neuromusculaires, peuvent contribuer à la fatigue [119].

Globalement, il est probable que plusieurs facteurs et mécanismes jouent un rôle dans le développement de la fatigue post-covid-19. La figure ci-dessous (Figure 24) décrit ces mécanismes possibles.

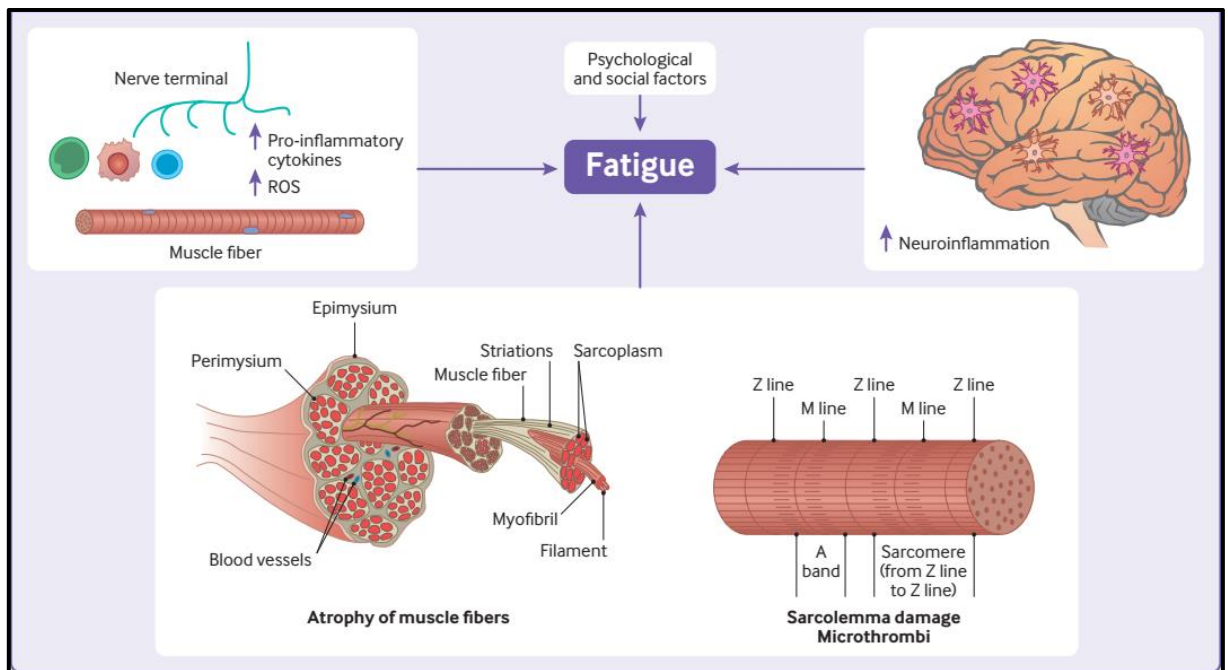


Figure 24. Les mécanismes physiopathologiques possibles de la fatigue post-covid [108]

Une série de facteurs centraux, périphériques et psychologiques peuvent provoquer une fatigue chronique pendant une longue période de covid. L'inflammation chronique dans le cerveau, ainsi qu'au niveau des jonctions neuromusculaires, peut entraîner une fatigue à long terme. Dans le muscle squelettique, les lésions du sarcolemme et l'atrophie et les dommages des fibres peuvent jouer un rôle dans la fatigue, tout comme un certain nombre de facteurs psychologiques et sociaux.

L'une de ses caractéristiques est son déclenchement ou son aggravation par des efforts physiques ou intellectuels, parfois minimes, pourtant autrefois bien tolérés. L'apparition de ces épisodes de fatigue peut être différée de quelques heures voire de 24-48 h et la fatigue est disproportionnée par rapport à l'effort effectué. Ces accès de fatigue peuvent s'accompagner d'une sensation d'épuisement brutal avec un délai de récupération anormalement long (appelé malaise post effort) et particulièrement handicapant pour le patient dans sa vie socio-professionnelle [120].

Le repos, une bonne gestion des activités respectant les capacités fonctionnelles du patient et le sommeil ont en général un effet bénéfique. Avec le temps, qui peut se mesurer parfois en mois, la fatigue régresse et les fluctuations deviennent moins fréquentes et s'amenuisent en intensité [121].

L'auto-évaluation par le patient avec l'aide de son médecin est indispensable. Elle est source de dialogue et permet :

- D'identifier les seuils d'activité et d'éventuels facteurs déclenchant la fatigue.
- De souligner l'importance du fractionnement des activités pour éviter des exacerbations.
- De mettre en place des objectifs de rééducation pour éviter la désadaptation à l'effort. Le réentraînement à l'effort doit être adapté à chaque patient, progressif et prendre en compte l'intensité de la fatigue et la durée des phases de récupération. La notion de progressivité dans l'intensité et la durée des efforts doit être expliquée, les patients désirant revenir au plus vite à leur état antérieur.

Une prise en charge par un kinésithérapeute peut être envisagée précocement, en précisant bien les objectifs : « réadaptation douce, globale et progressive à l'effort musculaire ». L'apparition d'une exacerbation prolongée de la fatigue/épuisement ou des symptômes inhabituels après une séance y compris de manière différée, conduit à réduire l'intensité du programme de réadaptation à l'effort mais sans l'arrêter. Des périodes de réduction des activités peuvent être nécessaires à une bonne récupération en cas d'exacerbation de la fatigue. Il convient d'évaluer leur durée pour la limiter au maximum et de reprendre une activité progressivement. De rares patients peuvent nécessiter des périodes de repos complet. Chez ces patients un suivi rapproché médical est proposé pour éviter une désadaptation à l'effort.

La réassurance du malade est capitale. Elle peut nécessiter un soutien psychologique par son médecin généraliste ou par un autre professionnel [122].

3.2 Symptômes neurologiques

Les symptômes neurologiques sont fréquents et divers : céphalées en général de type tensives, souvent postérieures, uni ou bilatérales, troubles cognitifs, troubles sensoriels, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, etc [123].

3.2.1 Les troubles cognitifs

Sont d'intensité variable mais souvent très handicapants. Les patients rapportent un état de « brouillard cérébral », de ralentissement psychique, un manque de clarté dans la pensée. Ils signalent aussi des difficultés de concentration et attentionnelles, des troubles de la mémoire immédiate (oubli d'objets, de prénoms, manque du mot, etc.) [124].

Les maladies graves, le syndrome respiratoire aigu sévère et l'assistance respiratoire à long terme sont connus pour avoir des effets néfastes sur la cognition à long terme.

Le délire a également été largement signalé, avec une durée de délire plus longue associée à une détérioration de la cognition [125].

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les maux de tête sont fréquents chez les personnes guéries d'un covid-19 aigu. Des niveaux exagérés d'inflammation systémique, observés chez certains patients comme une « tempête de cytokines », en plus de l'activation des cellules gliales, présente un risque substantiel pour le cerveau et augmente la probabilité de manifestations neurologiques, y compris l'encéphalite et l'AVC [126]. L'hypercoagulabilité et les cardio-embolies, formées en raison d'une lésion cardiaque liée au virus, entraînent une augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux après une infection au covid-19 [64].

Une première évaluation consiste à recenser les observations du patient et faire un examen clinique complet. En cas d'anomalie ou de gravité particulière par ses conséquences, une évaluation par un neurologue ainsi qu'une exploration neuropsychologique pourront être effectuées. Une IRM cérébrale et un électroencéphalogramme sont à discuter pour éliminer une autre pathologie. La prise en charge de ces troubles cognitifs peut relever d'une rééducation neuropsychologique ou orthophonique [124].

3.2.2 Les troubles sensitifs

Se manifestent par des brûlures, des paresthésies, des sensations de ruissellement, de tremblements, de courants électriques qui surviennent souvent par bouffées imprévisibles, sans trajet systématisé, parfois en même temps qu'une sensation de chaleur ou de froid intense. Ils peuvent durer quelques secondes à plusieurs dizaines de minutes. Des neuropathies des petites fibres ont parfois été mises en évidence. Ces troubles semblent s'amenuiser avec le temps. Leur prise en charge n'est pas codifiée [124].

3.2.3 Les manifestations neurovégétatives ou dys-autonomiques

Se traduisent par des épisodes brutaux de tachycardie, ou moins fréquemment de bradycardie, des troubles vasomoteurs (sensation de froid, de frissons, de bouffées de chaleur, de chaleurs ou brûlures internes), des sensations de satiété et de gastroparésie, des difficultés respiratoires, des troubles sphinctériens urinaires ou anaux, ou encore par des malaises lipothymiques avec hypotension et/ou sensations d'instabilité. Ces symptômes peuvent parfois accompagner les émotions fortes mais aussi survenir de façon brutale y compris la nuit, réveillant le patient [127].

Il convient de vérifier l'absence d'anomalie objective du système nerveux autonome, comme par exemple une hypotension orthostatique, ainsi que l'absence d'iatrogénie (bêtabloquants, hypotenseurs, etc.). En cas de signes sévères, une exploration plus poussée du système nerveux autonome peut être réalisée en service spécialisé.

La prise en charge est adaptée au patient : modification des habitudes et conseils de prévention, réentraînement à l'effort, psychothérapies cognitivo-comportementales, avec suivi monitoré des progrès dans la récupération d'une vie normale.

De nombreux patients se plaignent également de troubles du sommeil (insomnies, fragmentation du sommeil, irruption de cauchemars très réalistes et moins souvent hypersomnie) ou encore d'une irritabilité inhabituelle [128].

En outre, une étude rétrospective des dossiers médicaux des patients atteints du covid-19 traités à Séoul, en Corée du Sud, a constaté qu'après les prescriptions pour traiter la fièvre, la toux et la rhinorrhée, les médicaments pour les problèmes de sommeil étaient les traitements les plus prescrits [129]. La connaissance du nombre de décès liés au covid-19 a également un impact négatif sur la qualité du sommeil. Il a été démontré que le stress, l'anxiété et d'autres émotions négatives et les problèmes de sommeil sont associés à la solitude liée au covid-19.

Cela nous amène à nous demander si les troubles du sommeil post-covid-19 sont le résultat d'une infection au covid-19, les effets négatifs de la pandémie, ou une combinaison des deux.

✓ **Mécanismes Physiopathologiques :**

Les coronavirus, y compris le SARS-CoV-2, peuvent infecter le système nerveux central (SNC) par des voies neuro-invasives rétrogrades hématogènes ou neuronales [130]. Le mécanisme d'entrée et l'infection subséquente du SNC peuvent expliquer l'incidence élevée de neuro-inflammation observée chez les patients atteints de covid-19, et peut entraîner des effets néfastes à long terme, avec des associations d'infections virales et de neuro-inflammation chronique avec des troubles neurodégénératifs et psychiatriques déjà élucidés. Le SARS-CoV-2 peut également affecter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ce qui permettrait les cytokines périphériques et d'autres substances dérivées du sang de pénétrer dans le SNC et entraîner la neuro-inflammation [131]. Les voies inflammatoires thrombotiques peuvent être la cause de la prévalence accrue des accidents vasculaires cérébraux dans le covid-19. La figure 25 ci-dessous décrit les mécanismes potentiels se produisant dans le SNC.

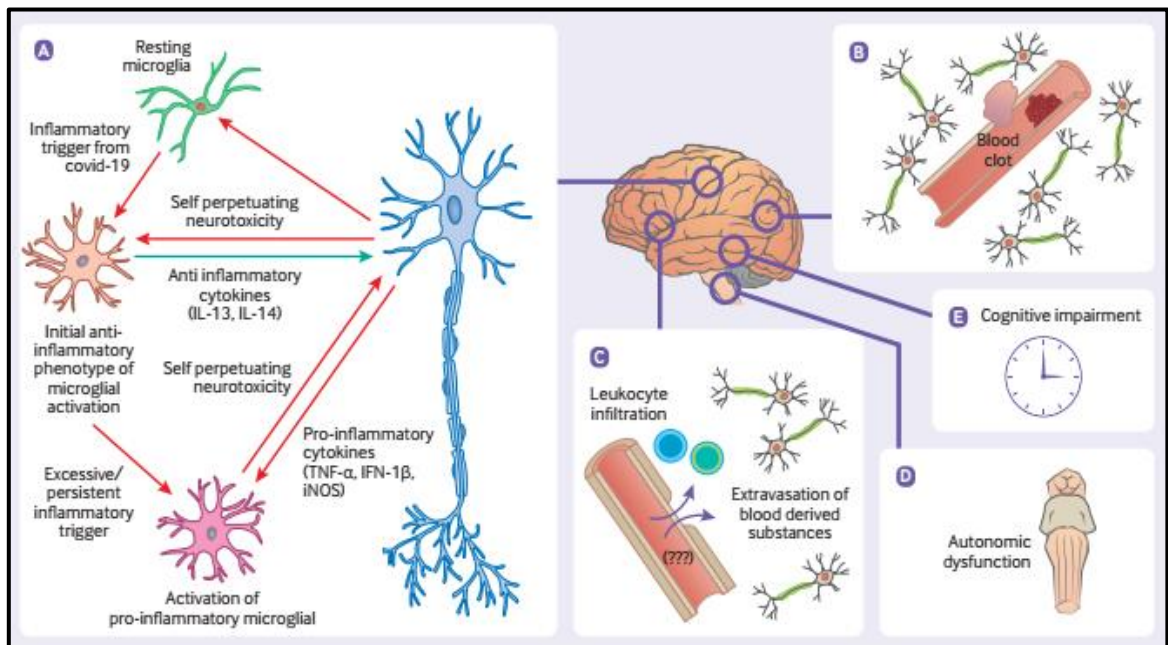


Figure 25. Les mécanismes physiopathologiques possibles des troubles neurologiques post-covid [108]

(A) La réponse immunitaire à long terme active les cellules gliales qui endommagent chroniquement les neurones. (B) Les états hyper-inflammatoires et hypercoagulables entraînent un risque accru d'événements thrombotiques. (C) Les dommages et la dérégulation de la barrière hémato-encéphalique entraînent une perméabilité pathologique, permettant aux substances dérivées du sang et aux leucocytes de s'infiltrer dans le parenchyme cérébral. (D) L'inflammation chronique du tronc cérébral peut

provoquer un dysfonctionnement autonome. (E) Les effets d'un long covid dans le cerveau peuvent entraîner des troubles cognitifs.

3.3 Symptômes cardiothoraciques

En 3^{ème} position par ordre de fréquence, ces symptômes incluent la dyspnée, la tachycardie, les douleurs thoraciques et la toux.

3.3.1 La dyspnée

Se manifeste souvent par une sensation d'essoufflement au moindre effort. Elle est provoquée dans la majorité des cas par une hyperventilation inefficace, liée à une désynchronisation du fonctionnement des muscles respiratoires essentiels comme le diaphragme et les muscles intercostaux, les patients compensant en se servant de leurs muscles respiratoires accessoires (SCM, etc.). La respiration devient alors superficielle et surtout inadaptée à l'effort.

✓ Le mécanisme possible :

Le covid-19 étant principalement une maladie respiratoire, la phase aiguë peut causer des dommages importants aux poumons et aux voies respiratoires via la réplication du SARS-CoV-2 à l'intérieur des cellules endothéliales, entraînant des lésions endothéliales et une réaction immunitaire et inflammatoire intense.

L'infection peut développer des anomalies pulmonaires à long terme, entraînant une dyspnée ; cependant, la plupart des personnes qui développent des difficultés respiratoires à long terme après le covid-19 ne présentent aucun signe de lésions pulmonaires permanentes ou de longue durée.

Il est probable que seules les personnes à haut risque de développer des difficultés respiratoires, y compris les personnes âgées, celles qui souffrent de syndrome de détresse, ceux qui ont des séjours prolongés à l'hôpital et ceux qui ont des anomalies pulmonaires préexistantes, sont susceptibles de développer des changements de type fibrotique dans le tissu pulmonaire [132]. L'état fibrotique observé chez certains patients souffrant de dyspnée continue peut-être provoqué par des cytokines telles que l'interleukine -6, qui est soulevée dans le covid-19 (étapes a et b dans la figure 26).

Des thrombo-embolies vasculaires pulmonaires ont été observées chez des patients atteints de covid-19 et peuvent avoir des conséquences néfastes chez les patients atteints de long covid (étape c de la figure 26) [133].

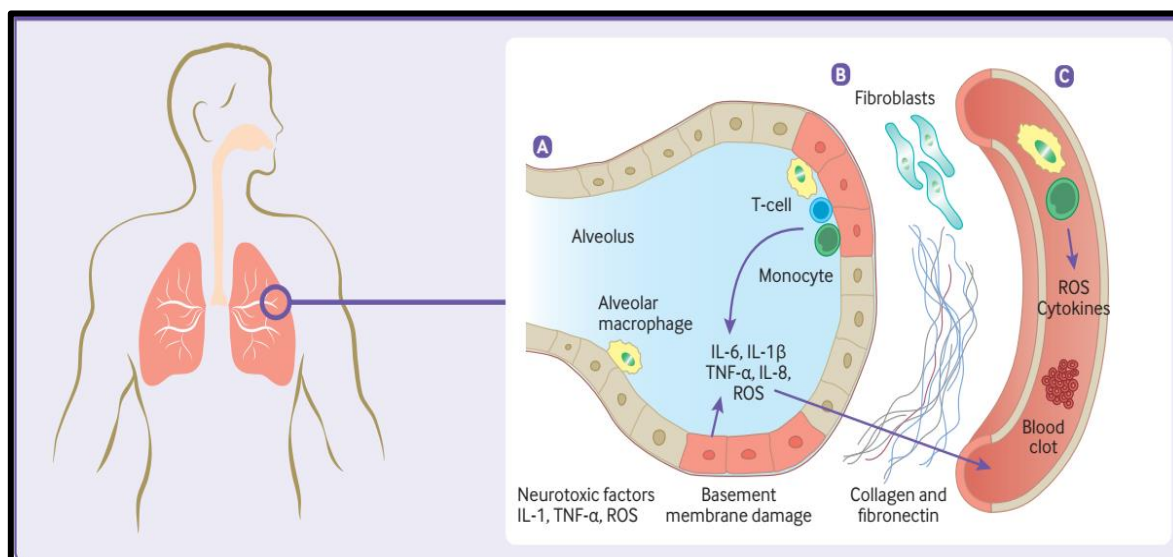


Figure 26. Mécanisme physiopathologique de la dyspnée post-covid [108]

Dans les alvéoles pulmonaires : (A) L'inflammation chronique entraîne la production soutenue de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui sont libérées dans les tissus environnants et la circulation sanguine. (B) Les dommages endothéliaux déclenchent l'activation des fibroblastes, qui déposent du collagène et de la fibronectine, entraînant des modifications fibrotiques. (C) Les lésions endothéliales, l'activation du complément, l'activation des plaquettes et les interactions plaquettes-leucocytes, la libération de cytokines pro-inflammatoires, la perturbation des voies coagulantes normales et l'hypoxie peuvent entraîner le développement d'un état hyperinflammatoire et hypercoagulable prolongé, augmentant le risque de thrombose.

Le score de Nijmegen permet de dépister aisément en consultation ce syndrome d'hyperventilation, sans avoir recours à des gaz du sang (qui montreraient une hypocapnie sans hypoxie) [134].

Le traitement est la rééducation respiratoire, qui permet au patient de réapprendre à faire des respirations amples et synchronisées aux efforts. Cette rééducation est spectaculairement efficace après une quinzaine de séances avec un professionnel formé.

En cas de désaturation ≤ 95 % ou d'hypoxie, d'autres causes de dyspnée doivent être recherchées, et en particulier l'embolie pulmonaire qui peut survenir de façon décalée plusieurs mois après l'épisode de COVID-19 initial.

Parfois, la dyspnée correspond à une hyperréactivité bronchique et sera alors sensible aux bronchodilatateurs, alors à privilégier par rapport aux corticoïdes inhalés [134].

3.3.2 La tachycardie et les palpitations

Des épisodes de tachycardies ou de palpitations brutales survenant de façon spontanée ou provoquée par un changement de position (passage en orthostatisme ou lors d'un réveil nocturne) sont fréquentes. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome de tachycardie orthostatique (POTS), dont la physiopathologie est encore mal connue mais semble en rapport avec une atteinte du système nerveux autonome [135].

L'argument en faveur du diagnostic de POTS est une augmentation de la fréquence cardiaque : > 30/min (> 40/min entre 12-19 ans) dans les 10 minutes suivant l'orthostatisme en absence d'hypotension. Ce diagnostic est cependant un diagnostic d'élimination qui nécessite au préalable d'avoir exclu un trouble du rythme, une péricardite ou une myocardite. La prise en charge peut s'aider d'une prescription de petite dose de bêtabloquants, ou de séances de cohérence cardiaque [135].

3.3.3 Les douleurs thoraciques

Constituent des plaintes fréquentes d'étiologies et de conséquences variées, souvent non cardiologiques. Elles peuvent être rétro cardiaques, latérales, dorsales ou diaphragmatiques. L'objectif premier de l'examen physique sera d'éliminer une cause cardiologique pouvant nécessiter un traitement urgent.

Une étude de cohorte a montré une atteinte cardiaque, une inflammation myocardique en cours et des niveaux élevés de troponine sérique chez de nombreuses personnes atteintes de covid-19 à 71 jours après le diagnostic [136], tandis qu'une grande série de cas a montré que la douleur thoracique, peut-être due à la myocardite, était une manifestation courante chez les patients à 60,3 jours après l'apparition des symptômes de la COVID-19, avec 21,7 % des 143 patients évalués signalant des douleurs thoraciques [137]. Les personnes considérées comme à faible risque de covid-19 grave, comme les jeunes athlètes de compétition, ont également une myocardite résiduelle longtemps après la guérison du COVID-19 [138].

Des cas de myocardites subaiguës, souvent non sévères, se manifestant par une douleur oppressive, prolongée et récidivante, ont été décrits. L'ECG peut être normal, et le syndrome inflammatoire absent. Une élévation modérée de la troponine est souvent présente. L'échographie cardiaque permet en général le diagnostic de péricardite, mais celui de myocardite nécessite d'avoir recours à l'IRM cardiaque. Un avis cardiologique rapide est nécessaire dans ces deux situations qui nécessitent le repos (jusqu'à disparition de la douleur pour la péricardite, ou pendant 3 à 6 mois pour la myocardite), et le recours à des traitements

spécifiques (AINS et colchicine pour la péricardite, bêtabloquants et IEC ou ARA2 à faible dose pour la myocardite) [136].

✓ **Mécanismes physiopathologiques des atteintes cardiaques au cours du covid long :**

Les récepteurs ACE2 sont fortement exprimés dans le cœur, fournissant une voie directe d'infection pour le SARS-CoV-2. Des études ont montré que la perturbation et la fragmentation du sarcomère, l'énucléation, les changements transcriptionnels et une réponse immunitaire locale intense se produisent dans les cardiomyocytes infectés par le SARS-CoV-2 [139].

Les réponses pathologiques aux lésions cardiaques aiguës et à la myocardite virale, telles que les lésions endothéliales et la micro-thrombose, peuvent entraîner le développement d'une coagulopathie, tandis que l'hypoxie chronique et une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et de la tension ventriculaire peuvent encore précipiter l'incidence des lésions cardiaques chez les personnes qui ont eu le COVID-19 [140].

De plus, une activation immunitaire soutenue peut entraîner des changements fibrotiques et le déplacement de protéines desmosomiques, qui pourraient être arythmogènes [141].

Il a déjà été démontré que l'infection virale précède le POTS et, avec le récepteur ACE2 exprimé sur les neurones, l'infection virale par le SARS-CoV-2 peut avoir des conséquences négatives directes sur le système nerveux autonome.

Une combinaison complexe d'infection, une réponse pro-inflammatoire induite par le système nerveux autonome et un niveau d'auto-immunité peuvent tous contribuer à l'établissement d'un dysfonctionnement autonome et du POTS (Figure 27).

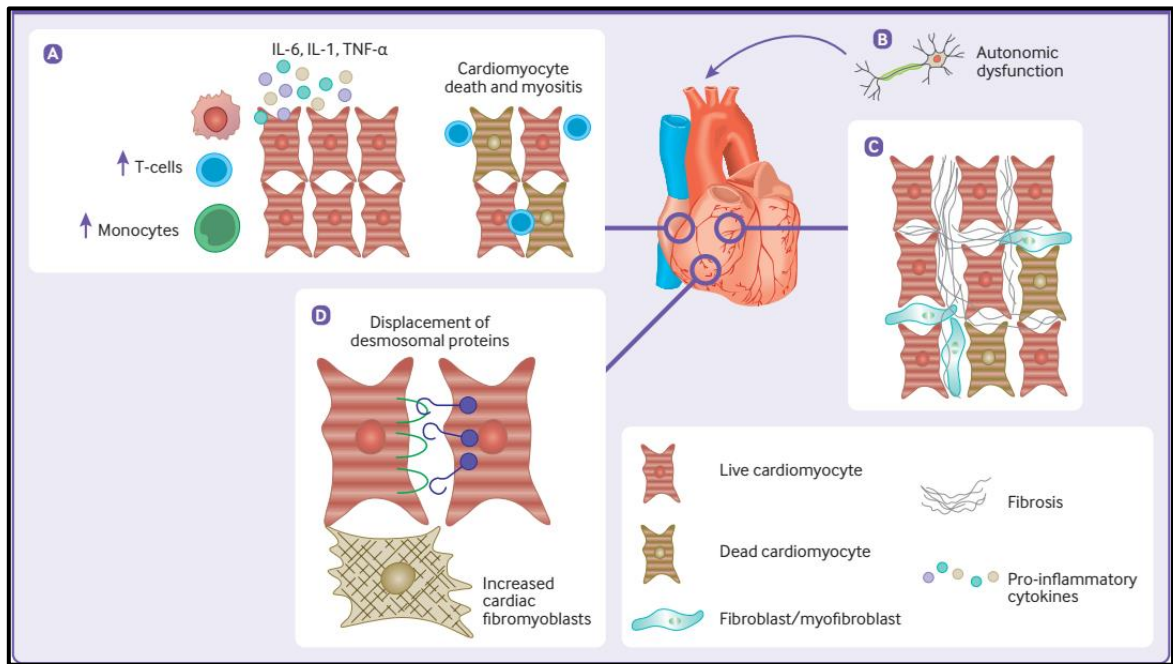


Figure 27. Mécanisme physiopathologique de l'atteinte cardiovasculaire post-covid [108]

Dans le cœur : (A) l'inflammation chronique des cardiomyocytes peut entraîner une myosite et entraîner la mort des cardiomyocytes. (B) Le dysfonctionnement du système nerveux autonome afférent peut entraîner des complications telles que le syndrome de tachycardie orthostatique posturale. (C) Une inflammation prolongée et des dommages cellulaires incitent les fibroblastes à sécréter des molécules de matrice extracellulaire et du collagène, entraînant une fibrose. (D) Les modifications fibrotiques s'accompagnent d'une augmentation des fibromyoblastes cardiaques, tandis que les dommages aux protéines desmosomiques entraînent une réduction de l'adhésion de cellule à cellule

3.4 Les symptômes musculo-tendineux et articulaires

Les myalgies sont fréquentes, à type de contractures, de sensation d'étau ou de tremblements. Si elles touchent les membres avec prédilection, elles peuvent aussi survenir à tout endroit du corps. Elles sont souvent majorées par l'effort mais surviennent parfois par crises imprévisibles pouvant réveiller le patient la nuit. Le bilan inflammatoire est en général normal. On retrouve parfois une augmentation des enzymes musculaires, des lactates, etc. Les biopsies musculaires sont peu contributives, mais quelques cas de myosite non spécifique ont été mis en évidence. Il faut alors vérifier l'absence de médicament potentiellement iatrogène (statines). Ces douleurs s'estompent avec le temps. Lors de la phase aiguë, les anti-inflammatoires sont parfois efficaces [142].

Les douleurs articulaires sont une plainte fréquente. Celles-ci correspondent plus souvent à des synovites ou des tendinopathies qu'à des arthrites vraies. Elles peuvent toucher les mains,

les épaules, les articulations sacro-iliaques ou encore les tendons d'insertion des muscles fessiers. L'échographie peut mettre en évidence les synovites.

Les AINS ou l'aspirine ont une certaine efficacité, mais le recours à des infiltrations, à des antalgiques de palier 2 est parfois nécessaire [143].

3.5 Symptômes digestifs

Un certain nombre de patients présentent des troubles digestifs. Ces derniers sont variés : douleurs digestives hautes, œsophagiennes ou épigastriques liées à une gastrite, une œsophagite, ou un reflux ; diarrhées d'allure motrice, nausées ; douleurs abdominales parfois très violentes et ballonnements plus ou moins rythmés par les repas ; rares cas d'augmentation des enzymes pancréatiques [144].

Certains patients se plaignent d'avoir développé une intolérance à certains aliments et ont procédé d'eux-mêmes à l'éviction des aliments histamino-libérateurs, ou contenant du gluten ou des laitages. Cette attitude ne doit pas être encouragée car ces symptômes digestifs peuvent entraîner un amaigrissement marqué [144].

Une étude transversale a révélé que 40 % des patients atteints de covid-19 avec un faible risque de la forme grave, évalué 141 jours après l'infection, présentaient une légère altération du pancréas. Cette déficience était associée à une diarrhée, la fièvre, des maux de tête et de la dyspnée [145].

Certains de ces symptômes sont là encore évocateurs d'une perturbation du système nerveux autonome (en particulier les sensations de satiété rapide, de ne pas digérer, les difficultés transitoires de la déglutition, la constipation avec parfois blocage du sphincter anal).

Aucun mécanisme n'a à ce jour été clairement identifié. Plusieurs hypothèses, qui peuvent être associées, sont évoquées :

- Une conséquence de l'anxiété et du stress générés par l'épidémie et les périodes de confinement ;
- Une dysautonomie par atteinte de la nerf vague ;
- Une infection virale digestive persistante ;
- Un orage cytokinique avec une sécrétion inappropriée d'interféron, de cytokines ou d'histamine ;
- Des anomalies du microbiote ou dysbiose [146].

Dans tous les cas, il est indispensable de rechercher des signes qui pourraient faire évoquer une pathologie organique dont la prise en charge aurait pu être retardée.

En l'absence de mécanisme physiopathologique identifié, le traitement est essentiellement symptomatique en se basant sur les traitements habituels des syndromes fonctionnels digestifs.

La prise en charge des symptômes digestifs doit être progressive et s'intégrer dans une prise en charge multidisciplinaire globale.

En cas de résistance aux traitements habituels de première ligne, il faut prendre un avis spécialisé et de recourir à des examens complémentaires.

Au cours des syndromes fonctionnels digestifs, un régime pauvre en FODMAPs (Fructo-OligoDi-Monosaccharides And Polyols) a montré une efficacité. Il pourrait être proposé aux patients avec des symptômes prolongés de COVID signalant des intolérances alimentaires. Dans tous les cas, il est important d'éviter des régimes trop restrictifs qui pourraient entraîner un amaigrissement ou des carences [147].

3.6 Symptômes ORL, stomatologiques et ophtalmologiques

L'anosmie du stade initial peut persister dans 10 % des cas environ au-delà d'un mois, ou s'atténuer en laissant persister [148]:

- Une atteinte de la détection (je ne sens pas) : l'hyposmie.
- Une atteinte de l'identification (je ne reconnais pas).
- Une distorsion de la perception des saveurs et des odeurs : parosmies.
- Des fluctuations de l'odorat, soit au cours d'une même journée ou sur plusieurs semaines, des rechutes de la perte à distance de l'infection aiguë.
- Une gêne nasale ou une sensation d'obstruction nasale.

Ces symptômes olfactifs sont souvent associés à une gêne nasale (sensation de frémissement ou d'obstruction haute) et l'IRM peut objectiver une obstruction des fentes olfactives. La rééducation olfactive, en particulier lorsqu'elle est basée sur des souvenirs olfactifs agréables (selon la méthode de la thérapie par stimulation olfactive et reconstruction de la mémoire), associée à des lavages au sérum physiologique, s'avère le plus souvent efficace, l'amélioration étant toutefois lente à obtenir (Tableau 7).

Tableau 7. Protocole de rééducation olfactive [107]

1. Préparation :
<ul style="list-style-type: none">– Procurez-vous dans votre supermarché et votre pharmacie les produits suivants :<ul style="list-style-type: none">○ Vanille (gousses ou poudre) – Café - Clou de girofle - Huile essentielle de citron – Vinaigre de vin – Huile essentielle de lavande - Curry - Huile essentielle de rose - Cannelle– Prenez soin de placer toutes les épices dans des contenants hermétiques (pot muni d'un couvercle) afin d'en conserver tout le potentiel olfactif.– Les huiles essentielles quant à elles seront également placées dans un pot hermétique et diluées dans de l'eau (20 gouttes d'huile essentielle pour 50 ml d'eau).– Chaque pot devra être étiqueté avec le nom du produit qu'il contient.
2. Entraînement :
<ul style="list-style-type: none">– Fréquence : 2 fois par jour (matin et soir).– Conditions : Placez-vous dans une pièce calme (permettant une concentration maximale) et évitez toute source de distraction olfactive (parfum, bougie d'ambiance, odeurs de cuisine, etc.) et gustative (à distance des repas).

D'autres signes ORL sont rapportés tels que des acouphènes, des otalgies, ou encore des troubles de la phonation en rapport avec une atteinte laryngée (inflammation, contraction des cordes vocales).

Concernant les signes stomatologiques, l'agueusie disparaît en général après la phase aiguë mais peut laisser place à un goût métallique faisant suspecter une atteinte du noyau géniculé. Une inflammation de la langue (gonflement, brûlures, sensation d'anesthésie), des aphtes et des déchaussements dentaires sont rapportés.

Les patients mentionnent également des symptômes oculaires à type de vision trouble, de difficultés d'accommodation, de douleurs à la mobilisation des globes oculaires, ou parfois de distorsion de la reconstitution d'images. Une sécheresse oculaire est fréquente, et peut être améliorée par des larmes artificielles et de la vitamine A, mais parfois des symptômes plus

préoccupants sont retrouvées (néovaisseaux choroïdiens, pseudotumeurs inflammatoires, etc.) [149].

✓ **Mécanismes possibles :**

L'expression non neuronale du récepteur ACE2 peut permettre l'entrée du virus SARS-CoV-2 dans les cellules de support olfactives, les cellules souches et les cellules périvasculaires. Cette infection locale pourrait provoquer une réponse inflammatoire qui réduit par la suite la fonction des neurones sensoriels olfactifs. De plus, en endommageant les cellules de soutien responsables de l'équilibre hydrique et ionique local, le SARS-CoV-2 peut indirectement réduire la signalisation des neurones sensoriels au cerveau, entraînant une perte de l'odorat [150]. Les récepteurs ACE2 sont également exprimés sur la membrane muqueuse de la cavité buccale, en particulier sur la langue, donc le SARS-CoV-2 a une voie d'entrée directe dans le tissu buccal, ce qui peut entraîner des lésions et un dysfonctionnement cellulaire [151]. De plus, le SARS-CoV-2 peut se lier aux récepteurs de l'acide sialique, provoquant une augmentation du seuil gustatif et entraînant une dégradation des particules gustatives avant qu'elles ne puissent être détectées [152]. Un autre mécanisme possible de dysfonctionnement gustatif dans le covid-19 et le long covid concerne le lien fonctionnel entre le goût et l'odorat, la perception gustative étant réduite en raison d'un dysfonctionnement sensoriel olfactif antérieur.

3.7 Symptômes cutanés et vasculaires

De nombreux symptômes cutanés ont été décrits. Les plus fréquents sont des pseudo engelures comme décrites à la phase aiguë, des prurits et des lésions urticariennes, ou des lésions eczématiformes [153].

Des alopecies sont fréquentes, de même que des desquamations des paumes des mains ou des plantes des pieds, qui rappellent les observations faites dans la maladie de Kawasaki.

Les manifestations vasculaires décrites au cours des formes prolongées de la COVID sont très diverses. Elles comportent [154] :

- Acrocyanose : il s'agit d'un symptôme permanent n'évoluant pas par poussées
- Phénomène de Raynaud : évolution par poussées, déclenché par le froid et l'humidité
- Livédo : évolution par poussées le plus souvent, entrecoupé de phases de rémission partielle ou complète.

3.8 Symptômes rénaux

Des études montrent la présence d'une lésion rénale aiguë chez les patients sortis de l'hôpital qui se sont rétablis du COVID-19 [155]. Bien que les effets à long terme du covid-19 sur les reins ne soient pas entièrement élucidés, une étude évaluant la fonction rénale chez les patients atteints du covid-19 a révélé que 35 % avaient une fonction rénale diminuée 6 mois après la sortie [123].

✓ **Mécanismes possibles :** Les lésions rénales peuvent survenir par plusieurs mécanismes associés au COVID-19, y compris la septicémie, et les lésions pulmonaires entraînant des modifications hémodynamiques et une hypoxémie [155].

3.9 Symptômes psychologiques, psychiatriques voire fonctionnels

L'imprévisibilité de la survenue des symptômes, la gêne provoquée par ces troubles et l'absence de réponses diagnostiques satisfaisantes quant à leur étiologie génèrent troubles anxieux et états dépressifs chez les patients qu'il faut savoir repérer et prendre en charge.

Une irritabilité inhabituelle est souvent rapportée, et un sentiment de désespoir quant aux chances de récupération à long terme peut s'installer chez certaines personnes avec le risque de comportements suicidaires. L'attitude de certains médecins, considérant les patients comme « faisant du cinéma », n'étant pas « très volontaires », ou « se complaisant dans leurs incapacités » peut aggraver ces difficultés. Pour certains patients, la phase aiguë de la COVID-19 a pu être à l'origine d'états de stress post traumatique, et pas seulement en cas de séjour en soins critiques, tant la létalité de la maladie reste présente dans les esprits. D'autres patients ont perdu des proches de la COVID-19 ou bien éprouvent un sentiment de culpabilité douloureux, pensant avoir contaminé des proches [156].

D'une manière générale, les médicaments sont souvent mal tolérés (effets secondaires multiples) par les patients ayant des troubles fonctionnels et peuvent être des facteurs d'aggravation de leurs troubles.

Les troubles anxieux et dépressifs caractérisés d'intensité modérée à sévère peuvent faire l'objet d'une prise en charge médicamenteuse, en cas de doute prendre un avis psychiatrique.

En l'absence d'épisode dépressif caractérisé, la prescription de certains antidépresseurs (tricycliques, IRSNA -notamment duloxétine), notamment à visée antalgique peut être tentée mais, n'est pas formellement recommandée.

La quarantaine, l'isolement et la distanciation sociale ont également des effets néfastes sur la santé mentale et la cognition. Un article de revue rapide indique que plus une personne est confinée longtemps en quarantaine, plus les résultats pour sa santé mentale sont médiocres [157], tandis que les périodes d'isolement et l'incapacité de travailler peuvent causer de l'anxiété, de la solitude et des problèmes financiers. La crise peut entraîner des comportements d'évitement et des changements de comportement [158].

La santé mentale de la population âgée est fortement affectée par la distanciation sociale et des mesures similaires. Les personnes vivant dans des maisons de soins, y compris les personnes atteintes de démence, sont vulnérables au covid-19 et aux autres impacts de la pandémie. Ils devenaient plus déprimés, anxieuses, agitées et solitaires [159]. L'isolement social prolongé a entraîné une exacerbation des troubles neuropsychiatriques et comportementaux, y compris l'apathie, l'anxiété, l'agitation, l'ennui et la confusion chez les patients atteints de démence vivant dans les maisons de soins, dans une plus grande mesure que pour les résidents des maisons de soins sans démence [160].

4 Facteurs déclenchants et évolution dans le temps

L'une des caractéristiques évolutives de ces symptômes, non constante toutefois, est leur évolution par poussées, entrecoupées de phases de rémission plus ou moins complètes. Des facteurs déclenchants sont fréquemment retrouvés à l'interrogatoire, comme l'effort physique ou intellectuel, la période de l'ovulation ou celle précédant les règles, le stress, les émotions fortes, les changements de température et parfois les repas.

Les facteurs de risque de COVID-19 grave et d'hospitalisation, et les facteurs de risque de décès à la suite de covid-19 comprennent : l'âge avancé, le sexe masculin, l'appartenance ethnique non blanche, le handicap et les comorbidités préexistantes, notamment l'obésité, les maladies cardiovasculaires, respiratoires et hypertension [161].

Lié au risque de sévérité du covid-19 et éventuellement au risque de long covid, le rôle de la suppression immunitaire fait toujours l'objet de débats. La suppression immunitaire peut avoir des effets protecteurs contre les effets à long terme de l'infection au covid-19 ; cependant, ces résultats sont contradictoires [162].

Pour explorer les caractéristiques associées aux symptômes du long covid, 274 patients non hospitalisés ayant eu le covid-19 ont été interrogés entre 14 et 21 jours après leur test positif. Les facteurs de risque de ne pas retrouver une « santé habituelle » comprenaient [163]:

- L'âge, le groupe d'âge ≥ 50 ans ayant le risque le plus élevé
- Le nombre des affections médicales préexistantes. Parmi les affections préexistantes, ayant une hypertension, une obésité, une affection psychiatrique ou une affection immunosuppressive.

Une étude transversale a identifié une association entre la gravité de l'infection aiguë par le COVID-19 et les manifestations post-guérison chez les personnes qui ont eu un COVID-19. Montrant qu'une phase aiguë plus sévère peut se transformer en développement de symptômes plus sévères de long COVID [164]. Une étude de cohorte, quant à elle, a corroboré ce constat, avec des patients présentant plus de cinq symptômes lors de l'infection initiale au covid-19 et ceux qui nécessitaient une hospitalisation, plus susceptibles de présenter de longs symptômes de covid [165].

Bien que certains facteurs puissent augmenter le risque à la fois de COVID-19 sévère et de COVID long, certains facteurs associés au covid-19 n'augmentent pas également le risque de COVID long. Le sexe masculin et l'âge avancé sont associés à un risque accru de COVID-19 sévère, cependant, l'ONS a rapporté que la prévalence de tout long symptôme de COVID est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (23,6 % contre 20,7 %), alors que le groupe d'âge estimait les plus touchés par les longs symptômes de covid sont les 35-49 ans (26,8 %), suivis des 50-69 ans (26,1 %) et des ≥ 70 ans (18 %) [166].

En outre, une étude de cohorte prospective évaluant les personnes guéries n'a trouvé aucune caractéristique clinique de base associée au développement ultérieur de longs symptômes de COVID [167]. Le sexe masculin, l'âge et les affections préexistantes, y compris l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires, n'ont montré aucune association avec le risque de développer le COVID long. Cependant, la préexistence de l'asthme s'est avérée significativement associée à un COVID long [165].

5 Impact sociétal : retentissement des symptômes sur la vie professionnelle, sociale et familiale

Après avoir limité l'attention sanitaire aux formes aiguës de la COVID-19, la communauté médicale et scientifique ainsi que les autorités commencent à réaliser que les formes prolongées de COVID-19, ou COVID long, ont un impact sociétal majeur, qui nécessite des politiques publiques adaptées.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'importance de cet impact [168, 169]. L'une d'entre elles, réalisée auprès de 2000 soignants suédois, a par exemple montré une différence significative en termes de fréquence de symptômes persistants et d'impact à la fois professionnel, social et familial entre les individus ayant développé des anticorps contre le SARS-COV-2 et ceux gardant une sérologie négative. En France, des chercheurs parisiens ont également observé que parmi 1022 patients souffrant de symptômes prolongés, 77 % considéraient leur impact comme « insoutenable » et 48 % rapportaient ne pas être en mesure de réaliser certaines activités de la vie quotidienne ou professionnelle (conduite automobile, courses, tâches ménagères, etc.) [169].

Si certains patients retrouvent en quelques mois une vie normale, d'autres enchaînent les arrêts de travail car les tentatives de reprise trop rapides se soldent souvent par des échecs. Dans la cohorte de suivi des patients ayant consulté à l'hôpital Hôtel Dieu pour des symptômes prolongés, alors que 5 % seulement avaient été hospitalisés pour la COVID-19 initiale, un an après, seuls 50 % avaient repris leur travail à plein temps, 30 % avaient pu le reprendre à mi-temps tandis que 20 % n'avaient pu le reprendre [111].

De façon plus sournoise, un isolement social (lié à la fatigue qui limite les activités et les possibilités d'entretenir des relations sociales normales), voire familial (les conjoints et la famille étant parfois très aidants mais pas toujours compréhensifs) se crée en addition de l'impact professionnel. Un sentiment de désespoir, d'incertitude et de peur quant aux chances de récupération à long terme s'installe chez certains. Dans ce contexte, les Associations de Patients atteints de COVID long ont désormais une place indispensable car elles permettent aux patients de garder un lien entre eux, de se tenir informés et d'être aiguillés vers les bons correspondants.

6 Hypothèses physiopathologiques de COVID long

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces symptômes prolongés ne sont pas encore bien établis, et il est possible qu'ils ne soient pas univoques. À ce jour, plusieurs hypothèses ont été soulevées qui figurent ci-dessous :

6.1 La persistance virale au niveau rhinopharyngé ou dans d'autres réservoirs.

Sur des séries encore faibles en termes de nombres de sujets, il a été montré que de l'ARN viral pouvait être retrouvé plusieurs mois après l'infection initiale au niveau du bulbe olfactif

[170], dans des tissus digestifs [171] ou d'autres tissus. En parallèle une autre étude a objectivé la présence de protéines spike plusieurs mois après l'infection dans certaines lignées de monocytes [172]. Cette persistance possible est d'ailleurs un fait établi de longue date avec d'autres coronavirus, notamment au niveau cérébral [173]. Elle pourrait être à l'origine d'une atteinte microvasculaire responsable d'une hypoxie fluctuante et chronique [174] ;

6.2 Une réponse dysimmunitaire.

Une stimulation immunitaire innée aberrante est associée au COVID long pendant les phases précoces et tardives de la maladie. Des études ont montré que certaines cytokines inflammatoires, notamment l'IL-6, le TNF- α et l'IL-1 β , sont élevées chez ces patients [175]. L'IFN- β et l'IFN- λ 1 restent élevés 8 mois après l'infection chez les patients souffrant de COVID long par rapport aux témoins récupérés. De plus, les combinaisons d'IFN- β , PTX3, IFN- γ , IFN- λ 2/3 et IL-6 étaient associées à ce syndrome avec une précision de 78,5 à 81,6 % [176].

Les réponses immunitaires adaptatives au SARS-CoV-2 ont été examinées chez les patients en COVID long par rapport aux personnes convalescentes non COVID long. Des études sur des personnes atteintes de COVID-19 confirmé avec ou sans signes COVID long n'ont trouvé aucune différence dans les niveaux d'anticorps anti-S au cours des 8 mois d'étude et aucune différence dans la valeur PCR initiale pour l'ARN viral [177]. D'autres études ont montré que les cellules effectrices mémoire (TEM) anti-N, -M et -S CD8 T et les cellules TEM qui réexpriment CD45RA (TEMRA) chez les patients COVID long étaient réduites par rapport à celles des personnes convalescentes, alors que les cellules auxiliaires folliculaires anti-N T (TFH) et les taux d'IgG anti-N étaient élevés dans la circulation sanguine [178]. Ces études suggèrent une persistance possible des antigènes viraux entraînant une stimulation immunitaire.

Les résultats émergents suggèrent que les vaccins COVID-19 peuvent avoir un effet sur les symptômes du COVID long chez un sous-ensemble d'individus. Une étude prospective cas-témoins utilisant des données autodéclarées a révélé que deux doses de vaccins avant l'infection par le SARS-CoV-2 (n = 906) réduisaient le risque de symptômes prolongés après 28 jours par rapport à des témoins appariés non vaccinés (n = 906) [179]. L'analyse des données existantes sur une cohorte de 1296 patients atteints de COVID long a émulé un essai apparié 1:1 (vacciné : non vacciné) pour déterminer l'effet de la vaccination chez les patients COVID long, et a constaté que la vaccination ~38 jours après l'infection réduisait significativement le risque de symptômes prolongés 120 jours après l'infection [180]. Même après l'infection, la vaccination au cours des 12 premières semaines a été associée à un risque réduit de développer un Long

Covid sur la base d'une analyse rétrospective des antécédents médicaux de 240 648 personnes infectées par le SARS-CoV-2 [181]. La manière exacte dont le vaccin prévient ou traite le COVID long n'est actuellement pas claire. Il est possible que les Ac anti-S et les lymphocytes T induits par les vaccins favorisent la clairance des antigènes résiduels ou des particules virales, éliminant ainsi la cause de l'inflammation chronique. Il est également possible que les cytokines induites par le vaccin agissent sur les lymphocytes auto-réactifs et arrêtent la production de cytokines pathogènes ou reprogramment les lymphocytes pathogènes. L'évaluation des réponses immunitaires des patients COVID long aux vaccins est nécessaire pour révéler le mécanisme sous-jacent de protection.

6.3 Une réponse inflammatoire locale inadaptée

Avec sécrétion de cytokines ou d'histamine à partir des mastocytes ou d'autres cellules immunitaires, et ce malgré l'absence de syndrome inflammatoire systémique [182];

6.4 Des facteurs génétiques, hormonaux et/ou auto-immuns pourraient être associés

Comme l'atteste la fréquence élevée de patients présentant des symptômes prolongés de sujets ayant un terrain atopique ou allergique, ou bien un terrain auto-immun personnel ou familial. [111]

6.5 L'hypothèse fonctionnelle

Semble peu convaincante, même si certains patients développent une grande anxiété, voire un syndrome dépressif majeur, devant le retentissement des symptômes couplé au manque d'explication et de réponse thérapeutique du corps médical (Figure 28). Cette anxiété risque alors d'entretenir les symptômes, créant ainsi un cercle vicieux.

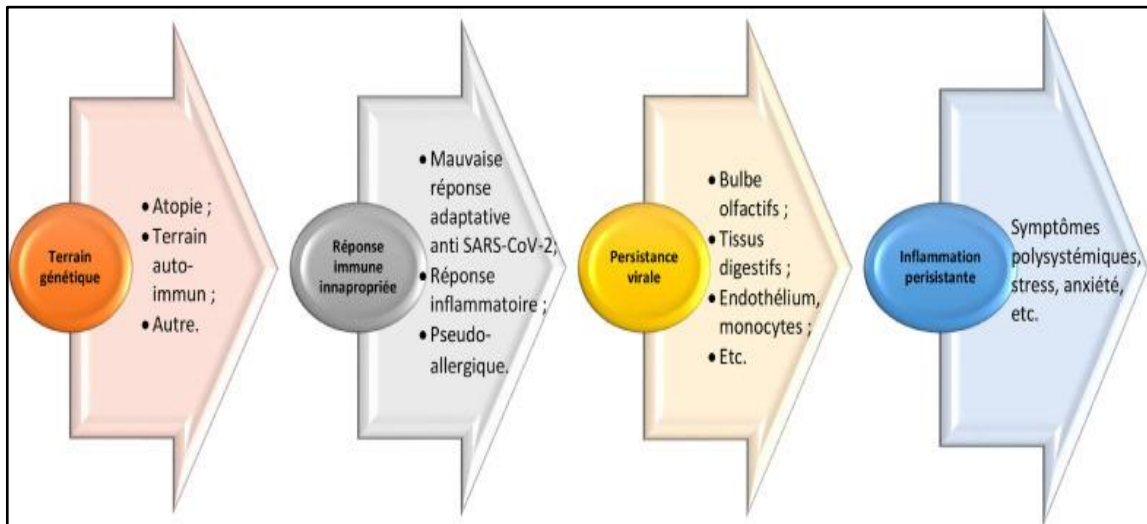


Figure 28. Hypothèses physiopathologiques sous-tendant la persistance de formes prolongées de la COVID-19 [107]

7 Prise en charge individuelle

Il n'existe à ce jour aucun traitement étiologique des formes prolongées de la COVID-19. La prise en charge individuelle repose sur une analyse rigoureuse des symptômes.

La première consultation est longue. L'écoute du patient avec empathie et sans jugement fait pleinement partie de la prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique. L'interrogatoire, l'analyse du parcours médical (examens complémentaires accumulés) et l'examen physique permettent d'orienter le diagnostic.

La prise en charge thérapeutique est avant tout multidisciplinaire. Elle repose sur quatre piliers repris par les recommandations de la HAS (Figure 29) [107].

➤ Le 1^{er} pilier comporte les traitements symptomatiques, qu'il s'agisse d'anti-inflammatoires (l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou AINS, ne sont pas contre-indiqués dans cette situation), d'antihistaminiques (anti H1 ou anti H2 souvent efficaces sur les symptômes digestifs et cutanés), de bêtabloquants en cas de POTS ;

➤ Le 2^{ème} pilier repose sur l'éducation du patient, qui doit apprendre à analyser ses symptômes ainsi que les facteurs déclenchants, et à les gérer de façon à éviter au maximum de se mettre en situation de provoquer les rechutes ;

➤ Le 3^{ème} pilier repose sur la rééducation dans différents domaines, qu'il s'agisse de la rééducation respiratoire en cas de syndrome d'hyperventilation, olfactive en cas de

troubles de l'odorat, neuropsychologique ou orthophonique en cas de troubles cognitifs ou du langage, ou encore d'une réadaptation globale par la reprise d'une activité physique adaptée quand le patient s'en sent capable. Tous ces aspects visent à resynchroniser un fonctionnement normal et/ou à permettre au cerveau de compenser un dysfonctionnement induit par les symptômes. La présence d'épisodes d'exacerbations des symptômes après effort doit être recherchée avant toute rééducation physique afin d'adapter la prise en charge au patient ;

➤ Le 4^{ème} pilier est la prise en charge psychologique. Si elle n'est pas toujours nécessaire, pour de nombreux patients ayant connu l'errance médicale exprimer la souffrance ressentie est important. Les anxiolytiques et les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la sérotonine de la noradrénaline (IRSN) sont souvent efficaces et pourraient avoir un effet bénéfique sur certains troubles neurologiques.

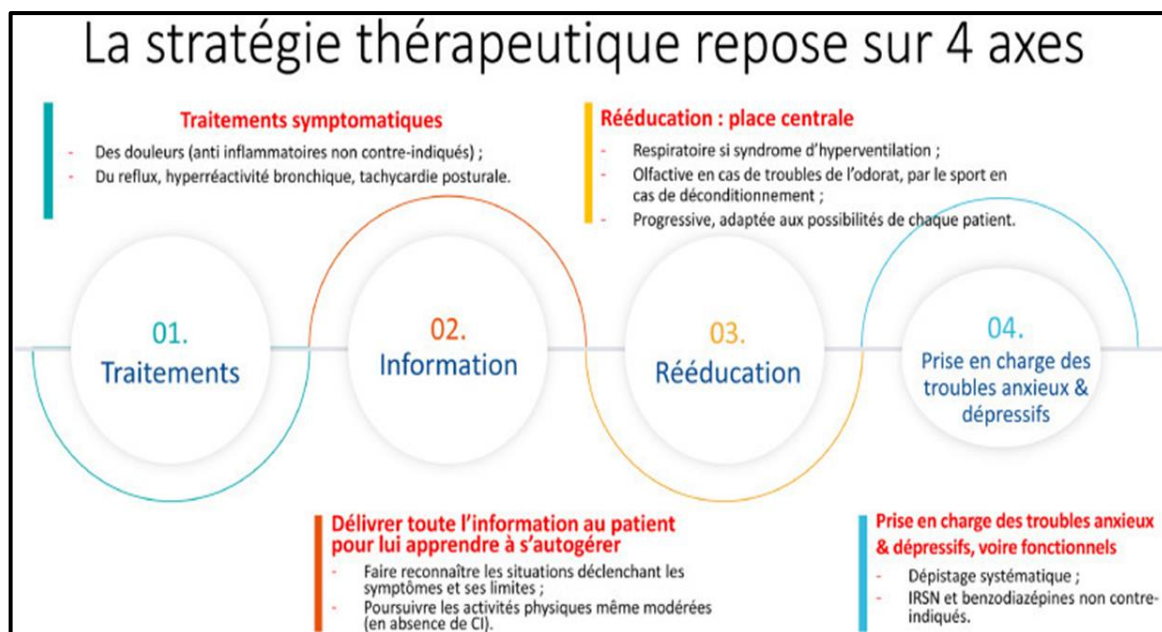


Figure 29. Stratégie de prise en charge des patients atteints de COVID long selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé en novembre 2021 [107].

Les indications de la vaccination contre la COVID-19 sont les mêmes que dans la population générale. Le principal bénéfice de la vaccination est de prévenir une réinfection. Les premières données disponibles montrent que certains patients peuvent faire une réactivation transitoire de leurs symptômes, tandis que chez d'autres une amélioration est observée à partir de J10-J15. De plus, au-delà de son bénéfice individuel, la vaccination a été associée à une diminution du risque de COVID long d'au moins à l'échelon collectif [183].

8 Organisation des soins

La quasi-totalité des patients relève d'une prise en charge ambulatoire où le médecin généraliste a une place centrale dans le premier recours et la coordination des soins [107].

La prise en charge étant par essence multidisciplinaire, le médecin et son patient doivent cependant pouvoir s'appuyer au niveau territorial sur un réseau de spécialistes (cardiologue, neurologue, psychiatre, pneumologue, kinésithérapeute, rééducateur, etc.) formés et désireux de s'impliquer dans la prise en charge de ces patients.

Pour les patients qui présentent des tableaux sévères (dysautonomie marquée, désadaptation à l'effort, myopathie ou atteinte neurologique persistante, anxiété ou dépression sévère), un accès doit être possible vers l'un des centres spécialisés repartis sur le territoire.

Des programmes d'activité physique adaptée (entraînement progressif à l'effort sur plusieurs semaines) ont fait preuve de leur efficacité et peuvent être organisés dans des structures déjà existantes de réhabilitation respiratoire ou cardiaque, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication.

Perspectives

La recherche n'en est encore qu'à son début, et de nombreux points restent à creuser :

- Mieux comprendre les profils des malades et de de la maladie, les clusters de symptômes et leur évolution à long terme ;
- Trouver la ou les causes des symptômes prolongés : la persistance virale est-elle la règle ou est-elle occasionnelle ? Dans quelles cellules le virus persiste-il et quelles perturbations engendre-t-il ? Quels biomarqueurs immunologiques, génétiques, inflammatoires ou histologiques caractérisent cette infection prolongée ?
- Évaluer les interventions (pharmacologiques, psychologiques, rééducation) ayant fait preuve de leur efficacité dans d'autres maladies similaires ;
- Identifier de nouvelles interventions thérapeutiques et préventives spécifiques de ces symptômes prolongés, et tester notamment les antiviraux qui seront prochainement disponibles ;
- Inclure dans la recherche les enfants et les populations difficiles à atteindre (âgés, handicapés, etc.) ;
- Inclure les patients et les associations de patients COVID long en tant que partenaires dans l'agenda de la recherche et dans la mise en place de structures de prise en charge.

CONCLUSION

Conclusion

Le syndrome post-COVID-19 n'est pas une entité homogène ou unique, et une grande variation dans les estimations de son incidence et de sa prévalence a été décrite. La fatigue chronique est le symptôme le plus fréquemment décrit et survient souvent en l'absence d'anomalies objectives de la fonction respiratoire ou de lésions pulmonaires fibrosantes.

Il existe des différences dans les populations étudiées, les méthodes de recrutement, les périodes d'évaluation et de suivi et la taille de l'échantillon, et l'absence d'un groupe témoin est notable dans de nombreuses études. La plupart des études se sont concentrées sur l'analyse de la prévalence des symptômes du syndrome post-COVID-19 plutôt que sur l'atteinte objective des organes.

La « récupération » post-COVID-19 ne peut pas être basée uniquement sur une PCR négative ou une sortie d'hôpital. Il existe une variation marquée dans la durée, la gravité et la fluctuation des symptômes, ce qui peut affecter la qualité de vie, l'état fonctionnel, la cognition et l'humeur des survivants, entraînant une invalidité grave.

Des études épidémiologiques sont nécessaires sur les facteurs déterminants et prédictifs du syndrome post-COVID-19, et pour identifier à la fois les groupes à risque et les catégories spécifiques qui différencient le syndrome de fatigue chronique, les séquelles multiviscérales ou le syndrome post-COVID-19.

Le rôle que jouent à la fois l'hôte et son système immunitaire et le virus lui-même dans la persistance des symptômes est un défi qui doit être clarifié. Les études futures devraient évaluer les biomarqueurs qui peuvent être utilisés dans la pratique clinique et des thérapies spécifiques.

La recherche au niveau de la population sur le syndrome post-COVID-19 est essentielle pour :

- Quantifier le fardeau de la maladie et ses séquelles ;
- Mesurer l'impact sur les systèmes de santé publique et la demande de soins, et la nécessité de redistribuer les ressources et mettre en place des unités de réadaptation spécifiques pour ces patients,
- Planifier et développer des essais cliniques appropriés.

Un autre défi est la quantité de désinformation et de théories erronées sur la pandémie, les vaccins et les efforts thérapeutiques qui circulent dans les médias sociaux, certaines malheureusement introduites par des scientifiques. Plus que jamais, des approches

interdisciplinaires et intégratives de la collaboration scientifique et de la lutte contre la désinformation sont nécessaires pour relever ces défis et d'autres qui nous attendent.

Références bibliographiques

Bibliographie

1. Helmy, Y.A., et al., *The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control*. J Clin Med, 2020. **9**(4).
2. Bonny, V., et al., [*COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease*]. Rev Med Interne, 2020. **41**(6): p. 375-389.
3. Zhu, N., et al., *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med, 2020. **382**(8): p. 727-733.
4. Jin, Y., et al., *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19*. Viruses, 2020. **12**(4).
5. Boopathi, S., A.B. Poma, and P. Kolandaivel, *Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment*. J Biomol Struct Dyn, 2021. **39**(9): p. 3409-3418.
6. Casalino, L., et al., *Beyond Shielding: The Roles of Glycans in the SARS-CoV-2 Spike Protein*. ACS Cent Sci, 2020. **6**(10): p. 1722-1734.
7. Lai, C.C., et al., *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges*. Int J Antimicrob Agents, 2020. **55**(3): p. 105924.
8. Ashour, H.M., et al., *Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks*. Pathogens, 2020. **9**(3).
9. France, W., *SARS-CoV-2. Environnement, Risques & Santé*, 2021. **20**(3): p. 330-333.
10. Chan, J.F., et al., *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. Emerg Microbes Infect, 2020. **9**(1): p. 221-236.
11. Wei, P.-F., *Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7)*. Chin Med J (Engl), 2020. **133**(9): p. 1087-1095.
12. van Doremalen, N., et al., *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1*. N Engl J Med, 2020. **382**(16): p. 1564-1567.
13. Priyadarshi, H. and R. Das, *Complexities in viral replication strategies as a potential explanation for prevalence of asymptomatic carriers in Covid-19 infections: analytical*

- observation on SARS-Cov2 genome characteristics*. Theory Biosci, 2021. **140**(3): p. 241-247.
14. Shragai, T., et al., *Epidemiologic, Immunologic, and Virus Characteristics in Patients With Paired Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Serology and Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Testing*. J Infect Dis, 2022. **225**(2): p. 229-237.
 15. OMS. *Suivi des variants du SARS-CoV-2*. 2022 3 mai 2022 [cited 2022; Available from: <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>].
 16. Hu, B., et al., *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19*. Nat Rev Microbiol, 2021. **19**(3): p. 141-154.
 17. Wu, F., et al., *A new coronavirus associated with human respiratory disease in China*. Nature, 2020. **579**(7798): p. 265-269.
 18. Lam, T.T., et al., *Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins*. Nature, 2020. **583**(7815): p. 282-285.
 19. Sallard, E., et al., *[Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies]*. Med Sci (Paris), 2020. **36**(8-9): p. 783-796.
 20. Qu, G., et al., *An Imperative Need for Research on the Role of Environmental Factors in Transmission of Novel Coronavirus (COVID-19)*. Environ Sci Technol, 2020. **54**(7): p. 3730-3732.
 21. Kampf, G., et al., *Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents*. J Hosp Infect, 2020. **104**(3): p. 246-251.
 22. Pan, Y., et al., *Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(4): p. 411-412.
 23. Wang, W., et al., *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens*. Jama, 2020. **323**(18): p. 1843-1844.
 24. Vural, T., et al., *Comparison of Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes of Asymptomatic and Symptomatic Pregnant Women with Coronavirus Disease-2019*. Medeni Med J, 2022. **37**(1): p. 44-53.
 25. Liu, X., et al., *Recommendations for breastfeeding during Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic*. Int Breastfeed J, 2022. **17**(1): p. 28.

26. Zhang, L., et al., *An Update on Animal Models for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Countermeasure Development*. *Front Microbiol*, 2021. **12**: p. 770935.
27. Birgand, G., S. Kerneis, and J.-C. Lucet, *Modes de transmission du SARS-CoV-2 : que sait-on actuellement ?* *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 2022. **1**(1): p. 2-12.
28. Davidson, A.M., J. Wysocki, and D. Battle, *Interaction of SARS-CoV-2 and Other Coronavirus With ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as Their Main Receptor: Therapeutic Implications*. *Hypertension*, 2020. **76**(5): p. 1339-1349.
29. Romano, M., et al., *A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping*. *Cells*, 2020. **9**(5).
30. Hoffmann, M., et al., *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. *Cell*, 2020. **181**(2): p. 271-280.e8.
31. Coutard, B., et al., *The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade*. *Antiviral Res*, 2020. **176**: p. 104742.
32. Wrapp, D., et al., *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. *Science*, 2020. **367**(6483): p. 1260-1263.
33. Wang, X., et al., *Retraction Note to: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion*. *Cell Mol Immunol*, 2020. **17**(8): p. 894.
34. Liang, H., et al., *Visualizing a Field of Research for the Coronavirus Replication in Humans with Knowledge Mapping: Evidence from Web of Science*. *Interdiscip Sci*, 2022. **14**(2): p. 471-484.
35. Ghosh, S., et al., *Semen Proteomics of COVID-19 Convalescent Men Reveals Disruption of Key Biological Pathways Relevant to Male Reproductive Function*. *ACS Omega*, 2022. **7**(10): p. 8601-8612.
36. Li, G., et al., *Coronavirus infections and immune responses*. *J Med Virol*, 2020. **92**(4): p. 424-432.

37. Ziegler, C.G.K., et al., *SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues*. Cell, 2020. **181**(5): p. 1016-1035.e19.
38. Siu, K.L., et al., *Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein is mediated through the first transmembrane domain*. Cell Mol Immunol, 2014. **11**(2): p. 141-9.
39. Blanco-Melo, D., et al., *Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19*. Cell, 2020. **181**(5): p. 1036-1045.e9.
40. Zhang, D., et al., *Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes*. J Leukoc Biol, 2021. **109**(1): p. 13-22.
41. Zheng, M., et al., *Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients*. Cell Mol Immunol, 2020. **17**(5): p. 533-535.
42. Henry, B.M., et al., *Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis*. Clin Chem Lab Med, 2020. **58**(7): p. 1021-1028.
43. McGonagle, D., et al., *The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease*. Autoimmun Rev, 2020. **19**(6): p. 102537.
44. Chen, J., et al., *Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation*. Aging Cell, 2020. **19**(7).
45. Risitano, A.M., et al., *Complement as a target in COVID-19?* Nat Rev Immunol, 2020. **20**(6): p. 343-344.
46. Ganji, A., et al., *Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients*. Blood Cells Mol Dis, 2020. **83**: p. 102437.
47. Zhou, Y., et al., *Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients*. Natl Sci Rev, 2020. **7**(6): p. 998-1002.
48. Qin, C., et al., *Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(15): p. 762-768.
49. Kadkhoda, K., *COVID-19: an Immunopathological View*. mSphere, 2020. **5**(2).

50. Li, H., et al., *SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses*. Lancet, 2020. **395**(10235): p. 1517-1520.
51. Li, X., et al., *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19*. J Pharm Anal, 2020. **10**(2): p. 102-108.
52. Dispinseri, S., et al., *Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 2670.
53. Zhao, J., et al., *Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(16): p. 2027-2034.
54. Tay, M.Z., et al., *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention*. Nat Rev Immunol, 2020. **20**(6): p. 363-374.
55. OWID. *Daily new confirmed COVID-19 cases & deaths per million people*. 2022; Available from: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>.
56. Dhouib, W., et al., *The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Syst Rev, 2021. **10**(1): p. 101.
57. Quesada, J.A., et al., *Incubation period of COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. Rev Clin Esp (Barc), 2021. **221**(2): p. 109-117.
58. Zhu, W., et al., *Effects of prolonged incubation period and centralized quarantine on the COVID-19 outbreak in Shijiazhuang, China: a modeling study*. BMC Med, 2021. **19**(1): p. 308.
59. Inserm. *Coronavirus et Covid-19. Du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère*. 2022 12/05/2022 [cited 2022; Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>].
60. Fontana, L.M., et al., *Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2021. **42**(6): p. 659-668.
61. Iida, S., T. Arashiro, and T. Suzuki, *Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a Histopathological and Immunological Perspective*. JMA J, 2021. **4**(3): p. 179-186.
62. Feng, G., et al., *COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies*. J Clin Transl Hepatol, 2020. **8**(1): p. 18-24.

63. Huang, P., et al., *Research progress in nervous system damage caused by SARS-CoV-2*. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2020. **45**(10): p. 1247-1254.
64. Mao, L., et al., *Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. JAMA Neurol, 2020. **77**(6): p. 683-690.
65. Kremer, S., et al., *Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study*. Neurology, 2020. **95**(13): p. e1868-e1882.
66. Ciechanowicz, P., et al., *Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 - review of literature and case reports*. Postepy Dermatol Alergol, 2021. **38**(6): p. 943-947.
67. Cheng, Y., et al., *Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19*. Kidney Int, 2020. **97**(5): p. 829-838.
68. Sánchez-Tena, M., et al., *Impact of COVID-19 at the Ocular Level: A Citation Network Study*. J Clin Med, 2021. **10**(7).
69. Serezhina, E.K. and A.G. Obrezan, *[Pathophysiological basis and diagnosis of the cardiovascular system damage caused by coronavirus infection]*. Kardiologija, 2022. **62**(3): p. 82-88.
70. Mishra, A.K., et al., *A review of cardiac manifestations and predictors of outcome in patients with COVID - 19*. Heart Lung, 2020. **49**(6): p. 848-852.
71. Khunti, K., et al., *COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes*. Diabetes Care, 2021. **44**(12): p. 2645-2655.
72. Tong, J.Y., et al., *The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2020. **163**(1): p. 3-11.
73. Mustafa, M.W.M., *Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases*. Am J Otolaryngol, 2020. **41**(3): p. 102483.
74. Salehi, S., et al., *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients*. AJR Am J Roentgenol, 2020. **215**(1): p. 87-93.
75. Kwee, R.M., H.J.A. Adams, and T.C. Kwee, *Diagnostic Performance of CO-RADS and the RSNA Classification System in Evaluating COVID-19 at Chest CT: A Meta-Analysis*. Radiol Cardiothorac Imaging, 2021. **3**(1): p. e200510.

76. De Smet, K., et al., *Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms*. *Radiology*, 2021. **298**(1): p. E30-e37.
77. Toori, K.U., M.A. Qureshi, and A. Chaudhry, *Lymphopenia: A useful predictor of COVID-19 disease severity and mortality*. *Pak J Med Sci*, 2021. **37**(7): p. 1984-1988.
78. Len, P., et al., *Meta-Analysis and Systematic Review of Coagulation Disbalances in COVID-19: 41 Studies and 17,601 Patients*. *Front Cardiovasc Med*, 2022. **9**: p. 794092.
79. Wang, L., et al., *CRP, SAA, LDH, and DD predict poor prognosis of coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis from 7739 patients*. *Scand J Clin Lab Invest*, 2021. **81**(8): p. 679-686.
80. Chen, T., et al., *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study*. *Bmj*, 2020. **368**: p. m1091.
81. Ok, F., et al., *Predictive values of blood urea nitrogen/creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of COVID-19 patients*. *J Med Virol*, 2021. **93**(2): p. 786-793.
82. SFM *Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect de COVID-19*. 2020.
83. Kevadiya, B.D., et al., *Diagnostics for SARS-CoV-2 infections*. *Nat Mater*, 2021. **20**(5): p. 593-605.
84. Park, W.B., et al., *Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea*. *J Korean Med Sci*, 2020. **35**(7): p. e84.
85. CDC. *Information for Laboratories about Coronavirus (COVID-19)*. 2021 Mar. 28, 2021 [cited 2022; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/>].
86. NIH, *Novel Coronavirus SARS-CoV-2*, in *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH*. 2020.
87. HAS *Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2*. 2020.
88. occitanie, A.r.d.s. *Les tests antigéniques*. 2021 16 novembre 2021; Available from: <https://www.occitanie.ars.sante.fr/les-tests-antigeniques-0>.
89. Lagousi, T., J. Routsias, and V. Spoulou, *Development of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Accurate and Prompt Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis Using the Rational Selection of Serological Biomarkers*. *Diagnostics (Basel)*, 2021. **11**(11).

90. Okba, N.M.A., et al., *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients*. Emerg Infect Dis, 2020. **26**(7): p. 1478-1488.
91. Edouard, S., et al., *Evaluating the serological status of COVID-19 patients using an indirect immunofluorescent assay, France*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021. **40**(2): p. 361-371.
92. Yamayoshi, S., et al., *Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19*. Viruses, 2020. **12**(12).
93. He, Z., et al., *Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study*. Lancet, 2021. **397**(10279): p. 1075-1084.
94. Ghafari, L., et al., *Predicting Severity of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia based upon Admission Clinical, Laboratory, and Imaging Findings*. Tanaffos, 2021. **20**(3): p. 232-239.
95. Götzinger, F., et al., *COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study*. Lancet Child Adolesc Health, 2020. **4**(9): p. 653-661.
96. Kabeerdoss, J., et al., *Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management*. Rheumatol Int, 2021. **41**(1): p. 19-32.
97. Mohamadi, M., et al., *Geriatric challenges in the new coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic: A systematic review*. Med J Islam Repub Iran, 2020. **34**: p. 123.
98. Hsu, A.L., et al., *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Disease Severity: Pregnant vs Nonpregnant Women at 82 Facilities*. Clin Infect Dis, 2022. **74**(3): p. 467-471.
99. Cosma, S., et al., *Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients*. Am J Obstet Gynecol, 2021. **224**(4): p. 391 e1-391 e7.
100. Ontario, S.p. *Ce que nous savons jusqu'à présent sur les symptômes persistants et le syndrome post-COVID-19 chez les adultes*. 2021.
101. VIDAL. *Les traitements contre la COVID-19*. 2022 04 février 2022; Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid->

[19/traitements.html#:~:text=L'association%20nirmatrelvir%20Fritonavir%20\(,%C3%A9volution%20vers%20une%20forme%20grave.](#)

102. Innovation, U.R.a. *How is coronavirus disease treated in hospital?* 2020 22 Mai 2020 [cited 2022; Available from: <https://coronavirusexplained.ukri.org/en/article/vdt0008/>.
103. Blondon, M. and H. Robert-Ebadi, [*COVID-19, anticoagulation and venous thromboembolism: what have we learned ?*]. *Rev Med Suisse*, 2021. **17**(762): p. 2140-2144.
104. Nisole, S., A. Saulnier, and A. Gatignol, [*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Should we target the virus, the cell or the disease?*]. *Virologie (Montrouge)*, 2020. **24**(3): p. 135-141.
105. Québec, I.n.d.s.p.d. *SRAS-CoV-2 : Mesures de prévention et contrôle des infections pour les milieux de soins de courte durée*. 2022.
106. MacKay, I.M., *The Swiss Cheese Respiratory Virus Defence*. 2021.
107. HAS. *Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge*. 2021 [cited 2022; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge#:~:text=R%C3%A9ponse%20rapide%20n%C2%B03,l'odorat%20et%20du%20go%C3%BBt.
108. Crook, H., et al., *Long covid-mechanisms, risk factors, and management*. *Bmj*, 2021. **374**: p. n1648.
109. Soriano, J.B., et al., *A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus*. *Lancet Infect Dis*, 2022. **22**(4): p. e102-e107.
110. Ghosn, J., et al., *Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort*. *Clin Microbiol Infect*, 2021. **27**(7): p. 1041.e1-1041.e4.
111. Salmon-Ceron, D., et al., *Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study*. *J Infect*, 2021. **82**(2): p. e1-e4.
112. Augustin, M., et al., *Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study*. *Lancet Reg Health Eur*, 2021. **6**: p. 100122.

113. Liu, W., et al., *Predictors of Nonseroconversion after SARS-CoV-2 Infection*. Emerg Infect Dis, 2021. **27**(9): p. 2454-2458.
114. Nafakhi, A., et al., *Association of ABO blood group with in-hospital adverse outcome and long term persistent symptoms of COVID-19 infection: A single-center longitudinal observational study*. Health Sci Rep, 2022. **5**(3): p. e656.
115. Nurek, M., et al., *Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study*. Br J Gen Pract, 2021. **71**(712): p. e815-e825.
116. Wostyn, P., *COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come?* Med Hypotheses, 2021. **146**: p. 110469.
117. Guedj, E., et al., *(18)F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. **48**(2): p. 592-595.
118. Morgul, E., et al., *COVID-19 pandemic and psychological fatigue in Turkey*. Int J Soc Psychiatry, 2021. **67**(2): p. 128-135.
119. Ferrandi, P.J., S.E. Alway, and J.S. Mohamed, *The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies*. J Appl Physiol (1985), 2020. **129**(4): p. 864-867.
120. Agergaard, J., et al., *Myopathic changes in patients with long-term fatigue after COVID-19*. Clin Neurophysiol, 2021. **132**(8): p. 1974-1981.
121. Staffolani, S., et al., *Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection*. Infez Med, 2022. **30**(1): p. 22-29.
122. Weingartner, A.L. and A. Stengel, *[Fatigue at Long COVID]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2021. **71**(12): p. 515-527.
123. Huang, C., et al., *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study*. Lancet, 2021. **397**(10270): p. 220-232.
124. Rifino, N., et al., *Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy*. J Neurol, 2021. **268**(7): p. 2331-2338.
125. Pandharipande, P.P., et al., *Long-term cognitive impairment after critical illness*. N Engl J Med, 2013. **369**(14): p. 1306-16.

126. Kempuraj, D., et al., *COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation*. *Neuroscientist*, 2020. **26**(5-6): p. 402-414.
127. Larsen, N.W., L.E. Stiles, and M.G. Miglis, *Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19*. *Auton Neurosci*, 2021. **235**: p. 102841.
128. Partinen, M., et al., *Sleep and circadian problems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: the International COVID-19 Sleep Study (ICOSS)*. *J Sleep Res*, 2021. **30**(1): p. e13206.
129. Lee, S.Y., et al., *Operation and Management of Seoul Metropolitan City Community Treatment Center for Mild Condition COVID-19 Patients*. *J Korean Med Sci*, 2020. **35**(40): p. e367.
130. Yachou, Y., et al., *Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients*. *Neurol Sci*, 2020. **41**(10): p. 2657-2669.
131. Romero-Sánchez, C.M., et al., *Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry*. *Neurology*, 2020. **95**(8): p. e1060-e1070.
132. Han, X., et al., *Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia*. *Radiology*, 2021. **299**(1): p. E177-e186.
133. Cui, S., et al., *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*. *J Thromb Haemost*, 2020. **18**(6): p. 1421-1424.
134. Andrejak, C., et al., *[Guide for management of patients with possible respiratory sequelae after a SARS-CoV-2 pneumonia. Support proposals developed by the French-speaking Respiratory Medicine Society. Version of 10 November 2020]*. *Rev Mal Respir*, 2021. **38**(1): p. 114-121.
135. Chadda, K.R., et al., *Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome- Is Dysautonomia to Be Blamed?* *Front Cardiovasc Med*, 2022. **9**: p. 860198.
136. Puntmann, V.O., et al., *Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. *JAMA Cardiol*, 2020. **5**(11): p. 1265-1273.
137. Carfi, A., R. Bernabei, and F. Landi, *Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19*. *Jama*, 2020. **324**(6): p. 603-605.

138. Rajpal, S., et al., *Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection*. JAMA Cardiol, 2021. **6**(1): p. 116-118.
139. Pérez-Bermejo, J.A., et al., *SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells predicts novel cytopathic features in hearts of COVID-19 patients*. bioRxiv, 2020.
140. Adeghate, E.A., N. Eid, and J. Singh, *Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review*. Heart Fail Rev, 2021. **26**(2): p. 363-369.
141. Siripanthong, B., et al., *Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management*. Heart Rhythm, 2020. **17**(9): p. 1463-1471.
142. Fernandez-de-Las-Penas, C., et al., *Myalgia as a symptom at hospital admission by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is associated with persistent musculoskeletal pain as long-term post-COVID sequelae: a case-control study*. Pain, 2021. **162**(12): p. 2832-2840.
143. Zeidler, H., *[Post-Corona-Virus-Disease-19 arthritis. Manifestation under the clinical picture of a reactive arthritis]*. Z Rheumatol, 2021. **80**(6): p. 555-558.
144. Noviello, D., et al., *Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study*. Neurogastroenterol Motil, 2022. **34**(2): p. e14187.
145. Dennis, A., et al., *Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study*. BMJ Open, 2021. **11**(3): p. e048391.
146. Yeoh, Y.K., et al., *Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19*. Gut, 2021. **70**(4): p. 698-706.
147. Diets, I. *FODMAP Food List*. 2022; Available from: <https://www.ibsdiets.org/fodmap-diet/fodmap-food-list/>.
148. Hura, N., et al., *Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations*. Int Forum Allergy Rhinol, 2020. **10**(9): p. 1065-1086.
149. Tohamy, D., et al., *Ocular Manifestations of Post-Acute COVID-19 Syndrome, Upper Egypt Early Report*. J Multidiscip Healthc, 2021. **14**: p. 1935-1944.

150. Brann, D.H., et al., *Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia*. Sci Adv, 2020. **6**(31).
151. Xu, H., et al., *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa*. Int J Oral Sci, 2020. **12**(1): p. 8.
152. Milanetti, E., et al., *In-Silico Evidence for a Two Receptor Based Strategy of SARS-CoV-2*. Front Mol Biosci, 2021. **8**: p. 690655.
153. Tammaro, A., F.R. Parisella, and G.A.R. Adebajo, *Cutaneous long COVID*. J Cosmet Dermatol, 2021. **20**(8): p. 2378-2379.
154. McGonagle, D., et al., *COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics*. Lancet Rheumatol, 2021. **3**(3): p. e224-e233.
155. Pei, G., et al., *Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia*. J Am Soc Nephrol, 2020. **31**(6): p. 1157-1165.
156. Schou, T.M., et al., *Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review*. Brain Behav Immun, 2021. **97**: p. 328-348.
157. Brooks, S.K., et al., *The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence*. Lancet, 2020. **395**(10227): p. 912-920.
158. Usher, K., N. Bhullar, and D. Jackson, *Life in the pandemic: Social isolation and mental health*. J Clin Nurs, 2020. **29**(15-16): p. 2756-2757.
159. Velayudhan, L., D. Aarsland, and C. Ballard, *Mental health of people living with dementia in care homes during COVID-19 pandemic*. Int Psychogeriatr, 2020. **32**(10): p. 1253-1254.
160. Manca, R., M. De Marco, and A. Venneri, *The Impact of COVID-19 Infection and Enforced Prolonged Social Isolation on Neuropsychiatric Symptoms in Older Adults With and Without Dementia: A Review*. Front Psychiatry, 2020. **11**: p. 585540.
161. Yang, J., et al., *Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis*. Int J Infect Dis, 2020. **94**: p. 91-95.
162. Costenaro, P., et al., *SARS-CoV-2 infection in people living with HIV: a systematic review*. Rev Med Virol, 2021. **31**(1): p. 1-12.

163. Tenforde, M.W., et al., *Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020. **69**(30): p. 993-998.
164. Kamal, M., et al., *Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations*. Int J Clin Pract, 2021. **75**(3): p. e13746.
165. Sudre, C.H., et al., *Attributes and predictors of long COVID*. Nat Med, 2021. **27**(4): p. 626-631.
166. Statistics, U.O.f.N. *Prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications*. 2020; Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/datasets/prevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>.
167. Moreno-Pérez, O., et al., *Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study*. J Infect, 2021. **82**(3): p. 378-383.
168. Davis, H.E., et al., *Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact*. EClinicalMedicine, 2021. **38**: p. 101019.
169. Tran, V.T., et al., *Development and Validation of the Long Coronavirus Disease (COVID) Symptom and Impact Tools: A Set of Patient-Reported Instruments Constructed From Patients' Lived Experience*. Clin Infect Dis, 2022. **74**(2): p. 278-287.
170. de Melo, G.D., et al., *COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters*. Sci Transl Med, 2021. **13**(596).
171. Cheung, C.C.L., et al., *Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19*. Gut, 2022. **71**(1): p. 226-229.
172. Patterson, B.K., et al., *Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 700782.
173. Montalvan, V., et al., *Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review*. Clin Neurol Neurosurg, 2020. **194**: p. 105921.

174. Wenzel, J., et al., *The SARS-CoV-2 main protease M(pro) causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells*. Nat Neurosci, 2021. **24**(11): p. 1522-1533.
175. Peluso, M.J., et al., *Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection*. J Infect Dis, 2021. **224**(11): p. 1839-1848.
176. Phetsouphanh, C., et al., *Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection*. Nat Immunol, 2022. **23**(2): p. 210-216.
177. Pereira, C., et al., *The Association Between Antibody Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Post-COVID-19 Syndrome in Healthcare Workers*. J Infect Dis, 2021. **223**(10): p. 1671-1676.
178. Visvabharathy, L., et al., *Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination*. medRxiv, 2021.
179. Antonelli, M., et al., *Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(1): p. 43-55.
180. Tran, V.-T., et al., *Impact of an interactive web tool on patients' intention to receive COVID-19 vaccination: a before-and-after impact study among patients with chronic conditions in France*. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2021. **21**(1): p. 228.
181. Simon, M.A., R.D. Luginbuhl, and R. Parker, *Reduced Incidence of Long-COVID Symptoms Related to Administration of COVID-19 Vaccines Both Before COVID-19 Diagnosis and Up to 12 Weeks After*. medRxiv, 2021: p. 2021.11.17.21263608.
182. Weinstock, L.B., et al., *Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID*. Int J Infect Dis, 2021. **112**: p. 217-226.
183. Agency, U.H.S. *The effectiveness of vaccination against long COVID*. 2022.