

Post-Covid: nouveautés 2022 et prochaines étapes

Dre MAYSSAM NEHME^a, AURÉLIE DUCROT^b, Pr DOMINIQUE SALMON^c et Pr IDRIS GUESSOUS^{a,d}

Rev Med Suisse 2023; 19: 160-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.812.160

Le post-Covid est défini par des symptômes persistant à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2, après avoir exclu d'autres causes. La prévalence du post-Covid est estimée à 30% dans la population générale après une infection. Les facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin, le nombre de symptômes dans la phase aiguë et les comorbidités. La vaccination et le variant Omicron sont associés avec une prévalence diminuée. La physiopathologie est encore à l'étude, pouvant s'agir d'un dérèglement immunitaire, d'une persistance virale, d'une dysfonction endothéliale ou de microthromboses et de leurs conséquences. La prise en charge actuelle consiste à aménager le quotidien et cibler les symptômes pour réduire leurs sévérité, fréquence et impact. Des essais cliniques sont en cours pour offrir des traitements potentiels aux personnes atteintes.

Post-Covid: 2022 updates and next steps.

Post-Covid is defined by persistent symptoms following a SARS-CoV-2 infection, after excluding other causes. The prevalence of post-Covid is estimated at around 30% in the general population after an infection. Some of the risk factors include female sex, the number of symptoms in the acute phase, and comorbidities. Vaccination and Omicron infection are associated with a lower prevalence. The pathophysiology of post-Covid is not known to date, with hypotheses including immune dysregulation, viral persistence, endothelial dysfunction, microthrombosis and their consequences. Current management is defined by an adaptation of daily activities, and a symptom-based approach reducing their severity, frequency and impact. Clinical trials are underway to offer potential treatments for those affected.

INTRODUCTION

Le post-Covid est un syndrome qui se développe suite à une infection par le SARS-CoV-2 et qui se manifeste par différents symptômes pouvant persister plusieurs mois.¹⁻⁴ Selon les études de prévalence, 10 à 30% des personnes infectées par le virus développent un syndrome post-Covid (ou Covid long),

indépendamment de la sévérité de la phase aiguë de l'infection.^{1,5,6} L'OMS a défini le post-Covid comme une persistance des symptômes (souvent fatigue, dyspnée et troubles cognitifs) après une infection confirmée ou suspectée par le SARS-CoV-2.⁴ Les symptômes par définition persistent au-delà de 3 mois et ne peuvent pas être expliqués par un autre diagnostic.⁴

Par ailleurs, en plus d'une atteinte à la santé des individus, le post-Covid a également des répercussions importantes sur la qualité de vie des patient-e-s sur le plan social, personnel ou professionnel.^{1,7}

Depuis la découverte de ce syndrome, de nombreuses recherches et études cliniques ont été menées pour caractériser les symptômes associés au post-Covid, ainsi que la prévalence des symptômes et leur évolution. Les études cherchent également à comprendre la physiopathologie de la maladie⁸ afin d'offrir des pistes thérapeutiques⁹ permettant de soulager les patient-e-s, et de leur offrir une meilleure qualité de vie. Cet article a pour objectif de présenter les nouveautés des symptômes post-Covid, des hypothèses pathophysiologiques, des prises en charge et des essais cliniques en cours.

PRÉVALENCE

Les patient-e-s atteint-e-s de post-Covid souffrent d'une grande variété de symptômes, d'origine physique et psychique, avec un retentissement sur leur quotidien. Depuis le début de la pandémie, ces symptômes ont été recensés et ont fait l'objet de nombreuses méta-analyses. La mise à jour de la prévalence des différents symptômes associés au post-Covid est présentée dans le **tableau 1**.

À noter qu'il existe une grande variabilité de la prévalence de ces symptômes. Cela peut être expliqué par l'hétérogénéité des populations sources des études et des méta-analyses qui peuvent décrire des personnes testées pour l'infection aiguë,¹ des personnes avec sérologie¹⁰ ou des infections autorapportées.¹¹ De même, les populations sources peuvent être des personnes hospitalisées¹² ou non hospitalisées,² avec une distribution de sexe, d'âge et de comorbidités variables entre les études. La définition large et exhaustive du post-Covid, comme définie par l'OMS⁴ conduit à inclure tout nouveau symptôme après une infection au SARS-CoV-2 en excluant les autres causes. Cela peut inclure la perte de goût ou d'odorat tout comme l'essoufflement, la fatigue, la douleur et les troubles cognitifs. Le spectre de la symptomatologie contribue à l'hétérogénéité entre les études selon les symptômes étudiés et rapportés, leur définition et leur degré de sévérité.

^aService et Centre de médecine de premier recours, Département de médecine de premier recours, Hôpitaux universitaires de Genève, Faculté de médecine de Genève, 1211 Genève 14, ^bService de médecine de premier recours, Département de médecine de premier recours, Hôpitaux universitaires de Genève, Faculté de médecine de Genève, 1211 Genève 14, ^cDirection des relations internationales, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Institut Fournier, Faculté de médecine, Université Paris Cité, 75006 Paris, France, ^dMembre du Comité de direction de la Société suisse de médecine interne générale mayssam.nehme@hcuge.ch | aurelie.ducrot@etu.unige.ch | dominique.salmon@aphp.fr idris.guessous@hcuge.ch

TABLEAU 1 Prévalence des symptômes post-Covid après l'infection aiguë

Au moins un symptôme est défini par la présence d'un ou plusieurs des symptômes listés.

Symptômes	3 mois ⁷⁰	3-6 mois ⁵	> 12 mois ⁶	> 12 mois (CoviCare) ¹
	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)
Au moins un symptôme	49 (40-59)	-	-	33 (31-35)
Fatigue	23 (17-30)	32 (22-44)	28 (18-39)	16 (14-17)
Difficulté de concentration	9 (5-15)	22 (15-31)	18 (2-35)	7 (6-9)
Céphalées	5 (3-7)	12 (5-20)	7 (5-9)	9 (8-11)
Perte ou modification d'odorat	7 (5-11)	9 (4-17)	6 (4-8)	10 (8-11)
Perte ou modification de goût	8 (4-13)	8 (3-15)	4 (3-6)	10 (7-12)
Perte d'appétit	4 (2-9)	-	-	-
Dyspnée	13 (11-15)	25 (17-34)	18 (13-24)	8 (6-11)
Myalgies	6 (4-9)	12 (4-22)	8 (5-11)	7 (6-8)
Arthralgies	10 (4-22)	14 (4-27)	10 (5-15)	2 (2-3)
Troubles du sommeil	11 (5-23)	24 (8-44)	12 (7-17)	8 (5-12)
Vertiges	5 (2-9)	0 (0-0)	4 (2-5)	6 (4-8)
Paresthésies	0 (0-0)	-	-	5 (3-7)
Douleur thoracique	5 (4-7)	11 (6-16)	5 (3-7)	6 (2-9)
Palpitations	6 (3-11)	14 (5-25)	5 (3-7)	3 (1-6)
Symptômes digestifs	3 (1-5)	10 (2-21)	0 (0-0)	4 (3-4)
Mal de gorge	3 (2-5)	0 (0-0)	2 (1-3)	-
Toux	7 (5-9)	15 (10-21)	5 (4-7)	6 (3-9)
Perte de cheveux	7 (2-24)	9 (2-20)	7 (2-11)	-
Éruption cutanée	0 (0-0)	-	3 (2-4)	-
Fièvre	2 (1-4)	-	-	-

ASSOCIATIONS

À ce jour, les facteurs de risque associés avec le post-Covid sont le sexe féminin,^{13,14} le nombre de symptômes dans la phase aiguë,¹⁵ ainsi que plusieurs comorbidités dont: l'obésité,¹⁶ l'asthme,¹⁷ l'hypertension,¹⁸ le diabète¹⁹ et les dyslipidémies.¹⁶ Certaines études ont montré une association avec l'âge avancé,^{20,21} certaines ont montré une association avec la tranche d'âge entre 40-60 ans²² et d'autres ont démontré l'absence d'association avec l'âge.²³ Cela dit, toute personne peut développer un post-Covid indépendamment du sexe, de l'âge ou de la sévérité de la maladie.²⁴ La vaccination^{25,26} et l'infection par les variants Omicron^{11,27,28} sont associées avec une prévalence diminuée des symptômes post-Covid.

PHYSIOPATHOLOGIE

La diversité des symptômes associés au post-Covid ainsi que le nombre d'organes et de systèmes impliqués dans la maladie illustrent la complexité de sa physiopathologie. De nombreuses recherches sont en cours pour élucider l'étiologie du post-Covid dans l'espoir de proposer des traitements curatifs aux patient-e-s. Actuellement, le développement d'un post-

Covid impliquerait des mécanismes de dérégulation du système immunitaire,^{8,29-31} de dysfonction endothéliale et de formation de microthromboses^{8,32,33} ou de persistance virale occulte^{8,33} (figure 1). Cela pourrait mener, entre autres, à une potentielle dérégulation du système nerveux autonome³⁴⁻³⁶ à l'origine de plusieurs des symptômes persistants.

Inflammation et immunité innée et adaptative

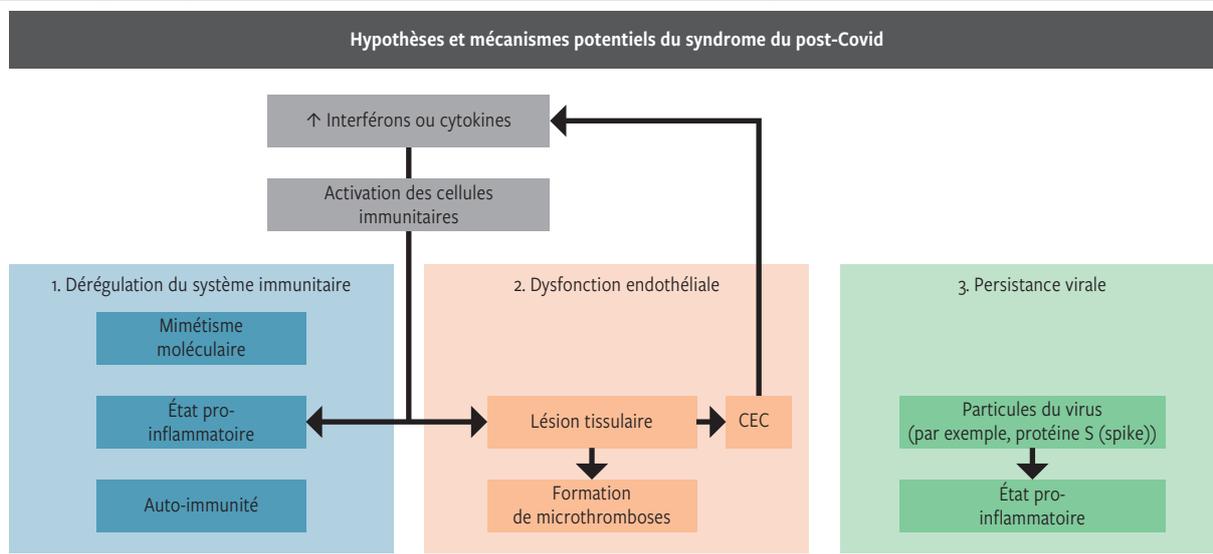
Une activation potentielle des cellules de l'immunité innée (monocytes, leucocytes polymorphonucléaires, mastocytes),^{30,37-40} et adaptative (lymphocytes CD4, CD8 et dérégulation des lymphocytes B) pourrait être à l'origine des symptômes post-Covid.³¹ Des protéines du SARS-CoV-2 auraient des épitopes similaires à ceux de certaines cellules, entraînant la production d'autoanticorps qui favoriseraient un état inflammatoire, et ce même après l'éradication du virus.²⁹ La persistance de particules virales discutée ci-dessous pourrait également entraîner un état d'inflammation et une dérégulation immunitaire.³⁷

La dérégulation immunitaire pourrait se manifester en une augmentation du taux d'interférons (INF-1) et de cytokines pro-inflammatoires, de type interleukines (IL-6) et TNF α .

FIG 1 Physiopathologie du post-Covid: hypothèses sous-jacentes et mécanismes potentiels

Le syndrome post-Covid peut être dû à une dérégulation du système immunitaire, une dysfonction endothéliale et la formation de microcaillots, ou une persistance virale. Ces hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives et ont chacune certaines évidences dans la littérature, sans confirmation d'aucune des hypothèses comme principal mécanisme du post-Covid à l'heure actuelle.

CEC: cellules épithéliales circulantes; ↑: augmentation.



Ces marqueurs inflammatoires sont retrouvés chez environ 80% des patient-e-s qui gardaient des symptômes post-Covid,³⁰ et ce 8 mois après l'infection par le SARS-CoV-2. Cet état pro-inflammatoire pourrait contribuer à l'émergence d'une auto-immunité, caractéristique du syndrome post-Covid, qui a été corroborée par d'autres études.^{29,31,41} Par ailleurs, il est possible que ces cytokines inflammatoires traversent également la barrière hématoencéphalique résultant en une neuro-inflammation pouvant être à l'origine des troubles cognitifs souvent observés chez les patient-e-s post-Covid.⁴² Indépendamment de l'étiologie exacte, l'auto-immunité semble être une caractéristique importante du post-Covid.

Dysfonction endothéliale et formation de microthromboses

Une autre voie qui pourrait expliquer la physiopathologie du post-Covid est celle de la dysfonction endothéliale. En effet, une étude récente menée sur une cohorte de 798 patient-e-s avec un post-Covid a démontré que de nombreux symptômes persistants étaient associés à une dysfonction endothéliale avec une atteinte de la microcirculation.³² Des cellules endothéliales circulantes, biomarqueur de la dysfonction endothéliale, ont également été détectées chez les patient-e-s en phase de convalescence à la suite d'une infection par la SARS-CoV-2.³³ Une forte corrélation a été démontrée entre la présence de ce biomarqueur et la présence accrue de cytokines pro-inflammatoires et cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes T CD8+.³³ L'analyse approfondie de ces cellules immunitaires suggère que les cellules endothéliales activées pourraient être une cible de ces lymphocytes. Ceci prédisposerait à des lésions endothéliales, augmentant la perméabilité des vaisseaux, ou serait à l'origine de microthromboses,⁴³ d'hypoxie tissulaire ou de toxicité mitochondriale.⁴⁴ Ce mécanisme pourrait notamment provoquer une

chaîne de coagulation ou une nérose (mécanisme de défense immunitaire extracellulaire par les neutrophiles)⁴⁵⁻⁴⁸ conduisant à la formation de microcaillots.^{8,32,33}

Persistance virale

Cette hypothèse est liée aux physiopathologies mentionnées ci-dessus et s'appuie sur la détection de particules virales plusieurs mois après l'infection par le SARS-CoV-2 dans certains tissus. En effet, certaines études ont démontré une persistance d'ARN ou de protéine S (spike) du SARS-CoV-2 plusieurs mois après l'infection dans différents tissus, que ce soit le tissu digestif, les monocytes, ou encore les zones olfactives ou le sang.^{39,49-53} Ces études sont pour la plupart basées sur de petits échantillons. Cela dit, la culture du virus à partir de tissu digestif pouvant confirmer cette hypothèse est difficile à reproduire actuellement.⁵⁴ Cette culture peut être difficile, même dans la phase aiguë du Covid-19.

Ces récentes recherches font entrevoir la mise au point possible de marqueurs biologiques du post-Covid qui pourraient reposer sur des profils ciblés de cytokines (pro-inflammatoires ou procoagulantes), voire de dosage dans le sang de la protéine S à distance de l'infection aiguë.

TRAITEMENT ACTUEL

À ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux pour le post-Covid en dehors des traitements symptomatiques. La prise en charge actuelle cible donc les symptômes et essaie de les réduire ou de diminuer leur impact sur le quotidien.^{24,55}

L'aménagement du quotidien et des mesures d'ergothérapie sont en première ligne dans la gestion des symptômes post-

Covid et de leur impact sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie. Par la suite, une approche basée sur les symptômes peut aider à réduire les sévérité, fréquence et impact de chaque symptôme.^{24,55} Les troubles dysautonomiques ou du système nerveux autonome semblant être largement associés au post-Covid contribuent à la présence de nombreux symptômes persistants tels que la fatigue, l'intolérance orthostatique et la tachycardie, la dyspnée en absence de séquelles pulmonaires directes, les troubles cognitifs, les troubles du sommeil, la douleur et les troubles digestifs.^{34,35} Ainsi, en ciblant ces symptômes et évitant la surstimulation du système nerveux autonome, une réduction de la sévérité, fréquence et impact des symptômes pourrait être observée.⁵⁶

Ainsi, les nouvelles recommandations proposent un système de *spacing* (respecter sa réserve d'énergie)⁵⁷ pour la fatigue, afin d'éviter les malaises postefforts.⁵⁸ Ces derniers sont la manifestation ou l'aggravation des symptômes à la suite d'un effort mental ou physique léger entraînant une rechute et un temps de récupération nécessaire pour pouvoir reprendre ses activités de la vie quotidienne. Le *spacing* doit être accompagné d'une adaptation du quotidien, y compris dans les domaines du social, professionnel et en famille. La fatigue est associée à l'intolérance orthostatique identifiée chez une grande proportion des patient-e-s souffrant de symptômes post-Covid. Il s'agit dans ces cas de gérer l'intolérance orthostatique, en plus de l'aménagement du quotidien,^{55,59} avec des bas de contention sur mesure, une adaptation alimentaire en fractionnant les repas, une bonne hydratation et éventuellement des traitements médicamenteux en deuxième ligne.⁶⁰ Il est important de pouvoir dépister et identifier l'intolérance

orthostatique, en effectuant un test de Schellong sur 10 minutes au cabinet, à la recherche d'une augmentation de 30 pulsations par minute de la fréquence cardiaque entre la position couchée et debout.⁶⁰

La dyspnée post-Covid, en l'absence de séquelles pulmonaires directes, pourrait être liée à une dysfonction respiratoire ou à un syndrome d'hyperventilation.⁶¹ Ainsi, la physiothérapie respiratoire peut être bénéfique dans ces cas.⁶²

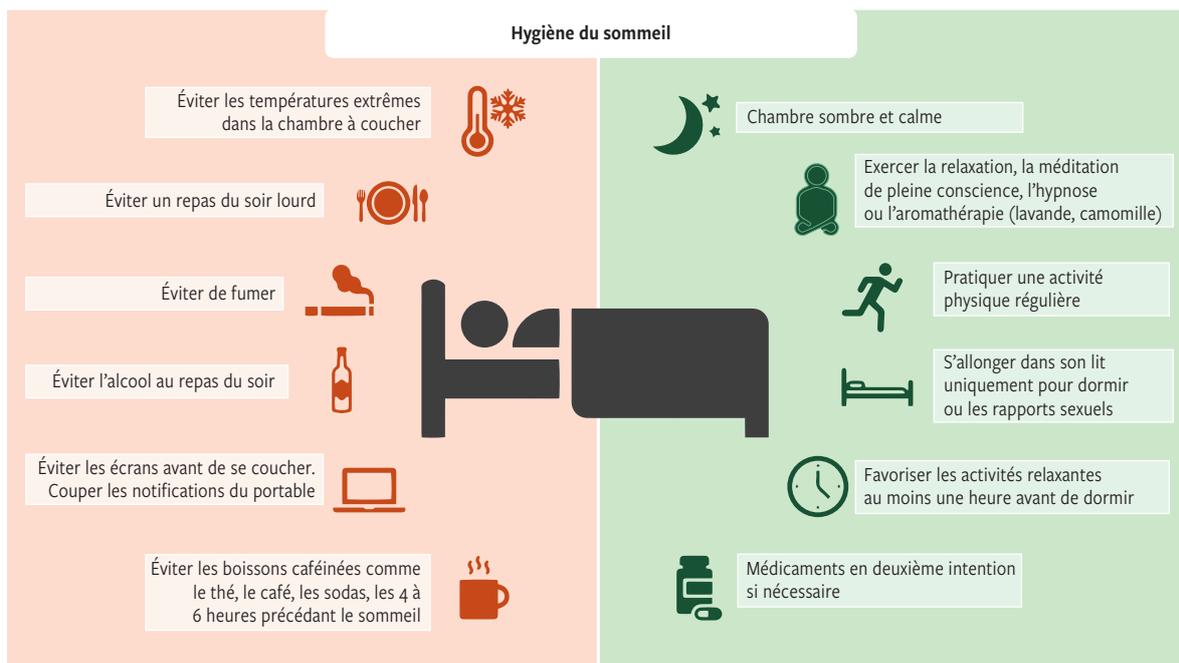
Les troubles cognitifs post-Covid sont gérés de la même façon que la fatigue, avec une adaptation du quotidien, l'ergothérapie permettant de maintenir une autonomie et une indépendance dans les activités, ainsi qu'une reprise progressive de l'activité professionnelle, sociale et quotidienne.^{24,55} La rééducation orthophonique et la neuroéducation pourraient également aider dans la prise en charge des troubles cognitifs post-Covid.

Les céphalées sont pour la plupart des céphalées de tension déclenchées par le SARS-CoV-2, et leur traitement s'appuie sur le traitement habituel des céphalées de tension, avec potentiellement une proposition de vitamine B2 comme thérapie, la médecine manuelle ou l'hypnose.^{24,55}

Les troubles du sommeil se manifestent en une insomnie primaire, des réveils nocturnes ou des rêves bizarres. Des conseils d'hygiène du sommeil sont recommandés (figure 2), ainsi qu'une approche biopsychosociale. Des traitements médicamenteux peuvent être recommandés en deuxième ligne comme pour tout autre trouble du sommeil.^{24,55}

FIG 2 Conseils d'hygiène du sommeil

Les conseils d'hygiène du sommeil sont importants chez les personnes souffrant d'insomnie primaire ou secondaire et s'appliquent à toute personne indépendamment de l'infection par le SARS-CoV-2 ou d'un syndrome post-Covid. Cela est d'autant plus important chez les personnes souffrant du post-Covid, les troubles du sommeil pouvant engendrer une diminution encore plus importante de la réserve d'énergie quotidienne.



(Figure développée pour et adaptée de la plateforme RAFAEL, www.rafael-postcovid.ch).

Les troubles psychiatriques sont pour la plupart des troubles de l'adaptation, mais il n'est pas exclu que certains soient directement liés à l'atteinte virale de nombreux-ses patient-e-s se plaignant d'irritabilité et d'émotivité inhabituelle.⁶³ Des troubles de l'humeur (dépression, angoisse) peuvent aussi survenir et doivent être pris en charge de la même manière que les troubles de l'humeur hors Covid-19. Dans la majorité des cas, et notamment pour les troubles de l'adaptation, la psychothérapie et l'écoute active sont en première ligne, sans recours nécessaire aux traitements médicamenteux.⁶⁴

Le post-Covid peut également se manifester par des troubles digestifs (douleurs abdominales, alternance entre diarrhée et constipation, intolérances alimentaires ou reflux gastrique) avec un traitement ciblé sur les symptômes actuellement.

RESSOURCES EN LIGNE

Des ressources en ligne sont disponibles pour aider les patient-e-s dans l'autogestion de leurs symptômes, mais aussi les professionnel-le-s de santé dans l'identification et la prise en charge du post-Covid, et la société en général y compris les assurances, les employeurs et l'école selon l'impact des symptômes sur le quotidien. Les Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) ont mis en place, avec le soutien de la Fondation privée des HUG, une plateforme d'informations et d'échange (RAFAEL; www.rafael-postcovid.ch)⁶⁵ en novembre 2021 qui aide à la dissémination d'informations vérifiées, l'échange bidirectionnel, la reconnaissance des symptômes, et la proposition de prises en charge. Cette plateforme s'appuie sur un écosystème de pages web, d'un agent conversationnel, de webinaires, et de recommandations aux médecins traitants. Cet effort a été rejoint par plusieurs institutions locales, régionales et internationales, comptant plus de 16 partenaires dans le monde francophone à ce jour.

ESSAIS CLINIQUES

Plusieurs essais cliniques se sont mis en place depuis l'année 2021 dans de nombreux pays. Leur conception a été initialement rendue difficile par le manque de connaissance exacte des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le syndrome post-Covid. Une autre difficulté a été celle de poser avec certitude le diagnostic de post-Covid, car en l'absence de marqueurs biologiques disponibles, celui-ci ne repose que sur un faisceau d'arguments cliniques avec une présentation clinique très variable. De ce fait, il n'a pas été facile de définir des critères permettant de juger de l'efficacité d'un traitement. Ainsi les critères de jugement des essais cliniques actuels reposent-ils, pour la plupart, sur l'évolution des symptômes cardinaux du post-Covid à savoir la fatigue, l'altération de la qualité de vie ou bien encore sur un score composite de symptômes. Cependant, pour certains essais cliniques qui ciblent un seul symptôme (la tachycardie par exemple), l'évaluation est facilitée.

La plupart des essais cliniques en cours sont répertoriés sur le site <https://clinicaltrials.gov/>. Ce site recense déjà une centaine d'essais de qualité variable qui ont démarré, ou sont sur le point de démarrer, dans le champ du post-Covid. Selon le

mécanisme d'action ciblé par le traitement à l'essai, il a été possible de les classer en différentes catégories:

- Lutter contre les conséquences de l'inflammation chronique tissulaire et endothéliale et le syndrome d'activation mastocytaire en testant des molécules telles que les anti-inflammatoires (par exemple la colchicine ou la pentoxifylline), les antihistaminiques (par exemple la famotidine), la pravastatine associée au maraviroc, la naltrexone (antagoniste opioïde qui modulerait la neuro-inflammation), les antioxydants (par exemple la coenzyme Q).
- Lutter contre l'état prothrombotique et la mauvaise oxygénation tissulaire par des essais qui vont tester l'utilité des anticoagulants, de l'oxygène hyperbare, d'aphèreses ou plasmaphèreses répétées.
- Lutter contre la persistance potentielle d'ARN ou de fragments viraux ou des conséquences de cette persistance. Plusieurs essais, fondés sur ces hypothèses, vont débiter :
 - Essai du RSLV-132, une ribonucléase qui dégrade l'ARN contenu dans les autoanticorps et les complexes immuns;
 - Un autre essai vient de débiter en Suisse, évaluant l'efficacité d'un anticorps monoclonal, le témélimab, dirigé contre la protéine HERV-W, un élément génétique mobile qui peut activer la production de protéines virales à partir de gènes intégrés dans l'ADN au niveau du cerveau (ces gènes seraient aussi impliqués dans certaines maladies neurologiques ou psychiatriques).⁶⁶⁻⁶⁹ Cet essai clinique conduit à Genève est en phase de recrutement à l'heure actuelle et les informations sont disponibles sur le site: <https://recherche.hug.ch/etudes/temelimab>;
 - Plusieurs essais ont pour objectif de tester l'efficacité d'antiviraux, en particulier du nirmatrelvir/ritonavir administré en post-Covid de façon plus prolongée que pour l'infection aiguë (15 jours) et l'un d'eux vient de débiter aux États-Unis.
- Une autre série d'essais va cibler des symptômes spécifiques tels que la tachycardie posturale (en testant l'ivabradine), les douleurs, le syndrome d'hyperventilation ou les troubles dysautonomiques (stimulation du nerf vague). Enfin, de nombreux essais sont en cours sur différentes techniques de physiothérapie (respiratoire, cardiaque, activité physique adaptée, ergothérapie, orthophonie...) qui pourront être administrées en présentiel ou à distance via différentes applications incluant l'intelligence artificielle.

À côté de ces essais conventionnels, le site recense aussi toute une série d'essais sur la médecine intégrative (compléments alimentaires, homéopathie, ostéopathie, yoga, tai-chi...).

CONCLUSION

Le post-Covid est un syndrome comprenant un spectre de symptômes, qui devient une maladie chronique et dont la physiopathologie sous-jacente n'est pas élucidée à ce jour, avec un impact sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie. La mise en place et la multiplication des essais cliniques sont essentielles à ce stade, pour mieux comprendre la maladie, et potentiellement offrir des traitements curatifs aux patient-e-s. Dans l'attente de traitements, l'aménagement du quotidien, la reconnaissance des symptômes et le dépistage

des troubles dysautonomiques, en excluant d'autres causes pouvant provoquer les mêmes symptômes, sont les piliers de la prise en charge actuelle.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le post-Covid se manifeste par plusieurs symptômes persistants avec un impact sur le quotidien
- La prise en charge actuelle consiste en une adaptation du quotidien pour réduire la sévérité, la fréquence et l'impact des symptômes. Des ressources sont disponibles en ligne www.rafael-postcovid.ch
- Une recherche des troubles dysautonomiques à l'origine des symptômes et une prise en charge adéquate sont recommandées
- Des essais cliniques sont en cours pour mieux comprendre la maladie et offrir de potentiels traitements

- 1 Nehme M, Braillard O, Chappuis F, et al. One-year persistent symptoms and functional impairment in SARS-CoV-2 positive and negative individuals. *J Intern Med.* 2022 Jul;292(1):103-115. DOI: 10.1111/joim.13482.w.
- 2 Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after Covid-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021 Feb 1;4(2):e210830. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830.
- 3 Diem L, Fregolente-Gomes L, Warncke JD, et al. Fatigue in post-Covid-19 syndrome: clinical phenomenology, comorbidities and association with initial course of Covid-19. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2022 May 24;14:11795735221102727. DOI: 10.1177/11795735221102727.
- 4 World Health Organization. A clinical case definition of post Covid-19 condition by a Delphi consensus (En ligne). 6 octobre 2021. Disponible sur : apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf.
- 5 Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, et al. Prevalence of post-acute Covid-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022 May;28(5):657-66.
- 6 Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-term sequelae of Covid-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-Covid symptoms. *Pathogens.* 2022 Feb 19;11(2):269.
- 7 Nehme M, Braillard O, Chappuis F, et al. The chronification of post-Covid condition associated with neurocognitive symptoms, functional impairment and increased healthcare utilization. *Sci Rep.* 2022 Aug 25;12(1):14505.
- 8 Couzin-Frankel J. Clues to long Covid. *Science.* 2022 Jun 17;376(6599):1261-5. DOI: 10.1126/science.add4297.
- 9 Ledford H. Long-Covid treatments: why the world is still waiting. *Nature.* 2022 Aug;608(7922):258-260. DOI: 10.1038/d41586-022-02140-w.
- 10 Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, et al. Burden of post-Covid-19 syndrome and implications for healthcare service planning: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2021 Jul 12;16(7):e0254523. DOI: 10.1371/journal.pone.0254523.
- 11 Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long Covid associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet.* 2022 Jun 18;399(10343):2263-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2.
- 12 Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with Covid-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):747-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
- 13 Maglietta G, Diodati F, Puntoni M, et al. Prognostic factors for post-Covid-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2022 Mar 11;11(6):1541.
- 14 Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed Covid-19 patients. *Sci Rep.* 2021 Jun 23;11(1):13153. DOI: 10.1038/s41598-021-92045-x.
- 15 Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long Covid. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):626-31. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y. Erratum in: *Nat Med.* 2021 Jun;27(6):1116.
- 16 Loosen SH, Jensen BO, Tanislav C, et al. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long Covid syndrome: a cross-sectional study from 50 402 Covid-19 patients. *Infection.* 2022 Oct;50(5):1165-70. DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0.
- 17 Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute Covid-19 syndrome. *Nat Commun.* 2022 Jan 25;13(1):446. DOI: 10.1038/s41467-021-27797-1.
- 18 Fernández-de-Las-Peñas C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, et al. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-Covid symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J Hum Hypertens.* 2022 Jun;36(6):582-4. DOI: 10.1038/s41371-022-00660-6.
- 19 Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute Covid-19 sequelae. *Cell.* 2022 Mar 3;185(5):881-95.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
- 20 Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-Covid syndrome in non-hospitalized patients with Covid-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Jul;6:100122. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
- 21 Salmon D, Slama D, Linard F, et al. Factors associated with release relief of long Covid symptoms at 12-months and their impact on daily life. *medRxiv.* 2022 Nov 18. DOI: 10.1101/2022.11.18.22282459.
- 22 Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical Covid-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Feb;27(2):258-63. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
- 23 Daitch V, Yelin D, Awwad M, et al. Characteristics of long-Covid among older adults: a cross-sectional study. *Int J Infect Dis.* 2022 Dec;125:287-93. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.09.035.
- 24 Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021 Jul 26;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ.* 2021 Aug 3;374:n1944.
- 25 Antonelli M, Penfold RS, Merino J, 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 Jan;22(1):43-55. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6.
- 26 Brannock MD, Chew RF, Preiss AJ, et al. N3C and RECOVER Consortia. Long Covid Risk and Pre-Covid vaccination: An EHR-Based Cohort Study from the RECOVER Program. *medRxiv [Preprint].* 2022 Oct 7;2022.10.06.22280795. DOI: 10.1101/2022.10.06.22280795.
- 27 **Nehme M, Vetter P, Chappuis F, et al. Prevalence of post-Covid condition 12 weeks after omicron infection compared to negative controls and association with vaccination status. *Clin Infect Dis.* 2022 Dec 15;ciac947.
- 28 Ballouz T, Menges D, Kaufmann M, et al. Post Covid-19 condition after wildtype, delta, and omicron variant SARS-CoV-2 infection and vaccination: pooled analysis of two population-based cohorts. preprint Sept 2022. *medRxiv.* 2022.09.25.22280333. DOI: 10.1101/2022.09.25.22280333.
- 29 Ribi C, Seebach JD. Syndrome post-Covid-19 et maladies autoimmunes: un parallèle ? *Rev Med Suisse.* 2022;18:631-2. DOI: 10.53738/REV-MED.2022.18.776.631.
- 30 Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):210-6. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x.
- 31 Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-Covid syndrome. *J Transl Med.* 2022 Mar 16;20(1):129. DOI: 10.1186/s12967-022-03328-4.
- 32 Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, et al. Long Covid-19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV study. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Nov 30;8:745758. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758.
- 33 Chioh FW, Fong SW, Young BE, et al. Convalescent Covid-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife.* 2021 Mar 23;10:e64909. DOI: 10.7554/eLife.64909.
- 34 Barizien N, Le Guen M, Russel S, et al. Clinical characterization of dysautonomia in long Covid-19 patients. *Sci Rep.* 2021 Jul 7;11(1):14042. DOI: 10.1038/s41598-021-93546-5.
- 35 Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, et al. Characterization of autonomic symptom burden in long Covid: a global survey of 2314 adults. *Front Neurol.* 2022 Oct 19;13:1012668. DOI: 10.3389/fneur.2022.1012668.
- 36 Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in « long COVID »: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021 Jan;21(1):e63-7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.
- 37 Castanarés-Zapatero D, Chalou P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long Covid: a comprehensive review. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):1473-87. DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901.
- 38 Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, et al. Persistent autoimmune activation and proinflammatory state in post-Coronavirus disease 2019 syndrome. *J Infect Dis.* 2022 Jun 15;225(12):2155-62. DOI: 10.1093/infdis/jiac017.
- 39 Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, et al. 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.
- 40 Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, et al. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-Covid. *Int J Infect Dis.* 2021 Nov;112:217-26. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.09.043.

- 41 Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of Covid-19. *Science*. 2022 Mar 11;375(6585):1122-7. DOI: 10.1126/science.abm8108.
- 42 Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022 Apr;604(7907):697-707. DOI: 10.1038/s41586-022-04569-5.
- 43 Knight R, Walker V, Ip S, et al. Association of Covid-19 with major arterial and venous thrombotic diseases: a population-wide cohort study of 48 million adults in England and Wales. *Circulation*. 2022 Sep 20;146(12):892-906. DOI: 10.1161/CIRCULATION-NAHA.122.060785.
- 44 Guntur VP, Nemkov T, de Boer E, et al. Signatures of mitochondrial dysfunction and impaired fatty acid metabolism in plasma of patients with post-acute sequelae of Covid-19 (PASC). *Metabolites*. 2022 Oct 26;12(11):1026. DOI: 10.3390/metabo12111026.
- 45 Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase Covid-19 patients. *J Med Virol*. 2022 Oct 13. DOI: 10.1002/jmv.28209.
- 46 Kruger A, Vlok M, Turner S, et al. Proteomics of fibrin amyloid microclots in long Covid/post-acute sequelae of Covid-19 (PASC) shows many entrapped pro-inflammatory molecules that may also contribute to a failed fibrinolytic system. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Sep 21;21(1):190. DOI: 10.1186/s12933-022-01623-4.
- 47 Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in Covid-19. *Biosci Rep*. 2021 Aug 27;41(8):BSR20210611. DOI: 10.1042/BSR20210611.
- 48 Turner S, Naidoo CA, Usher TJ, et al. Increased levels of inflammatory molecules in blood of long Covid patients point to thrombotic endotheliitis. *medRxiv*. 2022. DOI: 10.1101/2022.10.13.22281055.
- 49 Chertow D, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. Preprint Research Square. Dec 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1139035/v1.
- 50 Cheung CCL, Goh D, Lim X, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with Covid-19. *Gut*. 2022 Jan;71(1):226-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324280.
- 51 Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med (NY)*. 2022 Jun 10;3(6):371-87.e9. DOI: 10.1016/j.medj.2022.04.001.
- 52 Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute Covid-19 sequelae. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 2;ciac722. DOI: 10.1093/cid/ciac722.
- 53 Craddock V, Mahajan A, Krishnamachary B, et al. Persistent presence of Spike protein and viral RNA in the circulation of Individuals with post-acute sequelae of Covid-19. *medRxiv*. 2022. DOI: 10.1101/2022.08.07.22278520.
- 54 Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021 Mar;591(7851):639-44. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w.
- 55 **Marone Diop I, Kokkinakis I, Wenker Dabiri C, et al. Prise en charge des patients avec Covid long: illustration par des cas cliniques. *Rev Med Suisse*. 2021 Nov 10;17(758):1915-21.
- 56 Blitshteyn S, Whiteson JH, Abramoff B, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of autonomic dysfunction in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM R*. 2022 Oct;14(10):1270-91. DOI: 10.1002/pmrj.12894.
- 57 World Physiotherapy. World physiotherapy response to Covid-19. Briefing Paper 9. Safe rehabilitation approaches for people living with long Covid: physical activity and exercise (En ligne). June 2021. Disponible sur : <https://world.physio/sites/default/files/2021-06/BriefingPaper-9-Long-Covid-FINAL.pdf>
- 58 Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, et al. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM*. 2007 Aug;100(8):519-26. DOI: 10.1093/qjmed/hcm057.
- 59 Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011 Apr;21(2):69-72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.
- 60 Astudillo L, Laure A, Fabry V, et al. Le syndrome de tachycardie posturale (PoTS) : une maladie pour l'interniste. *Rev Med Interne*. 2018 Aug;39(8):627-34.
- 61 Taverne J, Salvator H, Leboulch C, et al. High incidence of hyperventilation syndrome after Covid-19. *J Thorac Dis*. 2021 Jun;13(6):3918-22. DOI: 10.21037/jtd-20-2753.
- 62 Du Pasquier D, Fellrath JM, Sauty A. Syndrome d'hyperventilation et respiration dysfonctionnelle : mise à jour. *Rev Med Suisse*. 2020;16:1243-9.
- 63 Linard F. Troubles psychiatriques et Covid long. *Encyclopédie Médicochirurgicale (sous presse)*.
- 64 Appart A, Lange AK, Sivert I, et al. Le trouble de l'adaptation et le DSM-5 : une revue de la littérature. *Encephale*. 2017 Feb;43(1):41-6.
- 65 Hôpitaux universitaires de Genève. RAFAEL la plateforme d'information sur le post-COVID. Disponible sur : www.rafael-postcovid.ch
- 66 Irfan SA, Murtaza M, Ahmed A, et al. Promising role of temelimab in multiple sclerosis treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 May;61:103743. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103743.
- 67 Hartung HP, Derfuss T, Cree BA, et al. Efficacy and safety of temelimab in multiple sclerosis: results of a randomized phase 2b and extension study. *Mult Scler*. 2022 Mar;28(3):429-40. DOI: 10.1177/13524585211024997.
- 68 Curtin F, Perron H, Faucard R, et al. Treatment against human endogenous retrovirus: a possible personalized medicine approach for multiple sclerosis. *Mol Diagn Ther*. 2015 Oct;19(5):255-65. DOI: 10.1007/s40291-015-0166-z.
- 69 Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, et al. A phase IIa randomized clinical study testing GNBAC1, a humanized monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients – a twelve month follow-up. *J Neuroimmunol*. 2015 Aug 15;285:68-70. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.05.019.
- 70 Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post-Coronavirus disease 2019 (Covid-19) condition or long Covid: a meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis*. 2022 Nov 1;226(9):1593-607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.

* à lire

** à lire absolument