



ELSEVIER

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 Poincaré, 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, Leeds LS2 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 (SPLIF).

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>

MOTS CLÉS

COVID long
symptômes
diagnostic
hypothèses
physiopathologiques
prise en charge

KEY WORDS

long COVID;
symptoms;
diagnostic;
pathophysiological
hypotheses;
management

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 aigu (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 (SPIILF).

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 (SPIILF).

1 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

• Le risque d'impact sociétal est majeur nécessitant la mise en place de politiques publiques adaptées. 19 20

2 Points forts

Définition et épidémiologie 21

- 3
- 4 • Plus de 30-50 % patients adultes ont encore des symptômes
5 ou voient réapparaître de nouveaux symptômes à 1-2 mois
6 et 10 à 15 % gardent encore des symptômes à 6-8 mois.
- 7 • Ces symptômes sont invalidants et divers avec au 1^{er} plan
8 une fatigue sévère, signes neurocognitifs et une dyspnée.
9 Ils évoluent de façon fluctuante et sont souvent majorés
10 par effort. Avec le temps ils évoluent de façon lente et
11 fluctuante vers l'amélioration.
- 12 • L'absence de documentation virologique de l'épisode
13 aigu (PCR n'ayant pu être faite, sérologie négative) n'exclut
14 pas ce statut.
- 15 • L'origine de ces symptômes n'est pas encore élucidée
16 (persistance virale, réponse inflammatoire notamment
17 mastocytaire excessive, défaut de l'immunité innée ou
18 adaptative, facteurs génétiques et hormonaux.

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. 22 23 24 25

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. 26 27 28 29

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. 30 31 32 33 34 35 36

37 Pour s'affranchir de toute interprétation physiopathologique, la Haute autorité de santé a choisi le terme de
38 symptômes prolongés suite à une COVID-19 pour dénommer
39 cette entité [1].
40

41 La définition et le délai à partir desquels on parle de
42 symptômes prolongés ne sont pas non plus clairement
43 harmonisés. Cependant, la plupart des auteurs ainsi que
44 l'OMS s'accordent à dire que le patient doit être guéri de la
45 COVID-19 à partir de trois semaines, et que la persistance ou
46 la réapparition de symptômes après un délai de plus de deux
47 mois et durant en général plus de trois mois confirme l'exi-
48 stence de symptômes prolongés [1,2].

49 Pour parler de symptômes prolongés, les patients doivent
50 avoir fait un 1^e épisode de COVID-19 confirmé ou probable
51 selon la définition adoptée par la communauté internatio-
52 nale et reprise par la HAS (Encadré 1) [3]. Il faut également
53 éliminer une complication évolutive de la phase aiguë, un
54 syndrome multi systémique post réanimation (PICS), une
55 décompensation de comorbidités à l'occasion d'une COVID-
56 19 et tout autre diagnostic différentiel.
57

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

femme [7,9] et des sujets d'âge relativement jeune, autour
de 45 ans [7]. Le fait d'avoir eu un nombre élevé de symptô-
mes 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 aiguë [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 per-
siste 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 per-
sonnelle.

L'une de ses caractéristiques est son déclenchement ou
son aggravation par des efforts physiques ou intellectuels,
parfois minimes, pourtant autrefois bien tolérés. L'appari-
tion de ces épisodes de fatigue peut être différée de
quelques heures voire de 24-48 h et la fatigue est dis-
proportionnée 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.

Épidémiologie

58 Environ 25-30 % des patients ayant eu une forme initiale
59 symptomatique de COVID-19 ont encore des symptômes à 1
60 à 2 mois du diagnostic initial, et 10-15 % à 6-8 mois [4,5].
61 Ces symptômes peuvent toucher des patients adultes ayant
62 dû initialement être hospitalisés [6] pour la COVID-19, ou
63 bien ayant été pris en charge en ambulatoire [4,5,7]. Les
64 données concernant les enfants et les adolescents sont plus
65 imprécises, mais des séries de cas sont décrites dans cette
66 population [8] chez laquelle la COVID-19 peut prendre le
67 masque d'une dépression ou d'une baisse du rendement sco-
68 laire. La possibilité de développer des symptômes prolongés
69 chez les patients ayant présenté une forme aiguë asympto-
70 matique de COVID-19 n'est pas établie.

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

77 Les facteurs associés à la survenue de symptômes
78 commencent à être identifiés. À l'inverse des formes
79 sévères, observées plus fréquemment chez l'homme et le
80 sujet âgé, les symptômes prolongés touchent plus souvent la

124 **Symptômes neurologiques**

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

129 Les **troubles cognitifs** sont d'intensité variable mais sou-
 130 vent très handicapants. Les patients rapportent un état de
 131 « brouillard cérébral », de ralentissement psychique, un
 132 manque de clarté dans la pensée. Ils signalent aussi des
 133 difficultés de concentration et attentionnelles, des troubles
 134 de la mémoire immédiate (oubli d'objets, de prénoms,
 135 manque du mot, etc.). Une première évaluation consiste à
 136 recenser les observations du patient, faire un examen cli-
 137 nique complet et réaliser une échelle de MoCA (Montréal
 138 Cognitive Assessment). En cas d'anomalie sur l'échelle ou de
 139 gravité particulière par ses conséquences, une évaluation
 140 par un neurologue ainsi qu'une exploration neuropsycholo-
 141 gique pourront être effectuées. Une IRM cérébrale et un
 142 électroencéphalogramme sont à discuter pour éliminer une
 143 autre pathologie. Le TEP scanner peut montrer des zones
 144 profondes du cerveau en hypométabolisme, mais il n'a pas
 145 d'utilité pratique en routine. La prise en charge de ces trou-
 146 bles cognitifs peut relever d'une rééducation neuropsycholo-
 147 gique ou orthophonique.

148 Les **troubles sensitifs** se manifestent par des brûlures, des
 149 paresthésies, des sensations de ruissellement, de tremble-
 150 ments, de courants électriques qui surviennent souvent par
 151 bouffées imprévisibles, sans trajet systématisé, parfois en
 152 même temps qu'une sensation de chaleur ou de froid intense.
 153 Ils peuvent durer quelques secondes à plusieurs dizaines de
 154 minutes. Leur topographie et la fréquente normalité de l'exa-
 155 men clinique comme de l'EMG éliminent une douleur neuropa-
 156 thique classique. Des neuropathies des petites fibres ont
 157 parfois été mises en évidence. Ces troubles semblent s'ame-
 158 nuïser avec le temps. Leur prise en charge n'est pas codifiée et
 159 peut relever d'une prise en charge en algologie.

160 Les **manifestations neurovégétatives ou dysautonomi-**
 161 **ques** se traduisent par des épisodes brutaux de tachycardie,
 162 ou moins fréquemment de bradycardie, des troubles vaso-
 163 moteurs (sensation de froid, de frissons, de bouffées de cha-
 164 leur, de chaleurs ou brûlures internes), des sensations de
 165 satiété et de gastroparésie, des difficultés respiratoires liées
 166 à des difficultés de synchronisation du muscle diaphragma-
 167 tique, des troubles sphinctériens urinaires ou anaux, ou
 168 encore par des malaises lipothymiques avec hypotension et/
 169 ou sensations d'instabilité [12]. Ces symptômes peuvent par-
 170 fois accompagner les émotions fortes mais aussi survenir de
 171 façon brutale y compris la nuit, réveillant le patient.

172 Il convient de vérifier l'absence d'anomalie objective du
 173 système nerveux autonome, comme par exemple une hypoten-
 174 sion orthostatique à pouls invariant, ainsi que l'absence de
 175 iatrogénie (bêtabloquants, hypotenseurs, anticholinergiques,
 176 etc.). En cas de signes sévères, une exploration plus poussée
 177 du système nerveux autonome peut être réalisée en service
 178 spécialisé en vue notamment d'évaluer l'indication d'un
 179 recours à certains médicaments spécifiques (bêtabloquant,
 180 milodrine, etc.).

181 De nombreux patients se plaignent également de **trou-**
 182 **bles du sommeil** (insomnies, fragmentation du sommeil,
 183 irruption de cauchemars très réalistes et moins souvent
 184 hypersomnie) ou encore d'une **irritabilité** inhabituelle.

Symptômes cardiothoraciques

185

En 3^e position par ordre de fréquence, ces symptômes 186
 incluent la dyspnée, la tachycardie, les douleurs thoraciques 187
 et la toux. 188

189 **La dyspnée** se manifeste souvent par une sensation d'es-
 190 soufflement au moindre effort. Elle est provoquée dans la 190
 majorité des cas par une hyperventilation inefficace, liée à 191
 une désynchronisation du fonctionnement des muscles respi- 192
 ratoires essentiels comme le diaphragme et les muscles 193
 intercostaux, les patients compensant en se servant de leurs 194
 muscles respiratoires accessoires (SCM, etc.). La respiration 195
 devient alors superficielle et surtout inadaptée à l'effort. Le 196
 score de Nijmegen permet de dépister aisément en consulta- 197
 tion ce syndrome d'hyperventilation, sans avoir recours à 198
 des gaz du sang (qui montreraient une hypocapnie sans 199
 hypoxie). Le traitement est la rééducation respiratoire, qui 200
 permet au patient de réapprendre à faire des respirations 201
 amples et synchronisées aux efforts. Cette rééducation est 202
 spectaculairement efficace après une quinzaine de séances 203
 avec un professionnel formé. 204

205 En cas de désaturation $\leq 95\%$ ou d'hypoxie, d'autres cau-
 206 ses de dyspnée doivent être recherchées, et en particulier
 207 l'embolie pulmonaire qui peut survenir de façon décalée
 208 plusieurs mois après l'épisode de COVID-19 initial. Les embo-
 209 lies sont souvent distales et mieux objectivées par une scin-
 210 tigraphie pulmonaire que par un angioscanner pulmonaire.

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

La tachycardie et les palpitations

214

215 Des **épisodes de tachycardies ou de palpitations brutales**
 216 surviennent de façon spontanée ou provoquée par un change-
 217 ment de position (passage en orthostatisme ou lors d'un
 218 réveil nocturne) sont fréquentes. Il s'agit le plus souvent
 219 d'un syndrome de tachycardie orthostatique (POTS), dont la
 220 physiopathologie est encore mal connue mais semble en rap-
 221 port avec une atteinte du système nerveux autonome.

222 L'argument en faveur du diagnostic de POTS est une aug-
 223 mentation de la fréquence cardiaque : $> 30/\text{min}$ ($> 40/\text{min}$
 224 entre 12-19 ans) dans les 10 minutes suivant l'orthostatisme
 225 en absence d'hypotension. Ce diagnostic est cependant un
 226 diagnostic d'élimination qui nécessite au préalable d'avoir
 227 exclu un trouble du rythme, une péricardite ou une myocar-
 228 dite. La prise en charge peut s'aider d'une prescription de
 229 petite dose de bêtabloquants, d'ivabradine ou de séances
 230 de cohérence cardiaque.

231 **Les douleurs thoraciques** constituent des plaintes
 232 fréquentes d'étiologies et de conséquences variées, souvent
 233 non cardiologiques. Elles peuvent être rétro cardiaques,
 234 latérales, dorsales ou diaphragmatiques. L'objectif premier
 235 de l'examen physique sera d'éliminer une cause cardiolo-
 236 gique pouvant nécessiter un traitement urgent. Les principa-
 237 les étiologies à évoquer dans un contexte de symptômes
 238 prolongés de la COVID-19 figurent dans le u 1. Des cas de **myo-**
 239 **cardites subaiguës, souvent non sévères**, se manifestant par
 240 une douleur oppressive, prolongée et récidivante, ont été
 241 décrits. L'ECG peut être normal, et le syndrome inflamma-
 242 toire absent. Une élévation modérée de la troponine est sou-
 243 vent présente. L'échographie cardiaque permet en général le

244 diagnostic de péricardite, mais celui de myocardite nécessite
245 d'avoir recours à l'IRM cardiaque. Un avis cardiologique
246 rapide est nécessaire dans ces deux situations qui nécessitent
247 le repos (jusqu'à disparition de la douleur pour la péricardite,
248 ou pendant 3 à 6 mois pour la myocardite), et le recours à des
249 traitements spécifiques (AINS et colchicine pour la
250 péricardite, bêtabloquants et IEC ou ARA2 à visée antifibro-
251 sante à faible dose pour la myocardite). [Tableau 1](#)

252 Les symptômes musculo-tendineux et articulaires

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

266 Les douleurs articulaires sont une plainte fréquente.
267 Celles-ci correspondent plus souvent à des synovites ou des
268 tendinopathies qu'à des arthrites vraies. Elles peuvent tou-
269 cher les mains, les épaules, les articulations sacro-iliaques
270 ou encore les tendons d'insertion des muscles fessiers.
271 L'échographie met en évidence les synovites. Les AINS ou
272 l'aspirine ont une certaine efficacité, mais le recours à des
273 infiltrations, à des antalgiques de palier 2, voire à la pose de
274 TENS, est parfois nécessaire.

275 Symptômes digestifs

276 Un certain nombre de patients présentent des troubles
277 digestifs. Ces derniers sont variés : douleurs digestives hau-
278 tes, úsophagiennes ou épigastriques liées à une gastrite, une
279 úsophagite, ou un reflux ; diarrhées d'allure motrice,
280 nausées ; douleurs abdominales parfois très violentes et bal-
281 lonnements plus ou moins rythmés par les repas ; rares cas
282 d'augmentation des enzymes pancréatiques.

283 Certains patients se plaignent d'avoir développé une
284 intolérance à certains aliments et ont procédé d'eux-mêmes

à l'éviction des aliments histamino-libérateurs, ou conte- 285
nant du gluten ou des laitages. Cette attitude ne doit pas 286
être encouragée car ces symptômes digestifs peuvent 287
entraîner un amaigrissement marqué. 288

Certains de ces symptômes sont là encore évocateurs 289
d'une perturbation du système nerveux autonome (en parti- 290
culier les sensations de satiété rapide, de ne pas digérer, les 291
difficultés transitoires de la déglutition, la constipation avec 292
parfois blocage du sphincter anal). 293

Symptômes ORL, stomatologiques et ophtalmologiques

L'anosmie du stade initial peut persister dans 10 % des cas 296
environ au-delà d'un mois, ou s'atténuer en laissant 297
persister une hyposmie, des parosmies (distorsion de la per- 298
ception), des fluctuations de l'odorat, ou parfois des hyper- 299
osmies désagréables. Ces symptômes olfactifs sont souvent 300
associés à une gêne nasale (sensation de frémissement ou 301
d'obstruction haute) et l'IRM peut objectiver une obstruc- 302
tion des fentes olfactives. La rééducation olfactive, en parti- 303
culier lorsqu'elle est basée sur des souvenirs olfactifs 304
agréables (selon la méthode OSTMR), associée à des lavages 305
au sérum physiologique, s'avère le plus souvent efficace, 306
l'amélioration étant toutefois lente à obtenir. 307

D'autres signes ORL sont rapportés tels que des acouphè- 308
nes, des otalgies, ou encore des troubles de la phonation en 309
rapport avec une atteinte laryngée (inflammation, contrac- 310
tion des cordes vocales). 311

Concernant les signes stomatologiques, l'agueusie dis- 312
paraît en général après la phase aiguë mais peut laisser 313
place à un goût métallique faisant suspecter une atteinte du 314
noyau géniculé. Une inflammation de la langue (gonflement, 315
brûlures, sensation d'anesthésie), des aphtes et des 316
déchaussements dentaires sont rapportés. 317

Les patients mentionnent également des symptômes ocu- 318
laires à type de vision trouble, de difficultés d'accommoda- 319
tion, de douleurs à la mobilisation des globes oculaires, ou 320
parfois de distorsion de la reconstitution d'images. Une 321
sécheresse oculaire est fréquente, et peut être améliorée 322
par des larmes artificielles et de la vitamine A, mais parfois 323
des symptômes plus préoccupants sont retrouvés 324
(néovaisseaux choroïdiens, pseudotumeurs inflammatoires, 325
etc.). 326

Tableau 1 Principales étiologies à évoquer devant des douleurs thoraciques et une dyspnée chez un patient 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.

327 Symptômes cutanés et vasculaires

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

332 Des alopecies sont fréquentes, de même que des desqua-
333 mations des paumes des mains ou des plantes des pieds
334 (Figure 1), qui rappellent les observations faites dans la
335 maladie de Kawasaki. Certains symptômes sont évocateurs
336 d'une atteinte vasculaire : douleurs le long des vaisseaux,
337 trajet inflammatoire le long des axes vasculaires, dilations
338 ou rétractions veineuses, hématomes spontanés,
339 hématomes superficiels.

340 Symptômes psychologiques, psychiatriques voire 341 fonctionnels

342 L'imprévisibilité de la survenue des symptômes, la gêne pro-
343 voquée par ces troubles et l'absence de réponses diagnosti-
344 ques satisfaisantes quant à leur étiologie génèrent troubles
345 anxieux et états dépressifs chez les patients qu'il faut savoir
346 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 complai-
sant 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'au-
tres 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, entre-
coupées 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 digesti-
ves semblent disparaître plus vite que d'autres, tandis que
les troubles neurocognitifs tendent à persister plus long-
temps.

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 pro-
longées 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 [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 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, 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.

438 Hypothèses physiopathologiques

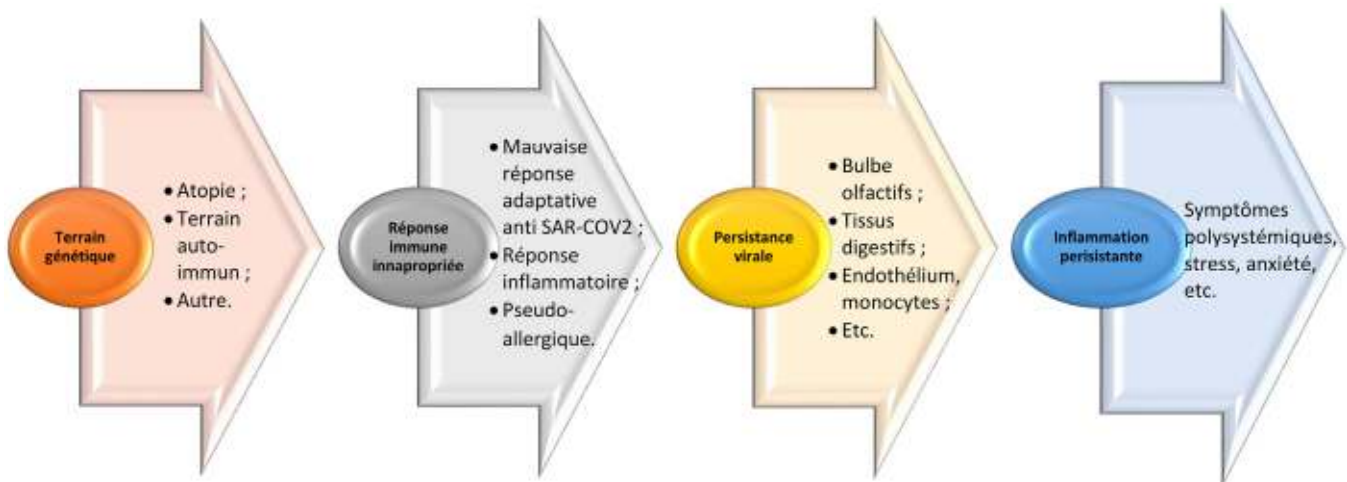
439 Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces
440 symptômes prolongés ne sont pas encore bien établis, et il

est possible qu'ils ne soient pas univoques. À ce jour, plusieurs hypothèses ont été soulevées qui figurent ci-dessous (Figure 2) :

- La persistance 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 [17], dans des tissus digestifs [18] 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 [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 prolongés semblent 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 sécrétion de cytokines ou d'histamine à 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.

La stratégie thérapeutique repose sur 4 axes

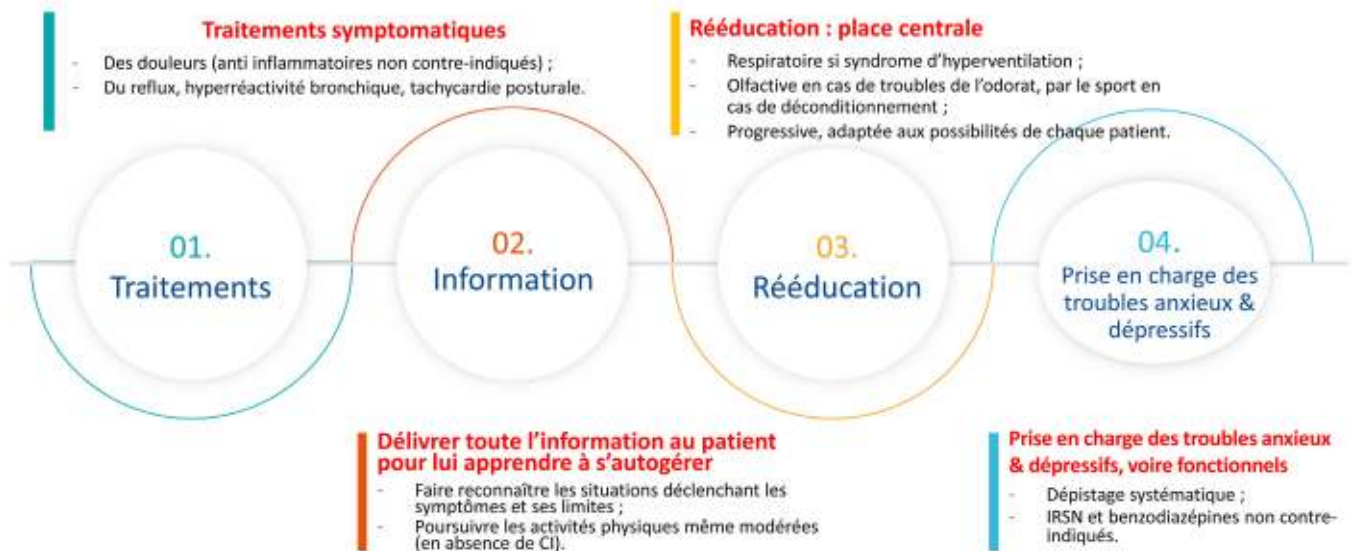


Figure 3 Prise en charge des patients atteints de COVID long.

Source : HAS.

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

481 **Prise en charge individuelle et organisation des** 482 **soins**

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

486 La première consultation est longue. L'écoute du patient
487 avec empathie et sans jugement fait pleinement partie de la
488 prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique. L'in-
489 terrogatoire, l'analyse du parcours médical (examens
490 complémentaires accumulés) et l'examen physique permet-
491 tent d'orienter le diagnostic.

492 La prise en charge thérapeutique est avant tout multidiscipli-
493 naire. Elle repose sur quatre piliers repris par les recom-
494 mandations de la HAS en février 2021 et résumés dans la
495 **figure 3 [1].**

- 496 • Le 1^e pilier comporte les **traitements symptomatiques**,
497 qu'il s'agisse d'anti-inflammatoires (l'aspirine et les
498 anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou AINS, ne sont pas
499 contre-indiqués dans cette situation), d'antihistamini-
500 ques (anti H1 ou anti H2 souvent efficaces sur les symptô-
501 mes digestifs et cutanés), de bêtabloquants ou
502 d'ivabradine en cas de POTS ;
- 503 • Le 2^e pilier est l'**éducation du patient**, qui doit apprendre à
504 analyser ses symptômes ainsi que les facteurs
505 déclenchants, et à les gérer de façon à éviter au maximum
506 de se mettre en situation de provoquer les rechutes ;
- 507 • Le 3^e pilier est la **rééducation dans différents domaines**,
508 qu'il s'agisse de la rééducation respiratoire en cas de syn-
509 drome d'hyperventilation, olfactive en cas de troubles de
510 l'odorat, neuropsychologique ou orthophonique en cas de

troubles cognitifs ou du langage, ou encore d'une 511
réadaptation globale par la reprise d'une activité phy- 512
sique adaptée quand le patient s'en sent capable. Tous 513
ces aspects visent à resynchroniser un fonctionnement 514
normal et/ou à permettre au cerveau de compenser un 515
dysfonctionnement induit par les symptômes. La 516
présence d'épisodes d'exacerbations des symptômes 517
après effort doit être recherchée avant toute 518
rééducation physique afin d'adapter la prise en charge au 519
patient ; 520

- 521 • Le 4^e pilier est la **prise en charge psychologique**. Si elle
522 n'est pas toujours nécessaire, pour de nombreux patients
523 ayant connue l'errance médicale exprimer la souffrance
524 ressentie est important. Les anxiolytiques et les anti-
525 dépresseurs de la classe des inhibiteurs de la sérotonine
526 de la noradrénaline (ISNR) sont souvent efficaces et pour-
527 raient avoir un effet bénéfique sur certains troubles neu-
528 rologiques.

529 **Les indications de la vaccination contre la COVID-19**
530 sont les mêmes que dans la population générale. Le principal
531 bénéfice de la vaccination est de prévenir une réinfection.
532 Les premières données disponibles montrent que certains
533 patients peuvent faire une réactivation transitoire de leurs
534 symptômes, tandis que chez d'autres une amélioration est
535 observée à partir de J10-J15 [24]. De plus, au-delà de son
536 bénéfice individuel, la vaccination a été associée à une dimi-
537 nution du risque de COVID long d'au moins un facteur 2 à
538 l'échelon collectif [25].

539 **Organisation des soins**

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

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

545 s'appuyer au niveau territorial sur un réseau de spécialistes
546 (cardiologue, neurologue, psychiatre, pneumologue,
547 kinésithérapeute, rééducateur, etc.) formés et désireux de
548 s'impliquer dans la prise en charge de ces patients.

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

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

560 Perspectives

561 La recherche n'en est encore qu'à son début, et de nom-
562 breux points restent à creuser :

- 563 • Mieux comprendre les profils des malades et de de la
564 maladie, les clusters de symptômes et leur évolution à
565 long terme ;
- 566 • Trouver la ou les causes des symptômes prolongés : la
567 persistance virale est-elle la règle ou est-elle
568 occasionnelle ? Dans quelles cellules le virus persiste-il et
569 quelles perturbations engendre-t-il ? Quels biomarqueurs
570 immunologiques, génétiques, inflammatoires ou histolo-
571 giques caractérisent cette infection prolongée ?
- 572 • Évaluer les interventions (pharmacologiques, psychologi-
573 ques, rééducation) ayant fait preuve de leur efficacité
574 dans d'autres maladies similaires ;
- 575 • Identifier de nouvelles interventions thérapeutiques et
576 préventives spécifiques de ces symptômes prolongés, et
577 tester notamment les antiviraux qui seront prochainement
578 disponibles ;
- 579 • Inclure dans la recherche les enfants et les populations
580 difficiles à atteindre (âgés, handicapés, etc.) ;
- 581 • Inclure les patients et les associations de patients COVID-
582 long en tant que partenaires dans l'agenda de la recher-
583 che et dans la mise en place de structures de prise
584 en charge.

585 Références en exergue

- 586
- 587 1. Office National for Statistics. Prevalence of ongoing
588 symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in
589 the UK : 2 September 2021. Published 2 September 2021.
590 Contact : Daniel Ayoubkhani, Piotr Pawelek, and Matt
591 Bosworth. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/4november2021> (consulté le).

596 Pour déterminer la prévalence des symptômes persistants
597 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. 598 599 600

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. 601 602 603 604 605

Cet article décrit le profil des patients (majorité de fem-
mes, âge jeune, terrain atopique), les types de symptômes
observés à la fois persistants et réurgents (les plus
fréquents étant la fatigue, les troubles neurocognitifs et la
dyspnée), ainsi que le profil biologique des patients atteints
de formes prolongées. 606 607 608 609 610 611

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.lanep.2021.100122. 612 613 614 615 616

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 pro-
longées 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. 617 618 619 620 621 622

- 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. 623 624 625 626 627

Cet article objective, chez cinq patients COVID long, la
persistance d'ARN du SARS-COV-2 au niveau des fentes olfac-
tives 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. 628 629 630 631 632 633

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. 634 635 636 637

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. 638 639 640 641

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/> 642 643 644 645 646 647

- 648 [symptomes_prolonges_a_la_suite_d_une_covid_19_de_l_adulte_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf](#) (consulté le).
- 650 [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).
- 651 [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).
- 652 [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).
- 653 [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](https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612).
- 654 [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](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.012).
- 655 [7] AHPH 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](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002).
- 656 [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](https://doi.org/10.1002/ppul.25521).
- 657 [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).
- 658 [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](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122).
- 659 [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](https://doi.org/10.3201/eid2709.211042).
- 660 [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](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102841).
- 661 [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](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454).
- 662 [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.
- 663 [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](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021).
- 664 [16] Tran VT, Riveros C, Cleprier 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](https://doi.org/10.1093/cid/ciab352).
- 665 [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](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf8396).
- 666 [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](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324280).
- 667 [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](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.700782).
- 668 [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](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921).
- 669 [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](https://doi.org/10.1038/s41593-021-00926-1).
- 670 [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](https://doi.org/10.1007/s40121-021-00484-w).
- 671 [23] Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Moldering 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](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.043).
- 672 [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.
- 673 [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](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6).