Médecine et Maladies Infectieuses Formation xxx (xxxx) xxx-xxx

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE GÉNÉRALE DE LA LITTÉRATURE AND MISE AU POINT PRATIQUE

Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long : formes cliniques et prise en charge

Long COVID : clinical forms and management

Q1 Dominique SALMON CERON[a,b,i,*], Benjamin DAVIDO[c], Roland TUBIANA[d,e], Françoise LINARD[a], Catherine TOURETTE TURGIS[f], Pauline OUSTRIC[g,h],
Q2 Alain SOBEL[a], Antoine CHERET[j,k]

[a] *Service de Maladies Infectieuses et d'Immunologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Hôtel Dieu, 1 Place du Parvis de Notre-Dame, 75004 Paris, France*
[b] *Université de Paris, Paris, France*
[c] *Services de Maladies Infectieuses, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Raymond Poincare, Université Paris Saclay, Garches, France*
[d] *Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris, France.*
[e] *INSERM, Sorbonne Université, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France*
[f] *Sorbonne-Université, Fondatrice de l'Université des patients, Paris, France*
[g] *Association ApresJ20 Covid Long, France.*
[h] *Appetite Control and Energy Balance Research Group, School of Psychology, University of Leeds, LeedsLS2 9JT, UK*
[i] *Professeur émérite d'Immunologie Clinique à Paris-Est-Créteil. Praticien libéral en Immunologie Clinique, Paris, France*
[j] *Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP),Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre, France*
[k] *Equipe Retrovirus, Infection et Latence, Institut Cochin - CNRS 8104 / INSERM U1016 / Université de Paris, Paris, France*

Available online xxx

* Auteur correspondant : Dominique SalmonCéron
E-mail address: dominique.salmon@aphp.fr (D.S. CERON).

https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2021.12.001
2772-7432/© 2021 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

Please cite this article in press as: D.S. CERON, B. DAVIDO, R. TUBIANA et al., Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long : formes cliniques et prise en charge, Médecine et Maladies Infectieuses Formation (2021), https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2021.12.001
© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

MOTS CLÉS
COVID long
symptômes
diagnostic
hypothèses
physiopathologiques
prise en charge

Résumé Au décours d'un épisode aigu de COVID-19 symptomatique, plus de 30 % des patients adultes ont encore des symptômes à 1-2 mois et 10 à 15 % à 6-8 mois. Il peut s'agir de symptômes persistants ou de nouveaux symptômes. Si les plus fréquents sont une fatigue sévère, une dyspnée et des signes neurocognitifs, de nombreux autres organes peuvent être atteints. Ces symptômes évoluent en général de façon fluctuante et sont souvent majorés par l'effort physique ou intellectuel. Avec le temps, ils évoluent de façon lente vers l'amélioration. L'absence de documentation virologique de l'épisode aïgu (la PCR n'ayant pu être faite et/ou la sérologie étant négative) n'exclut pas ce diagnostic. L'origine de ces symptômes n'est pas encore élucidée et certaines hypothèses sont en cours d'exploration, comme par exemple une persistance virale qui a été démontrée dans certains cas, une réponse inflammatoire notamment mastocytaire excessive, ou bien un défaut de l'immunité innée ou adaptative. Des facteurs génétiques et hormonaux sont possiblement associés. La prise en charge des patients doit être initiée dès le premier recours aux soins. Suite à une analyse approfondie des symptômes, des diagnostics seront portés et feront l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire où les traitements symptomatiques et la rééducation tiennent une place importante. Si le recours à l'hospitalisation est rare, ces formes prolongées, maintenant appelées « COVID long », vont avoir un impact sociétal majeur nécessitant la mise en place de politiques publiques adaptées.
© 2021 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

KEY WORDS
long COVID;
symptoms;
diagnostic;
pathophysiologic
hypotheses;
management

Abstract As a result of an acute symptomatic COVID-19 episode, more than 30% of adult patients still have symptoms at 1-2 months and 10-15% at 6-8 months. These may be persistent symptoms or new symptoms. If the most common are severe fatigue, dyspnea and neurocognitive signs, many other organs may be affected. These symptoms generally evolve in a fluctuating manner and are often aggravated by physical or intellectual effort. Over time they evolve slowly towards improvement. The lack of virological documentation (PCR could not be made at the initial episode and/or serology is negative) does not exclude this diagnosis. The origin of these symptoms is not yet clear: a viral persistence has been demonstrated in some cases, an inflammatory response including excessive mastocyte activation, a defect of innate or adaptive immunity are hypotheses being explored. Genetic and hormonal factors may be associated. Patient management must be initiated at the first point of care. Based on a thorough analysis of the symptoms, diagnoses will be made which leads to a multidisciplinary management where symptomatic treatments and rehabilitation are important. While hospitalization is rare, these protracted forms, now known as" long COVID", will have a major societal impact requiring the implementation of appropriate public policies.
© 2021 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Points forts

- Plus de 30-50 % patients adultes ont encore des symptômes ou voient réapparaitre de nouveaux symptômes à 1-2 mois et 10 à 15 % gardent encore des symptômes à 6-8 mois.
- Ces symptômes sont invalidants et divers avec au 1er plan une fatigue sévère, signes neurocognitifs et une dyspnée. Ils évoluent de façon fluctuante et sont souvent majorés par effort. Avec le temps ils évoluent de façon lente et fluctuante vers l'amélioration.
- L'absence de documentation virologique de l'épisode aigu (PCR n'ayant pu faite, sérologie négative) n'exclut pas ce statut.
- L'origine de ces symptômes n'est pas encore élucidée (persistance virale, réponse inflammatoire notamment mastocytaire excessive, défaut de l'immunité innée ou adaptative, facteurs génétiques et hormonaux.
- Le risque d'impact sociétal est majeur nécessitant la mise en place de politiques publiques adaptées.

Définition et épidémiologie

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.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

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 [1].

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 [1,2].

Pour parler de symptômes prolongés, les patients doivent avoir fait un 1e épisode de COVID-19 confirmé ou probable selon la définition adoptée par la communauté internationale et reprise par la HAS (Encadré 1) [3]. Il faut également éliminer une complication évolutive de la phase aigüe, un syndrome multi systémique post réanimation (PICS), une décompensation de comorbidités à l'occasion d'une COVID-19 et tout autre diagnostic différentiel.

Encadré 1 : Définition OMS des formes prolongées de la COVID-19 (2)

- ✓ Persistance ou résurgence de symptômes
- ✓ plus de 8 semaines après un épisode COVID-19 et durant en général plus de 3 mois
- ✓ Confirmé ou fortement probable (selon la définition HAS)
- ✓ Survenus en période épidémique
- ✓ Sans autre explication à la survenue de ces symptômes

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 [4,5]. Ces symptômes peuvent toucher des patients adultes ayant dû initialement être hospitalisés [6] pour la COVID-19, ou bien ayant été pris en charge en ambulatoire [4,5,7]. Les données concernant les enfants et les adolescents sont plus imprécises, mais des séries de cas sont décrites dans cette population [8] chez laquelle la COVID-19 peut prendre le masque d'une dépression ou d'une baisse du rendement scolaire. La possibilité de développer des symptômes prolongés chez les patients ayant présenté une forme aiguë asymptomatique de COVID-19 n'est pas établie.

Il est maintenant prouvé que ces symptômes prolongés sont liés à la COVID-19 elle-même et non pas à la période anxiogène de l'épidémie [9], plusieurs auteurs ayant objectivé un taux nettement plus élevé de symptômes prolongés chez ceux ayant déclaré la COVID-19 que chez ceux ne l'ayant pas déclaré et/ou gardant une sérologie négative [5].

Les facteurs associés à la survenue de symptômes commencent à être identifiés. À l'inverse des formes sévères, observées plus fréquemment chez l'homme et le sujet âgé, les symptômes prolongés touchent plus souvent la femme [7,9] et des sujets d'âge relativement jeune, autour de 45 ans [7]. 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 [10]. Certains patients ne développeraient d'ailleurs pas d'anticorps ou les auraient perdus au moment où ils présentent des symptômes prolongés [1,11].

D'autres observations interpellent, comme la prévalence élevée de sujets ayant un terrain atopique ou allergique [7], un terrain de maladie auto-immune personnelle ou familiale, ou bien des antécédents de syndrome de fatigue chronique après une précédente infection virale (voir encadré 2).

Encadré 2 : Facteurs associés aux formes prolongées de la COVID-19

- ✓ Sexe féminin [7,9]
- ✓ Nombre élevé de symptômes durant la phase aigüe [9]
- ✓ Taux bas d'anticorps anti-SARS COV-2 [9]
- ✓ Terrain atopique ou allergique [7]
- ✓ Terrain auto-immun personnel ou familial [7]
- ✓ Antécédent de syndrome de fatigue chronique post viral (non publié)
- ✓ Endométriose (non publié)

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.

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.

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

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 des autres symptômes décrits ci-dessous, mais aussi 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.

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.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

Symptômes neurologiques

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

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.). Une première évaluation consiste à recenser les observations du patient, faire un examen clinique complet et réaliser une échelle de MoCA (Montréal Cognitive Assessment). En cas d'anomalie sur l'échelle 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. Le TEP scanner peut montrer des zones profondes du cerveau en hypométabolisme, mais il n'a pas d'utilité pratique en routine. La prise en charge de ces troubles cognitifs peut relever d'une rééducation neuropsychologique ou orthophonique.

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. Leur topographie et la fréquente normalité de l'examen clinique comme de l'EMG éliminent une douleur neuropathique classique. 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 et peut relever d'une prise en charge en algologie.

Les manifestations neurovégétatives ou dysautonomiques 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 liées à des difficultés de synchronisation du muscle diaphragmatique, des troubles sphinctériens urinaires ou anaux, ou encore par des malaises lipothymiques avec hypotension et/ou sensations d'instabilité [12]. Ces symptômes peuvent parfois accompagner les émotions fortes mais aussi survenir de façon brutale y compris la nuit, réveillant le patient.

Il convient de vérifier l'absence d'anomalie objective du système nerveux autonome, comme par exemple une hypotension orthostatique à pouls invariant, ainsi que l'absence de iatrogénie (bêtabloquants, hypotenseurs, anticholinergiques, etc.). En cas de signes sévères, une exploration plus poussée du système nerveux autonome peut être réalisée en service spécialisé en vue notamment d'évaluer l'indication d'un recours à certains médicaments spécifiques (bétabloquant, milodrine, etc.).

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.

Symptômes cardiothoraciques

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

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 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). 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 $\leq$ 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. Les embolies sont souvent distales et mieux objectivées par une scintigraphie pulmonaire que par un angioscanner pulmonaire.

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

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.

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 exclut un trouble du rythme, une péricardite ou une myocardite. La prise en charge peut s'aider d'une prescription de petite dose de bétabloquants, d'ivabradine ou de séances de cohérence cardiaque.

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. Les principales étiologies à évoquer dans un contexte de symptômes prolongés de la COVID-19 figurent dans le u 1. 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

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

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, bétabloquants et IEC ou ARA2 à visée antifibrosante à faible dose pour la myocardite). Tableau 1

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 aigüe, les anti-inflammatoires sont parfois efficaces.

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 met 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, voire à la pose de TENS, est parfois nécessaire.

Symptômes digestifs

Un certain nombre de patients présentent des troubles digestifs. Ces derniers sont variés : douleurs digestives hautes, úsophagiennes ou épigastriques liées à une gastrite, une úsophagite, 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.

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.

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).

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 une hyposmie, des parosmies (distorsion de la perception), des fluctuations de l'odorat, ou parfois des hyperosmies désagréables. Ces symptômes olfactifs sont souvent associés à une gêne nasale (sensation de frétillement 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 OSTMR), associée à des lavages au sérum physiologique, s'avère le plus souvent efficace, l'amélioration étant toutefois lente à obtenir.

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.).

Tableau 1 Principales étiologies à évoquer devant des douleurs thoraciques et une dyspnée chez un paient ayant des symptômes prolongés après une COVID-19.

Douleurs thoraciques	Dyspnée
Douleurs pariétales +++ : - Chondro-costale ; - Contractures des muscles inspiratoires ; - Contractures du diaphragme. **Digestives hautes (gastrites et úsophagites)** **Douleurs cardiologiques :** - Péricardite ; - Myocardite. **Éliminer embolie pulmonaire, douleur pleuro pulmonaire, syndrome coronarien aigu**	**Syndromes d'hyperventilation :** - Micro embolies pulmonaires ; - Asthme/hyperréactivité bronchique ; - BPCO ; - Déconditionnement ; - Pathologie pulmonaire résiduelle liée à la COVID-19.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

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.

Des alopécies sont fréquentes, de même que des desquamations des paumes des mains ou des plantes des pieds (Figure 1), qui rappellent les observations faites dans la maladie de Kawasaki. Certains symptômes sont évocateurs d'une atteinte vasculaire : douleurs le long des vaisseaux, trajet inflammatoire le long des axes vasculaires, dilations ou rétractions veineuses, hématomes spontanés, hématomes superficiels.

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.

Figure 1 Desquamations des plantes des pieds au cours de la phase prolongée de COVID-19.

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.

Une étude française menée en population générale dans la cohorte CONSTANSES sur plus de 26 800 personnes a abouti à la conclusion que de nombreux sujets qui pensaient avoir eu la COVID-19 et avoir développé des symptômes prolongés avaient en réalité une sérologie négative [13]. Les auteurs en ont conclu qu'une partie de ces sujets pouvait avoir d'autres causes à leur symptômes et troubles fonctionnels que la COVID-19, et pouvait bénéficier d'une remédiation positive.

Autres symptômes

De multiples autres symptômes sont rapportés mais encore peu explorés : troubles des règles, troubles endocriniens (notamment thyroïdites), prise de poids, atteintes des nerfs crâniens, etc.

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.

Le suivi à un an d'une COVID-19 survenue entre février et juillet 2020 d'une cohorte de 184 patients ayant consulté à l'hôpital pour des symptômes prolongés montre que si une minorité, 5 % environ, seulement a retrouvé son état antérieur à l'infection, 80 % se sont améliorés [14]. Certains symptômes tels que la fièvre, la toux ou les douleurs digestives semblent disparaître plus vite que d'autres, tandis que les troubles neurocognitifs tendent à persister plus longtemps.

Les facteurs qui influent sur le pronostic à long terme ne sont pas encore identifiés.

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.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'importance de cet impact [14,15,16]. 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 [5]. 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.) [16].

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 [14].

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 créé 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, avec un risque d'attitudes suicidaires voire de passage à l'acte. 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.

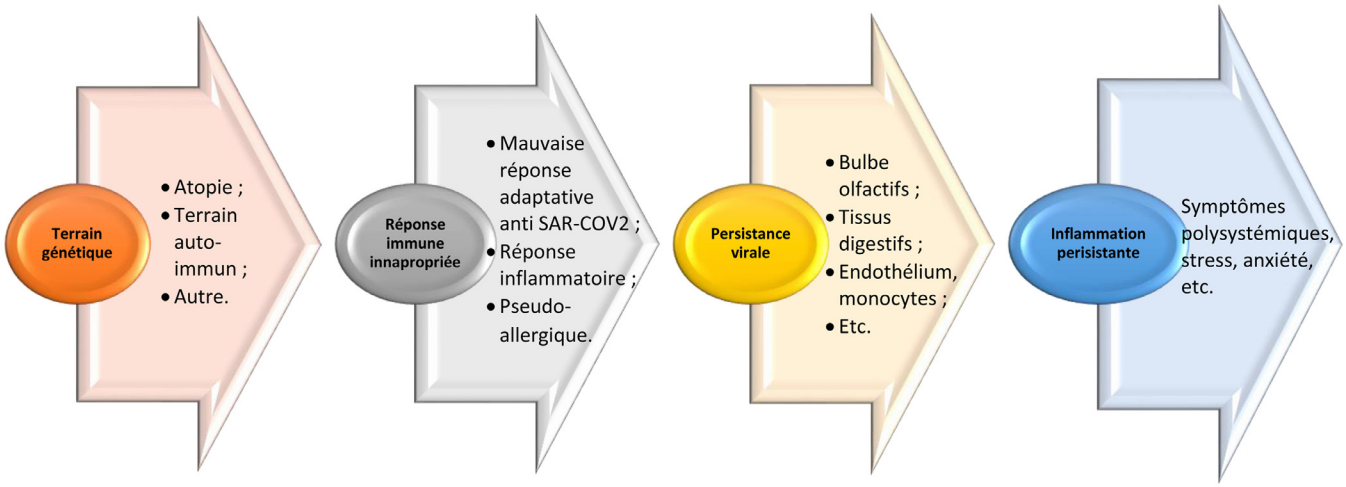
Hypothèses physiopathologiques

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 (Figure 2) :

- La persistance viraleau niveau rhinopharyngé oudans 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 [17], dans des tissus digestifs [18] ou d'autres tissus. En parallèle une autre étude a objectivé la présence de protéines Spikeplusieurs mois après l'infectiondans certaines lignées de monocytes[19]. Cette persistance possible est d'ailleurs un fait établi de longue date avec d'autres coronavirus, notamment au niveau cérébral [20]. Elle pourrait être à l'origine d'une atteinte microvasculaire responsable d'une hypoxie fluctuante et chronique [21] ;

- Une réponse dysimmunitaire. Certains sujets atteints de symptômes prolongéssemblent ne pas être capables de développer une réponse CD4+ spécifique du virus, en particulier contre de la protéine Spike.Par conséquent ils ne développent pas non plus de réponse en anticorps neutralisants[22] ;
- Une réponse inflammatoire locale inadaptée, avec sécrétionde cytokines ou d'histamineà partir des mastocytes [23] ou d'autres cellules immunitaires,et ce malgré l'absence de syndrome inflammatoire systémique ;
- 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 [7] ;
- 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



2 Hypothèses physiopathologiques sous tendant la persistance de formes prolongées de la COVID-19.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

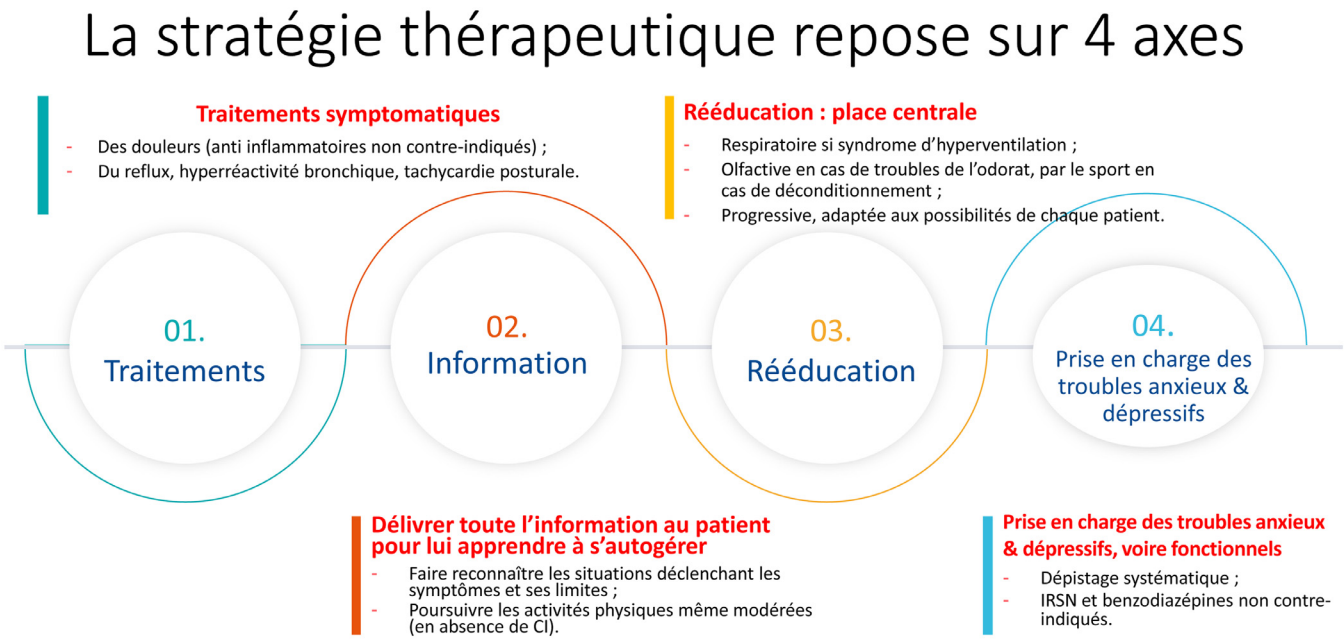


Figure 3 Prise en charge des patients atteints de COVID long.
Source : HAS.

d'explication et de réponse thérapeutique du corps médical. Cette anxiété risque alors d'entretenir les symptômes, créant ainsi un cercle vicieux.

Prise en charge individuelle et organisation des soins

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 en février 2021 et résumés dans la figure 3 [1].

- Le 1e 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 bétabloquants ou d'ivabradine en cas de POTS ;
- Le 2e pilier est**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 3e pilier est 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 4e pilier est **la prise en charge psychologique.**Si elle n'est pas toujours nécessaire, pour de nombreux patients ayant connue 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 (ISNR)sont souvent efficaces et pourraient avoir un effet bénéfique sur certains troubles neurologiques.

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 [24]. De plus, au-delà de son bénéfice individuel, la vaccination a été associée à une diminution du risque de COVID long d'au moins un facteur 2 à l'échelon collectif [25].

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.

La prise en charge étant par essence multidisciplinaire, le médecin et son patient doivent cependant pouvoir

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

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 partenairesdans l'agenda de la recherche et dansla mise en place de structures de prise encharge.

Références en exergue

1. Office National for Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK : 2 September 2021. Published 2 September 2021. Contact : Daniel Ayoubkhani, Piotr Pawelek, and Matt Bosworth.https : //www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19 infectionintheuk/4november2021 (consulté le).

Pour déterminer la prévalence des symptômes persistants après un épisode de COVID-19, l'office national des statistiques a recontacté plus de 20 000 personnes ayant eu un test positif. Environ 13 % avaient encore des symptômes à quatre mois.

1. Salmon Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E et al. ; APHP COVID-19 research collaboration. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19 : A cross-sectional study. J Infect. 2021 Feb ; 82(2) : e1-e4.

Cet article décrit le profil des patients (majorité de femmes, âge jeune, terrain atopique), les types de symptômes observés à la fois persistants et résurgents (les plus fréquents étant la fatigue, les troubles neurocognitifs et la dyspnée), ainsi que le profil biologique des patients atteints de formes prolongées.

1. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalized patients with COVID-19 : a longitudinal prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2021 Jul ; 6 : 10012. doi : 10.1016/j.lanepe.2021.100122.

Grâce au suivi d'une cohorte de plus de 1000 sujets atteints de COVID-19, cet article identifie trois facteurs significativement associés à la survenue de formes prolongées de la COVID-19 : le sexe féminin, le nombre de symptômes initiaux et le fait d'avoir un taux d'AC anti SARS-CoV-2 bas.

1 De Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F 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 Jun 2 ; 13(596) : 8396.

Cet article objective, chez cinq patients COVID long, la persistance d'ARN du SARS-COV-2 au niveau des fentes olfactives après plus de six mois d'évolution des symptômes. Ces patients avaient tous une PCR rhinopharyngée négative au moment du prélèvement, et deux d'entre d'eux n'avaient jamais séroconverti pour le SARS-COV-2.

1. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. Int J Infect Dis. 2021 Sep 23 ; 112 : 217-226. doi : 10.1016/j.ijid.2021.09.043.

Cet article décrit le syndrome d'activation mastocytaire secondaire (SAMA) et objective une similitude frappante entre certains symptômes du SAMA et ceux observés au cours des formes prolongées de la COVID-19.

Références

[1] HAS. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19: Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Mise en ligne le 10 février 2021. Réactualisation le 19 novembre 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

symptomes_prolonges_a_la_suite_d_une_covid_19_de_l_adulte_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf (consulté le).

[2] OMS. WHO definition of post acute covid syndrome. Octobre 2021. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf (consulté le).

[3] OMS. COVID-19 Case definition Updated in Public health surveillance for COVID-19, 16 December 2020 COVID-19: Surveillance, case investigation and epidemiological protocols. https://apps.who.int/iris/handle/10665/337834 (consulté le).

[4] Office National for Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 2 September 2021. Published 2 September 2021. Contact: Daniel Ayoubkhani, Piotr Pawelek, and Matt Bosworth. https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/4november2021 (consulté le).

[5] Haverall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. JAMA 2021 May 18;325(19):2015–6. doi: 10.1001/jama.2021.5612.

[6] Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Mentré F, Bachelet D, et al. French COVID cohort study and investigators groups. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. Clin Microbiol Infect 2021 Jul;27(7):1041. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.012.

[7] APHP COVID-19 research collaboration, Salmon Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E, et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. J Infect 2021 Feb;82(2):e1–4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.002.

[8] Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, van Houten MA, van der Sande LJTM, Langereis EJ, et al. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? Pediatr Pulmonol 2021 Aug;56(8):2495–502. doi: 10.1002/ppul.25521.

[9] Santé Publique France. Comment évolue la santé mentale des Français pendant l'épidémie de Covid-19 ? Résultats de la vague 27 de l'enquête CoviPrev (31 août - 7 septembre 2021). https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/comment-evolue-la-sante-mentale-des-francais-pendant-l-epidemie-de-covid-19-resultats-de-la-vague-27-de-l-enquete-coviprev (consulté le).

[10] Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalized patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur 2021 Jul;6:10012. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.

[11] Lui W, Russell RM, Bibollet-Ruche F, Skelly AN, Sherrill-Mix S, Freeman DA, et al. Predictors of nonseroconversion after SARS-CoV-2 infection. Emerging Infectious Diseases September 2021;27(9). doi: 10.3201/eid2709.211042.

[12] Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: autonomic complications of COVID-19. Auton Neurosci 2021;235:102881. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102841.

[13] Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, et al. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. JAMA Intern Med 2021 Nov 8. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6454.

[14] Slama D, Dumesges N, Pichard P, Leport C, Le Baut V, Etienne N, et al. One-year follow-up of Covid Long-haulers: A Longitudinal Study Among Non hospitalized Patients. ECCMID 2021.

[15] Davies HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinical Medicine 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.

[16] Tran VT, Riveros C, Clepier B, Desvarieux M, Collet C, et al. Development and validation of the long covid symptom and impact tools, a set of patient-reported instruments constructed from patients' lived experience. Clin Infect Dis 2021 Apr 29:ciab352. doi: 10.1093/cid/ciab352.

[17] De Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, 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 Jun 2;13(596):8396. doi: 10.1126/scitranslmed.abf8396.

[18] Cheung CCL, Goh D, Lim X, Tien TZ, Lim JCT, Lee JN, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. Gut 2021 Jun 2 gutjnl-2021-324280. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280.

[19] Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, Francisco EB, Long E, Pise A. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. Front Immunol 2021 Jun 28;12:700782. doi: 10.3389/fimmu.2021.700782.

[20] Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Clin Neurol Neurosurg 2020 Jul;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.

[21] Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H, Schuster R, Zille M, Müller K, et al. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. Nat Neurosci 2021 Nov;24(11):1522–33. doi: 10.1038/s41593-021-00926-1.

[22] Scherlinger M, Felten R, Gallais F, Nazon C, Chatelus E, Pijnenburg L, et al. Refining "Long-COVID" by a Prospective Multimodal Evaluation of Patients with Long-Term Symptoms Attributed to SARS-CoV-2 Infection. Infect Dis Ther 2021 Sep;10(3):1747–63. doi: 10.1007/s40121-021-00484-w.

[23] Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. Int J Infect Dis 2021 Sep 23;112:217–26. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.043.

[24] Ben Azaziez M, Slama D, Goehringer F, Robineau O, Salmon D. Short-term impact of COVID-19 vaccine on COVID long-haulers. ECCMID 2021.

[25] Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S. 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 2021 Sep 1 S1473-3099(21)00460-6. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/01/2022 par tourette-turgis catherine (1157572). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.