

Fatigue et sommeil

Sleeponline
2022



Fatigue et COVID long



ULB



Dr Stéphane Noël
Neurologue.

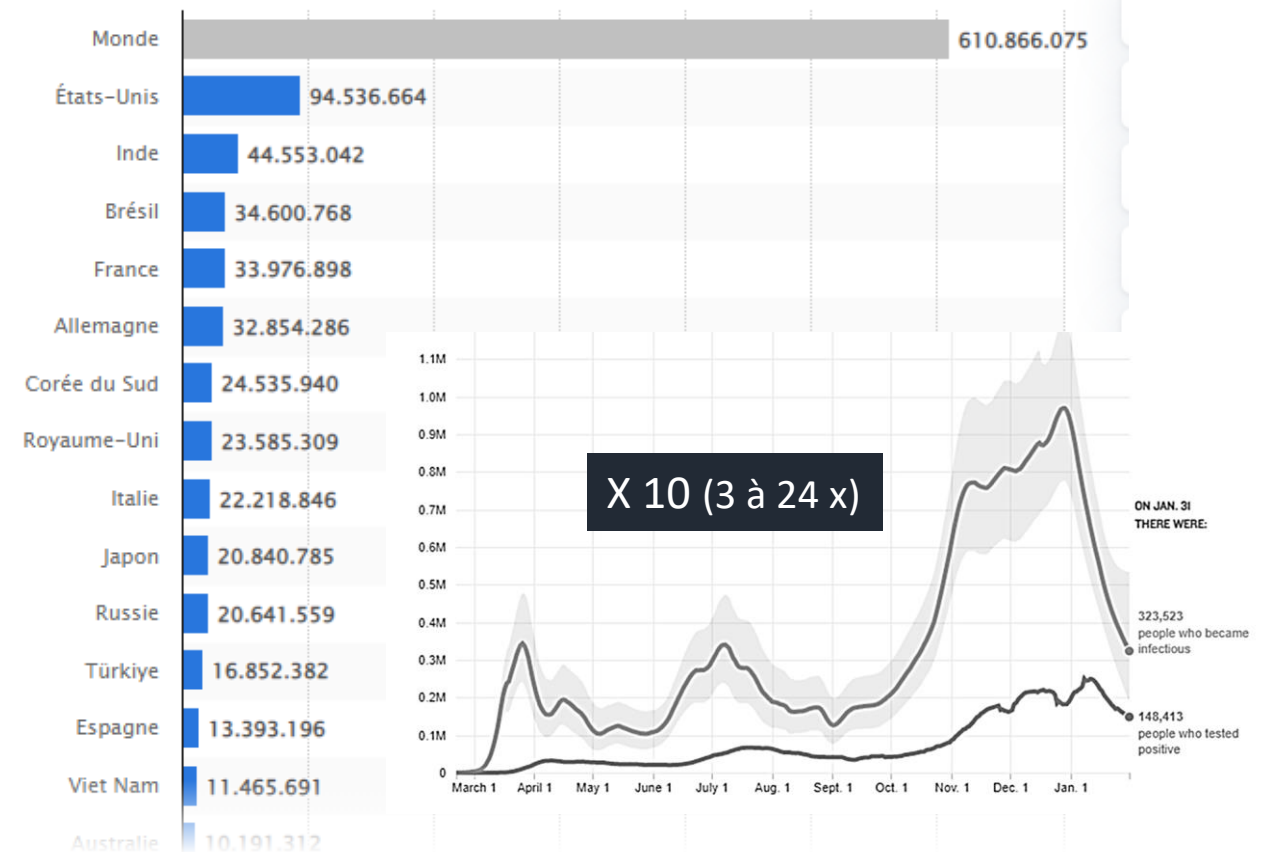
NOMBRE DE CAS DE COVID-19 DANS LE MONDE AU 23 SEPTEMBRE 2022

610,86 Mio

NOMBRE DE DÉCÈS DUS AU COVID-19 DANS LE MONDE AU 20 SEPTEMBRE 2022

6,5 Mio

Nombre de personnes infectées par le coronavirus (COVID-19) dans le monde au 23 septembre 2022, par pays



COVID-19 BULLETIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE (23 SEPTEMBRE 2022)



Nombre de patients	Au total
Cas confirmés de COVID-19	4 525 931
Admis à l'hôpital	136 361***
Décédés****	32 647
<i>En hôpital</i>	22 069
<i>En maison de repos</i>	10 388

Les COVID longs...



World Health
Organization

- Personnes, avec des antécédents d'infection **probable ou confirmée** par le SARS-CoV-2, présentant généralement **3 mois plus tard** des symptômes (*fatigue, essoufflement, dysfonctionnement cognitif...*) **qui persistent au moins 2 mois** et qui ne peuvent être expliqués par un autre diagnostic.
- Symptômes avec un **impact** sur le fonctionnement quotidien, peuvent être **d'apparition nouvelle** après un rétablissement initial à la suite d'un épisode aigu de COVID-19, **ou persister depuis la maladie initiale**, peuvent également **fluctuer ou récidiver au fil du temps**.

Prévalence du COVID long

Prévalence “poolée” post COVID-19 : **43 %**

Hospitalisés : 54 %

Non-hospitalisés : 34 %

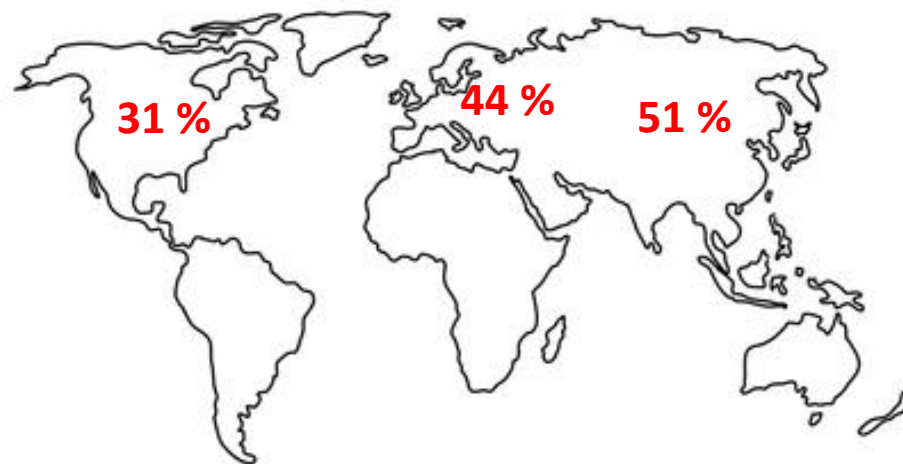
Prévalence

30 j : 37 %

60 j : 25 %

90 j : 32 %

120 j : 49 %



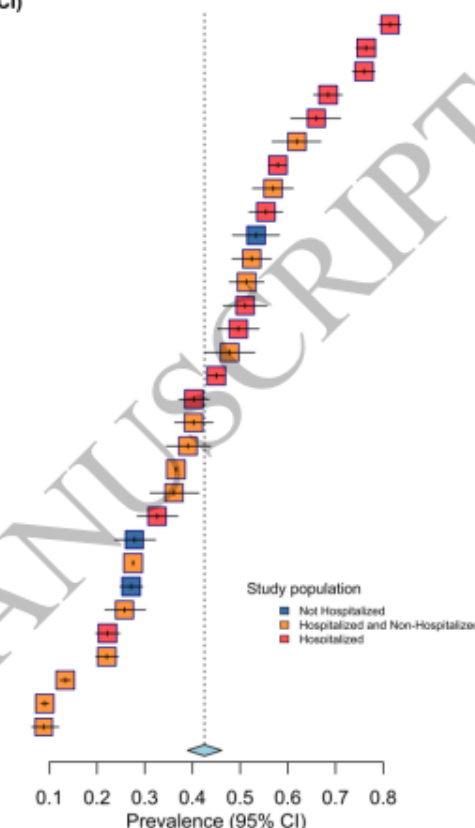
Fatigue = symptôme principal = 23 %

Troubles cognitifs = symptôme second = 14 %



Studies	Prevalence (95% CI)
Fernández-de-Las-Peñas et al Spain	0.81 [0.79; 0.84]
Huang et al China	0.76 [0.74; 0.78]
Wong-Chew et al Mexico	0.76 [0.74; 0.78]
Ghosn et al France	0.68 [0.65; 0.71]
Areekal et al India	0.66 [0.61; 0.71]
Lemhofer et al Germany	0.62 [0.57; 0.67]
Munblit et al Russia	0.58 [0.56; 0.60]
Maestre-Muñoz et al Spain	0.57 [0.53; 0.61]
Shang et al China	0.55 [0.52; 0.59]
Desgranges et al Switzerland	0.53 [0.48; 0.58]
Hirschtick et al USA	0.52 [0.48; 0.57]
Venturelli et al Italy	0.51 [0.48; 0.55]
Morin et al France	0.51 [0.46; 0.56]
Xiong et al China	0.50 [0.45; 0.54]
Yomogida et al USA	0.48 [0.43; 0.53]
Zhang et al China	0.45 [0.43; 0.47]
Budhiraja et al India	0.40 [0.37; 0.43]
Peghin et al Europe	0.40 [0.36; 0.44]
Righi et al Europe	0.39 [0.35; 0.44]
Taquet et al USA+others	0.37 [0.36; 0.37]
Cirulli et al USA	0.36 [0.31; 0.41]
Chopra et al USA	0.33 [0.28; 0.37]
Augustin et al Europe	0.28 [0.24; 0.32]
Spotnitz et al USA	0.28 [0.27; 0.28]
Huang et al California	0.27 [0.25; 0.30]
Menges et al Switzerland	0.26 [0.22; 0.30]
Evans et al UK	0.22 [0.20; 0.25]
Naik et al India	0.22 [0.20; 0.24]
Sudre et al UK/SE/US	0.13 [0.12; 0.14]
Perlis et al USA	0.09 [0.08; 0.10]
Lampl et al Germany	0.09 [0.06; 0.12]
Total	0.43 [0.39; 0.46]

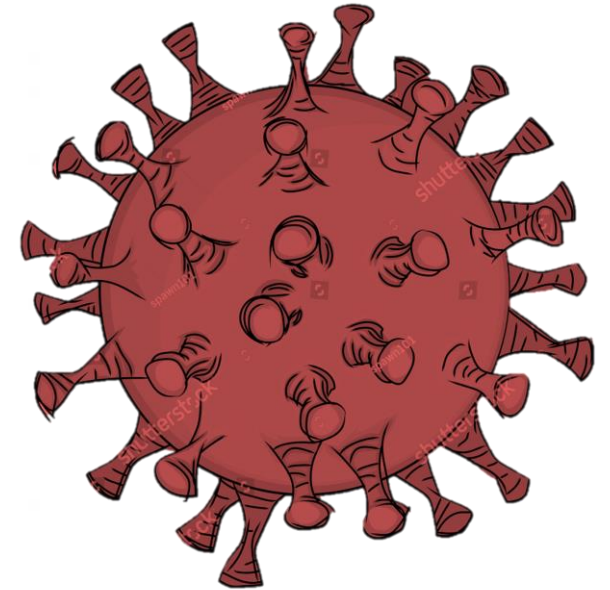
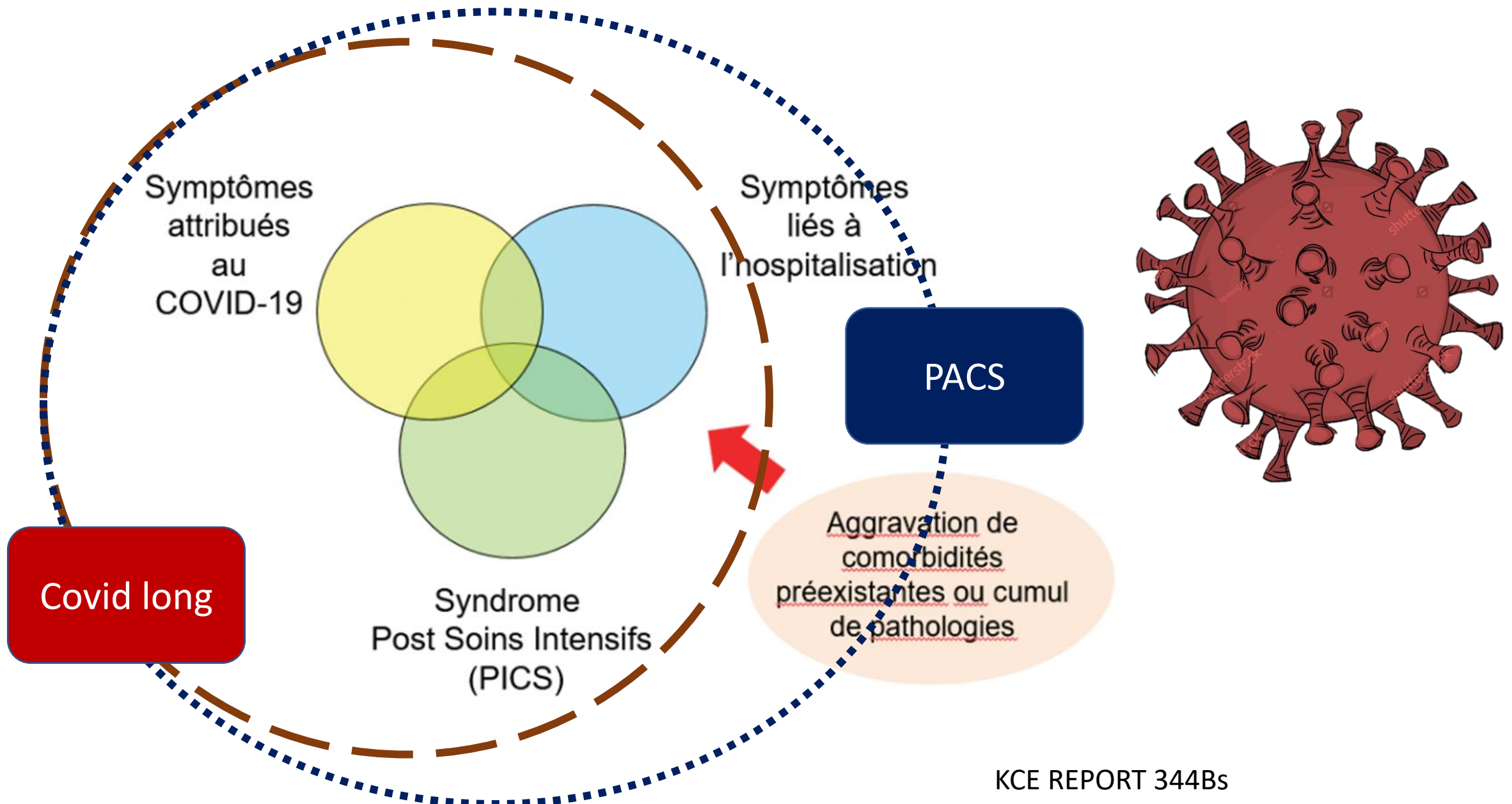
Heterogeneity: $\chi^2_{30} = 13875.94$ ($P < .001$), $I^2 = 100\%$



50 studies and 41 meta-analyze.

Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review .Chen Chen et al. J Infect Dis. 2022 Apr 16.

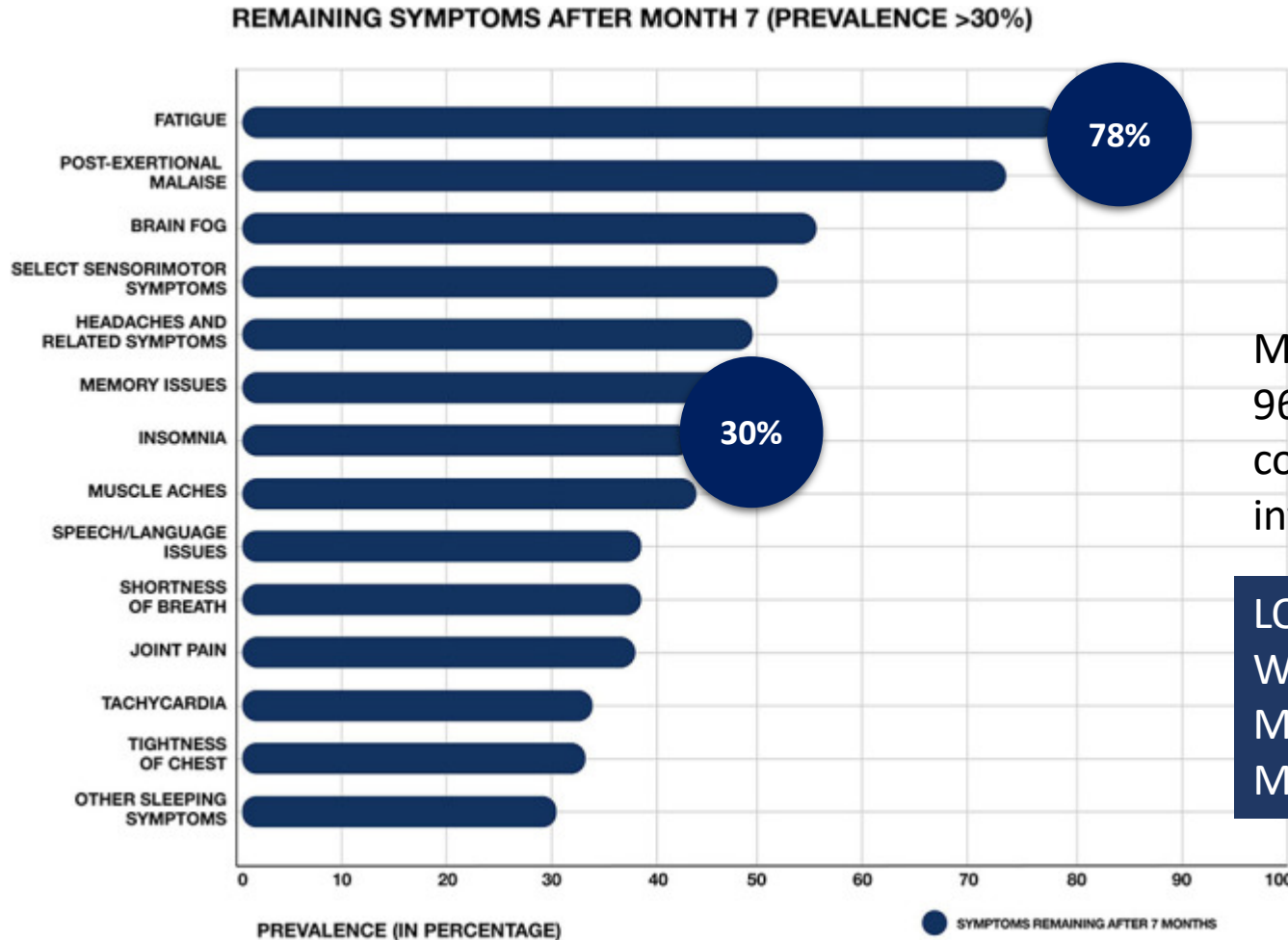
Symptômes après une infection COVID



Symptômes du COVID long

- Acouphènes et autres problèmes d'audition
- Allergies nouvelles
- Altération de l'odorat/du goût
- Anxiété
- Céphalées
- Dépression
- Douleurs abdominales
- Douleurs articulaires
- Douleurs thoraciques
- Douleurs/spasmes musculaires
- Dysfonctionnement cognitif/brouillard cérébral
- Essoufflement
- Étourdissements
- **Fatigue**
- Fièvre intermittente
- Malaise après l'effort
- Névralgies
- Problèmes de menstruation et de règles
- Problèmes gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, reflux acide)
- Sensations de piqûres d'épingles et d'aiguilles
- Tachycardie/palpitations
- Toux
- Troubles de la mémoire
- **Troubles du sommeil**
- Vision trouble

Symptômes du COVID long



Most common symptoms remaining after 7 months in 966 respondents from a cohort of suspected and confirmed COVID-19 cases. Results obtained via an international web-based survey.

LONG COVID

Week 1 : 13 symptoms

Month 2 : 17 symptoms

Month 6 : 14 symptoms

COVIMPACT

COVIMPACT infographie 1 FR

ETUDE COVID LONG
ET SES IMPLICATIONS
PHYSIQUES, MENTALES
ET SOCIALES

Etude de Sciensano



Cohorte observationnelle prospective en ligne (*questionnaire envoyé aux participants par les agents des centres d'appel dans les jours suivant leur test positif au COVID-19, puis questionnaire de suivi*)

1658 personnes, infectées COVID-19 confirmées entre le 30/04/2021 et le 20/06/21

Evaluation 3 mois après une infection au COVID-19



Fatigue ou épuisement
Maux de tête
Troubles de la mémoire / concentration
Douleurs musculaires
Difficultés respiratoires
Trouble du sommeil
Perte de l'odorat
Douleurs articulaires
Perte du goût
Vertige / Étourdissement
Constipation et/ou diarrhée
Palpitations du cœur
Problèmes de vision
Picotements ou engourdissement
Douleurs thoraciques
Bourdonnements d'oreilles
Toux persistante
Problèmes cutanés
Douleurs abdominales
Perte de l'appétit
Confusion
Malaise général
Perte de poids
Difficulté à parler ou à communiquer
Gonflements (œdème)
Problèmes de déglutition
Incontinence

19 %

51 %

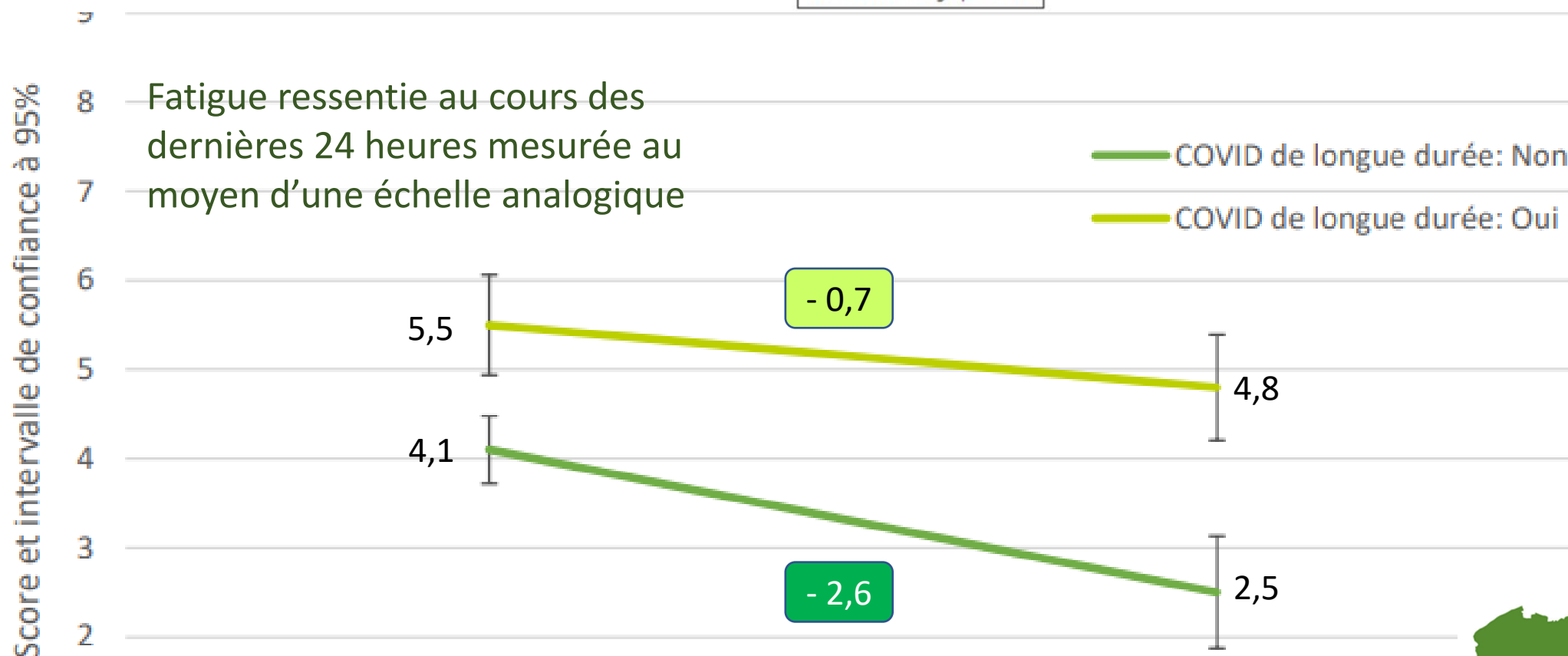
COVIMPACT

47% ont au moins un symptôme, lié à l'infection COVID-19, 3 mois plus tard



COVIMPACT

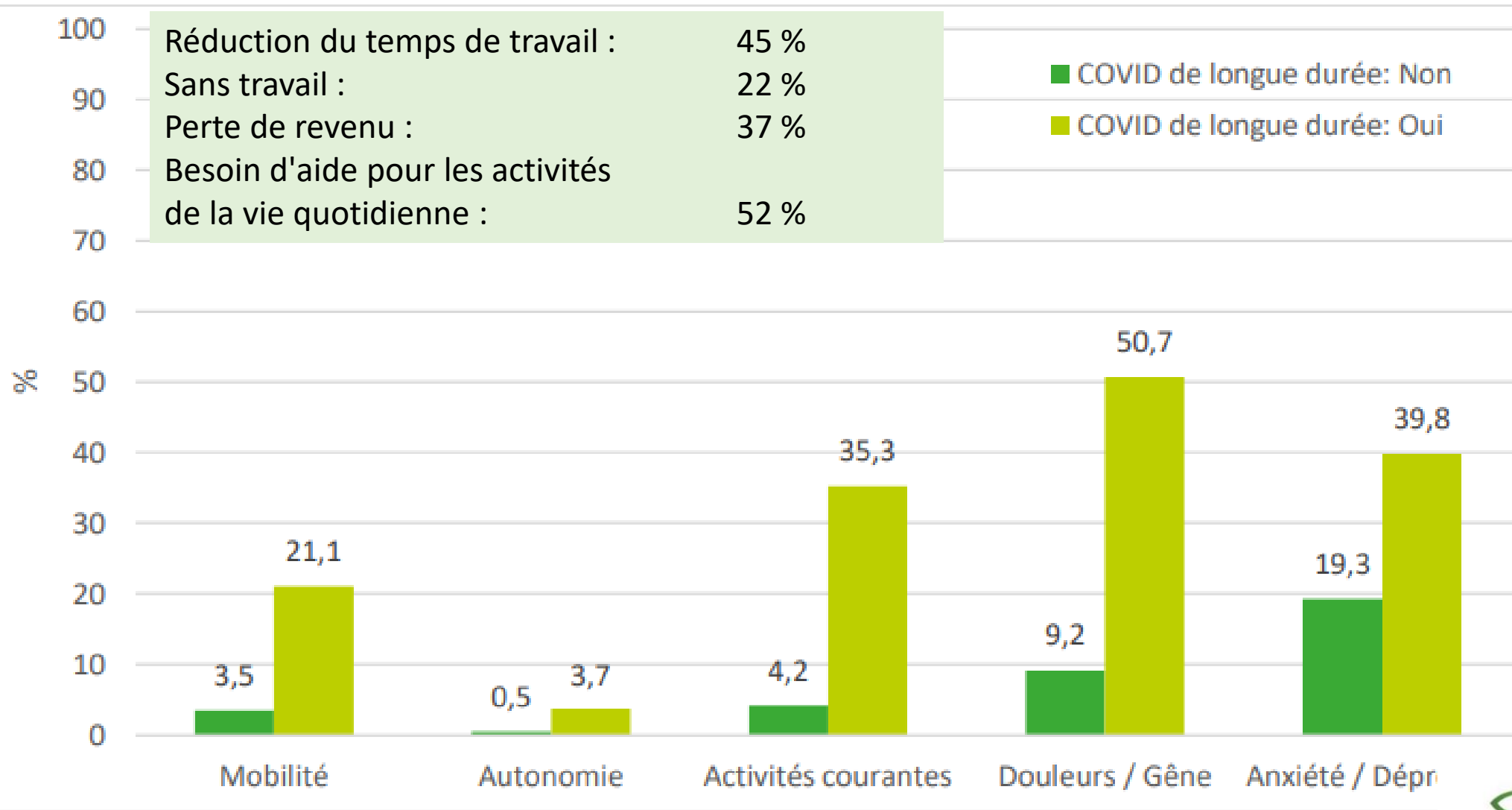
COVIMPACT infographie 1 FR



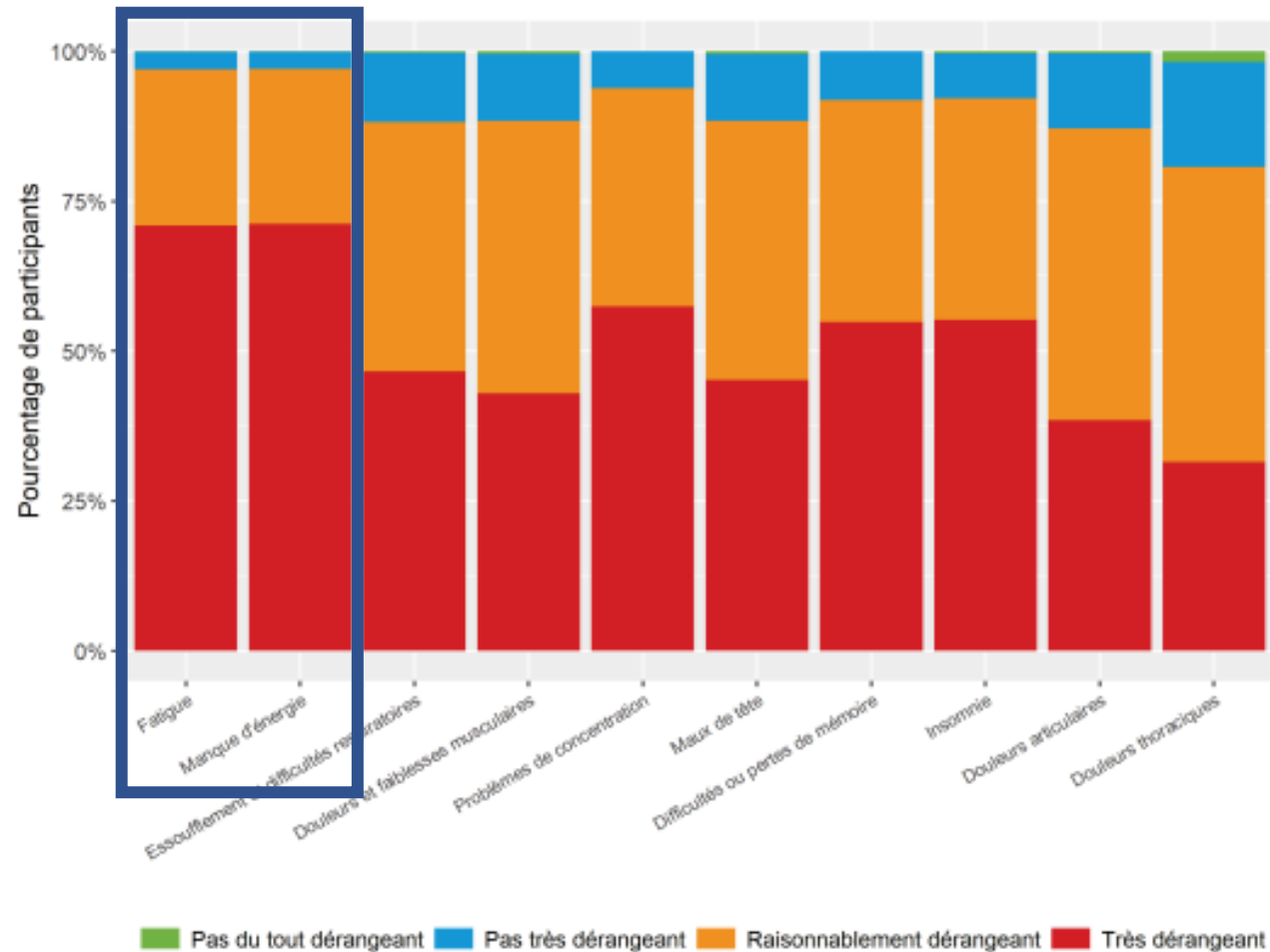
Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis
M. S. Alkodaymi et al. Clin Microbiol Infect. 2022

Fatigue à	
< 6 mois :	32 %
6 à < 9 mois:	36%
9 à <12 mois:	47 %
> 12 mois :	41 %

COVIMPACT



Perception du poids des différents symptômes du COVID long par les patients



Persistance des symptômes
depuis > 4 semaines
86 % PCR +
75 % de femmes



En janvier-février 2021, le **KCE** a réalisé une enquête en ligne auprès de 1.320 personnes atteintes de COVID long

Review Article

Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis

Felicia Ceban^{a,b}, Susan Ling^{a,d}, Leanna M.W. Lui^a, Yena Lee^{a,c}, Hartej Gill^a, Kayla M. Teopiz^a, Nelson B. Rodrigues^a, Mehala Subramaniapillai^a, Joshua D. Di Vincenzo^{a,d}, Bing Cao^e, Kangguang Lin^{f,g}, Rodrigo B. Mansur^{a,h}, Roger C. Ho^{i,j}, Joshua D. Rosenblat^{a,d,h}, Kamilla W. Miskowiak^{k,l}, Maj Vinberg^{m,n}, Vladimir Maletic^o, Roger S. McIntyre^{a,b,c,d,h,*}

	No. of Studies	Proportion	95% CI	<i>p</i>	I ²	Q	<i>p</i> _{subgroup} (χ ² test)
FATIGUE							
Sex							
Females	7	0.46	(0.32, 0.60)	<0.01	96.0%	3.36	0.067
Males	7	0.30	(0.22, 0.39)	<0.01	92.6%		
Age Group^a							
Adults (≥18 years)	65	0.32	(0.26, 0.37)	<0.001	98.3%	13.83	<0.001
Children (<18 years)	3	0.07	(0.03, 0.16)	<0.01	78.5%		
COVID-19 Hospitalization Status							
Hospitalized	45	0.36	(0.30, 0.43)	<0.001	99.4%	1.76	0.185
Non-Hospitalized	10	0.44	(0.34, 0.55)	<0.01	92.9%		
Follow-up Duration							
<6 Months	46	0.33	(0.26, 0.39)	<0.001	99.1%	0.10	0.755
≥6 Months	26	0.31	(0.24, 0.37)	<0.001	99.0%		

The pooled proportion of individuals experiencing fatigue amongst COVID-19 patients 12 or more weeks following diagnosis was **32 %**

Indépendant de la sévérité de l'infection aiguë
Indépendant du taux d'anticorps SARS-CoV-2)

Review

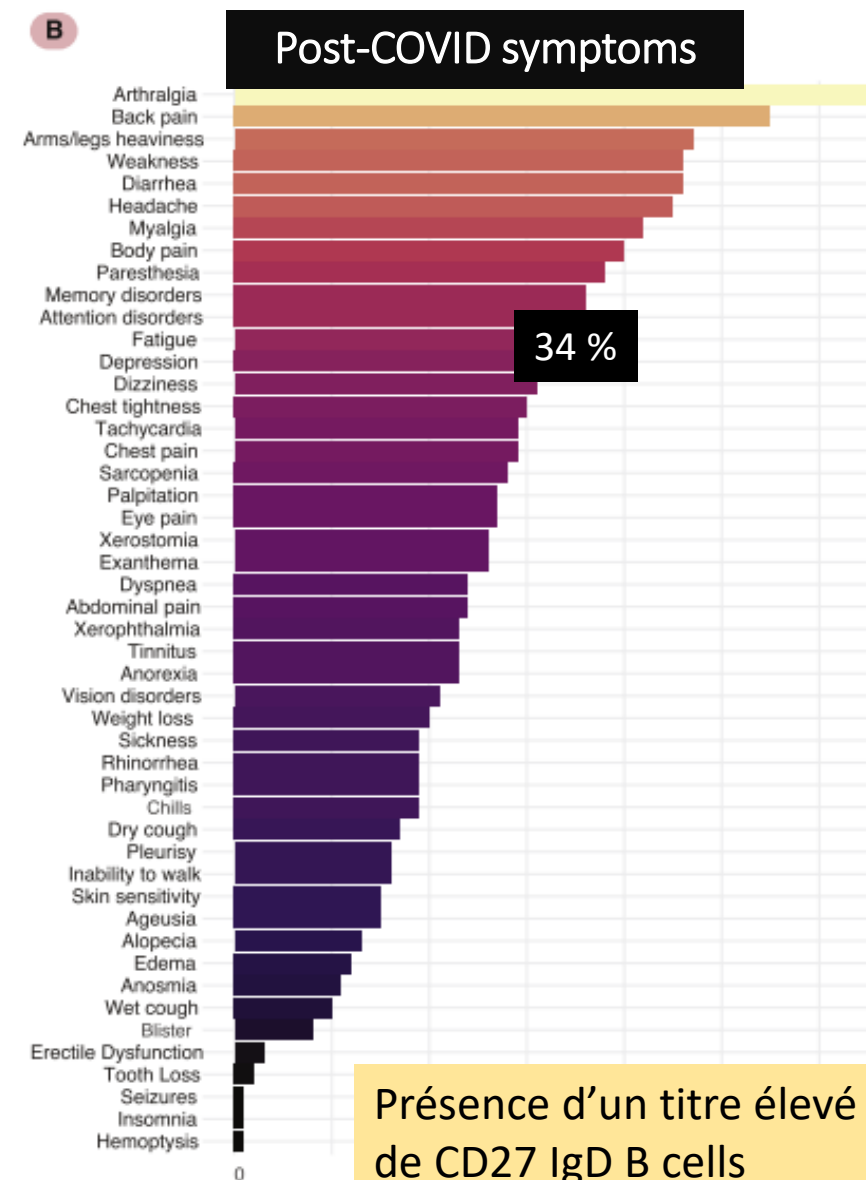
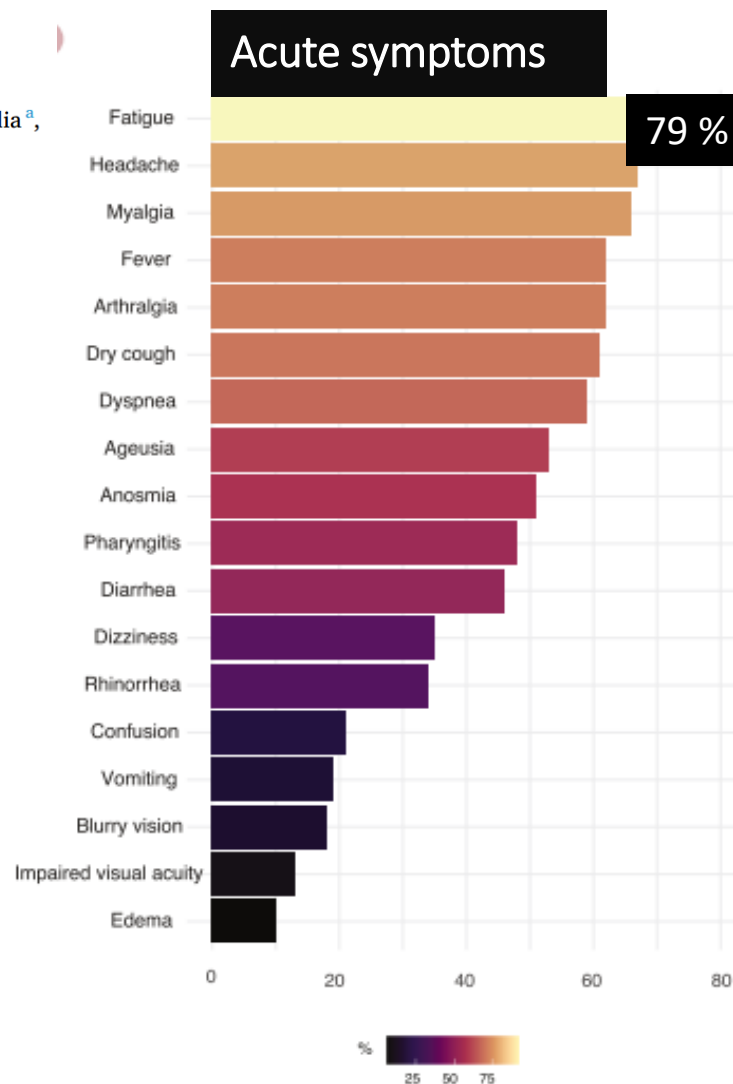
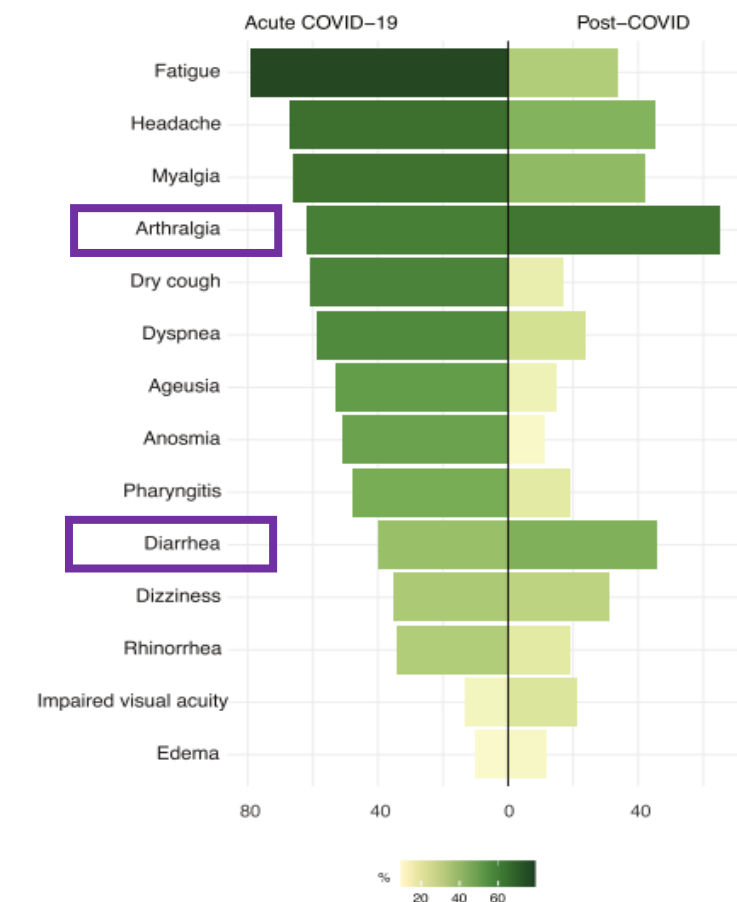
Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review

Juan-Manuel Anaya^{a,b,*}, Manuel Rojas^a, Martha L. Salinas^b, Yhojan Rodríguez^{a,b}, Geraldine Roa^a, Marcela Lozano^a, Mónica Rodríguez-Jiménez^a, Norma Montoya^b, Elizabeth Zapata^a, Post-COVID study group^c, Diana M. Monsalve^a, Yeny Acosta-Ampudia^a, Carolina Ramírez-Santana^a

^a Center for Autoimmune Diseases Research (CREA), School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^b Clínica del Occidente, Bogotá, Colombia

^c School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia



Présence d'un titre élevé de CD27 IgD B cells



Covid long

Âge (**26%** de 18 à 34 ans, **32%** de 35 à 49 ans et **47%** de 50 ans et plus)

Sexe (F/H : 2)

Co-morbidité : 0-1 : **28%** - 2 : **46%** - 3 ou plus : **57%**

Obésité, troubles psychiatriques

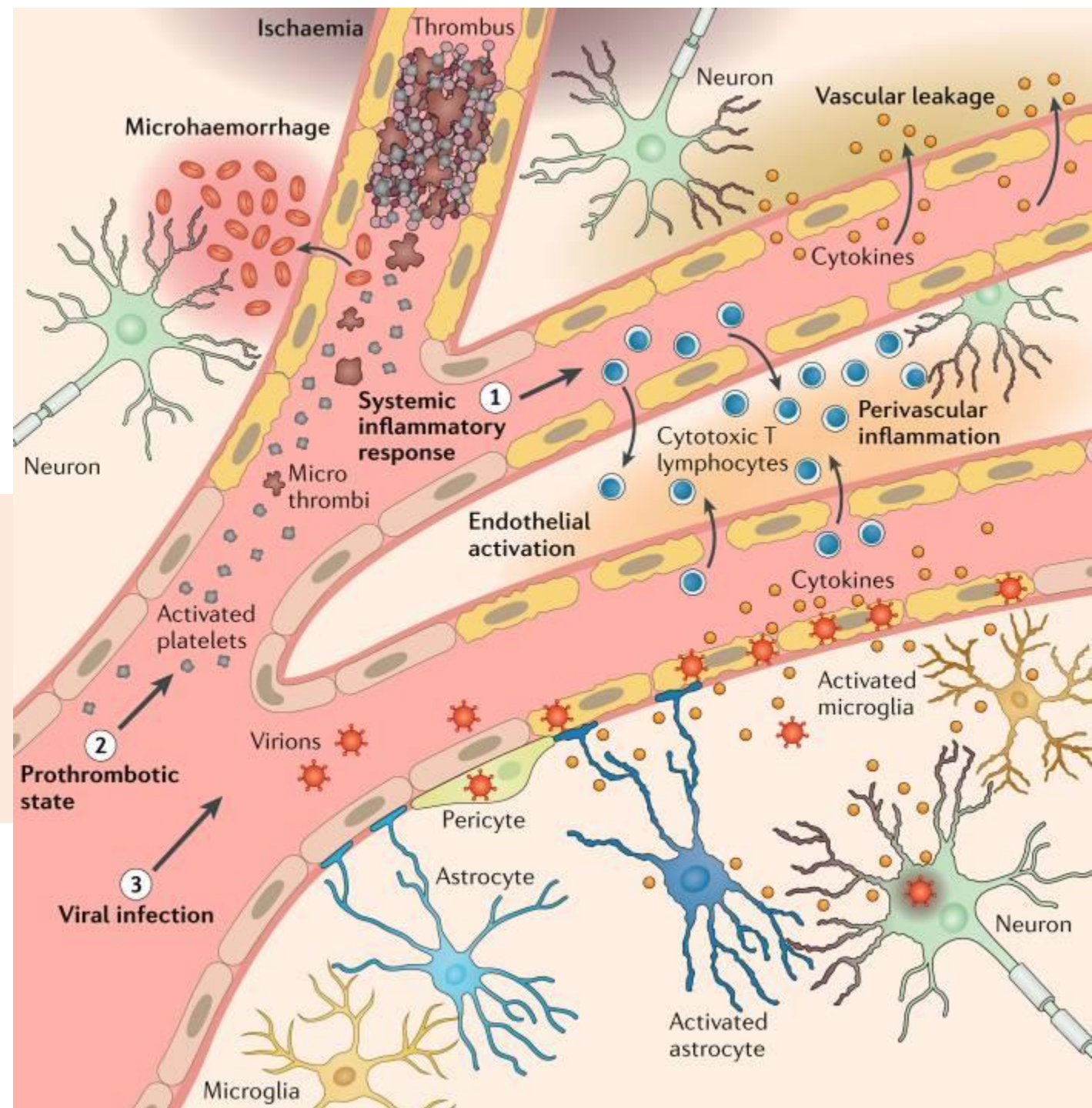
Présence de plus de 5 symptômes à la phase aiguë ?

Infection COVID 19

Une réponse inflammatoire systémique

Un état prothrombotique

Une invasion virale directe du SNC

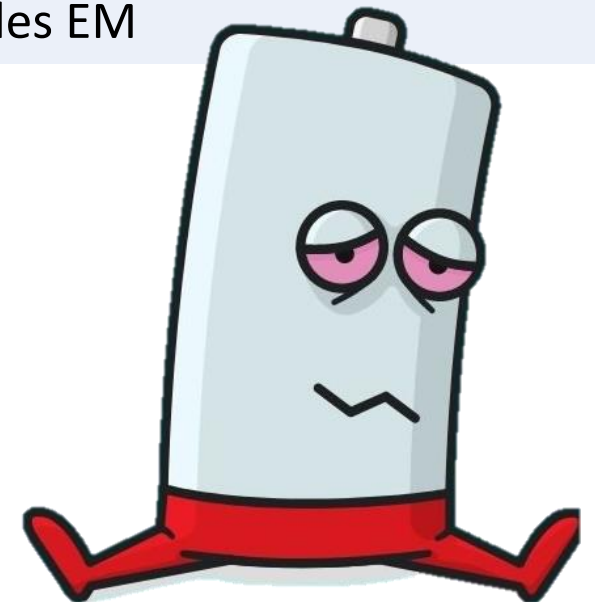


Covid long < syndrome post-infectieux

- la poliomyélite
- la dengue
- le chikungunya
- la fièvre Ebola
- la varicelle
- la grippe H1N1 dite « espagnole » de 1918
- la grippe H1N1 de 2009
- l'agent responsable de l'épidémie de « grippe russe » à la fin du XIXe siècle (coronavirus ?) ;
- la fièvre du Nil occidental (West Nile virus) ;
- la fièvre de la Ross River
- les infections à coxsackie B
- le virus d'Epstein-Barr (EBV)
- les (SARS) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS)

- Coxiella burnetti (fièvre Q)
- Borrelia (maladie de Lyme)
- Giardia lamblia

« L'encéphalomyélite myalgique, archétype du syndrome post-infectieux ». Episode infectieux préalable chez 75 % des EM



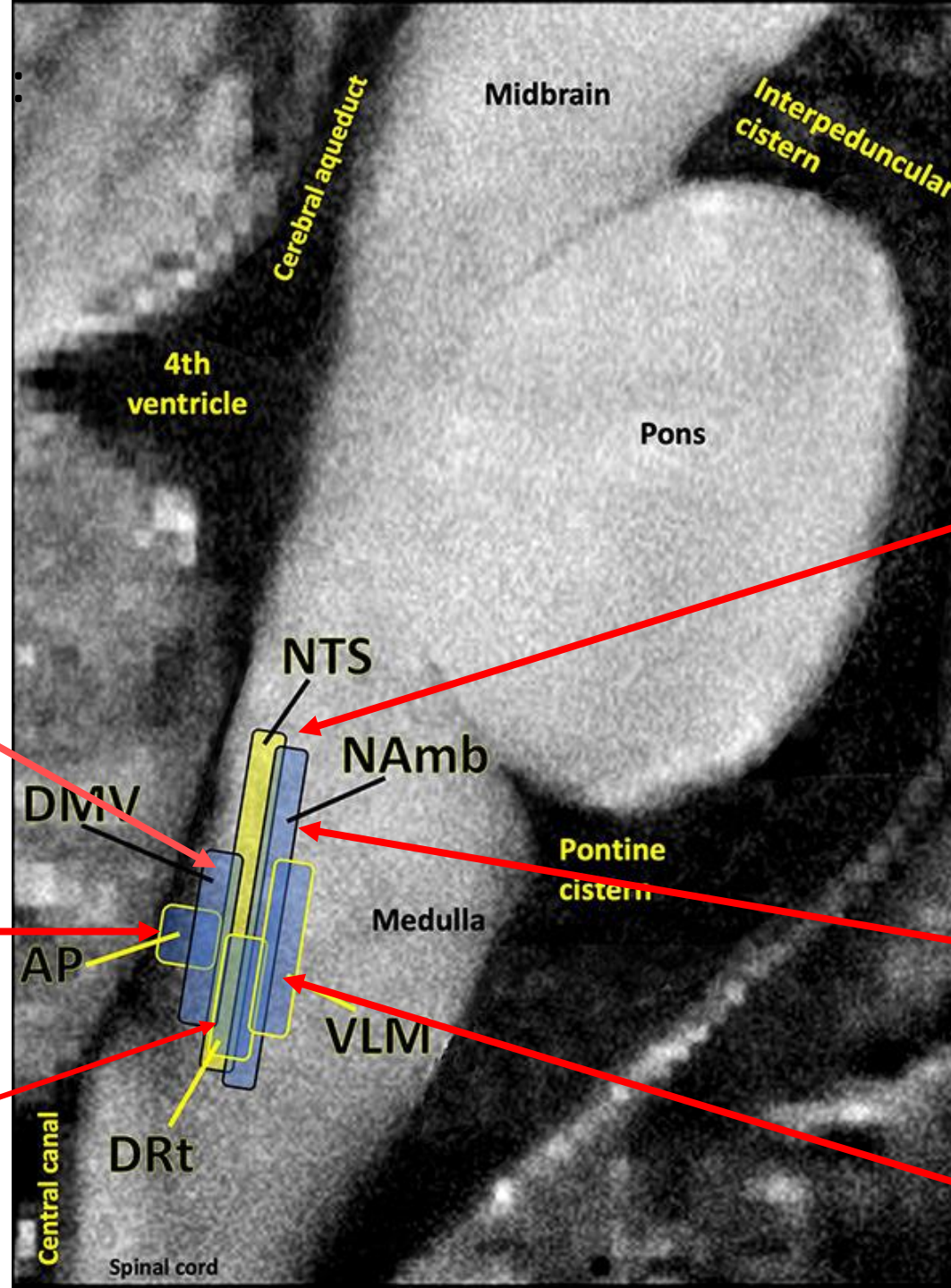
Hypothèses physiopathogéniques des SPI

- « **réservoir infectieux** »
- « **auto-immunité** »
- « **dysbiose** », « microbiome » - « virome »
- « **neuroinflammation** », activation des zones du cerveau responsables de la baisse des activités consommatrices d'énergie
- « **démasquage** » de comorbidités méconnues
- « **dysautonomie** »
- « **déconditionnement cardio-respiratoire et musculaire** »
- « **détresse psychique** »
- « **dysfonction mitochondriale** »
- « **perturbations de la perfusion cérébrale** ».

Encore une hypothèse

Le tronc cérébral

Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms
Amy D. Proal et al. Frontiers in Microbiology. 2021



detection of peripheral inflammation

parasympathetic neuron

nausea/vomiting

inflammatory pain

heart rate

autonomic control of blood pressure and breathing

Hypothèse du tronc cérébral

NFS :

- Afférences sensibles du nerf X

Chémo R des afférences du X :

- Détection des cytokines proinflammatoires

« Réponse en miroir » d'activation gliale dans le TC

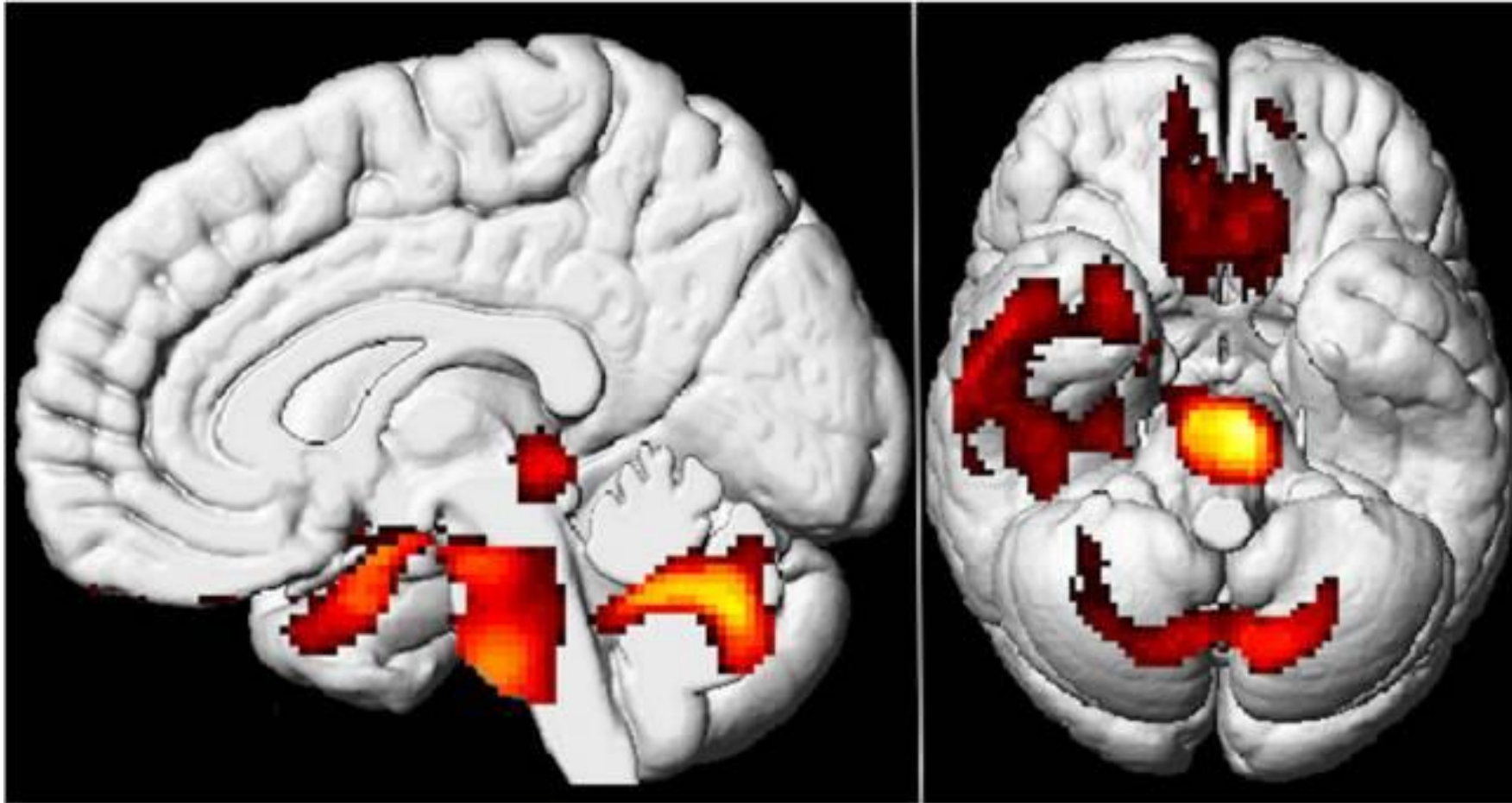
- Triggers :
 - une agression tissulaire
 - un SARS-COV2 persistant
 - l'activité d'autres pathogènes
 - des cellules activées via un mimétisme moléculaire
 - une dysbiose du microbiome ou virome

AREA POSTREMA :

- sans BHC, dense en mastocytes , en bordure du NTS



Hypométabolisme cerebral : biomarqueur du COVID-long ?



PETscan de COVID long

Olfaction

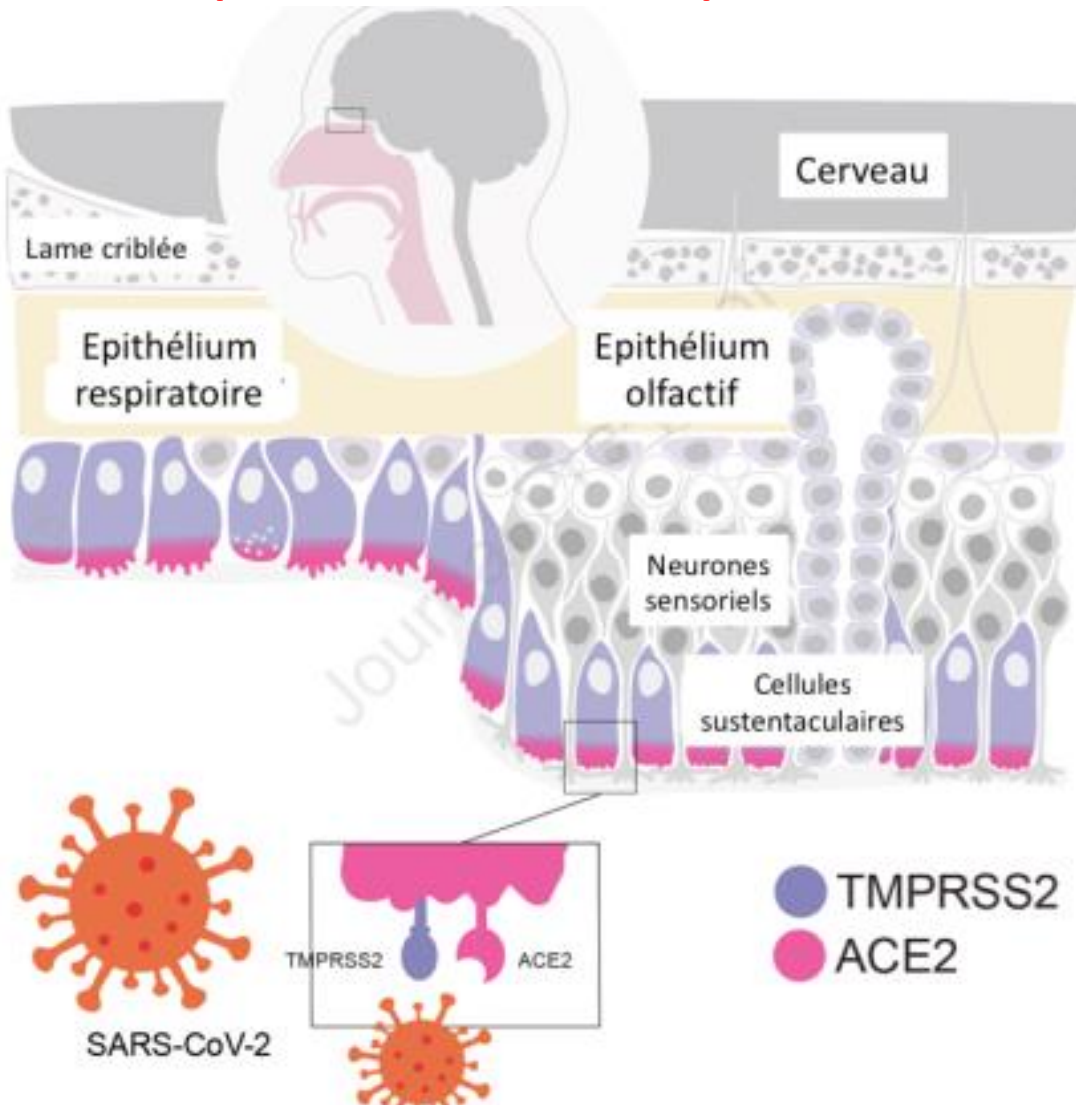
Douleur
Sommeil
Dysautonomie

Fatigue
Sommeil
Mémoire

¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. E. Gued et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021

COVID long et ACE2 R

Neurotropisme du SARS-CoV-2 par le bulbe olfactif



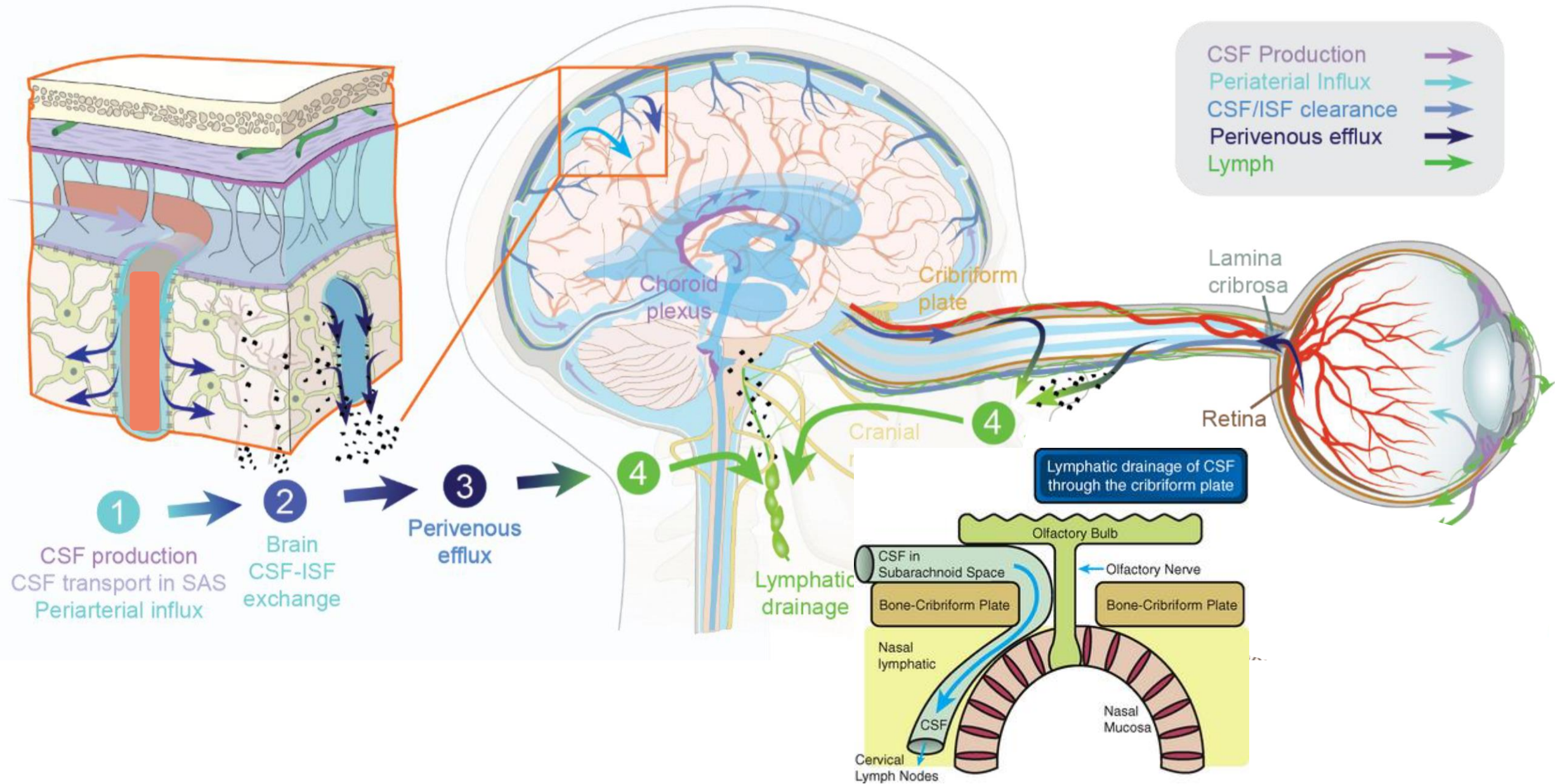
ACE2 R exprimés par

- ✓ les bulbes olfactifs,
- ✓ les amygdales,
- ✓ les hippocampes
- ✓ le gyrus temporal median,
- ✓ le cortex cingulaire postérieur,
- ✓ tronc cérébral

Ce qui explique

- ✓ l'hyposmie,
- ✓ les troubles de l'humeur,
- ✓ les troubles cognitifs,
- ✓ les troubles du sommeil
- ✓ la dysautonomie

Encore une hypothèse...: le système glymphatique



COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come?

Peter Wostyn

Department of Psychiatry, PC Sint-Amandus, Reigerlostraat 10, 8730 Beernem, Belgium

- Troubles olfactifs chez 85 % des COVID 19 = atteinte des cellules épithéliales de soutien des neurones sensitifs olfactifs
- Atteinte des neurones sensitifs de l'olfaction → augmentation de la résistance à l'outflow du LCR → congestion du système glymphatique → accumulation de substances toxiques au sein du SNC et HTIC (céphalées, acouphènes, troubles visuels...)
- Post-Covid fatigue syndrome : forme d'HTIC, excès de LCR dans le système glymphatique

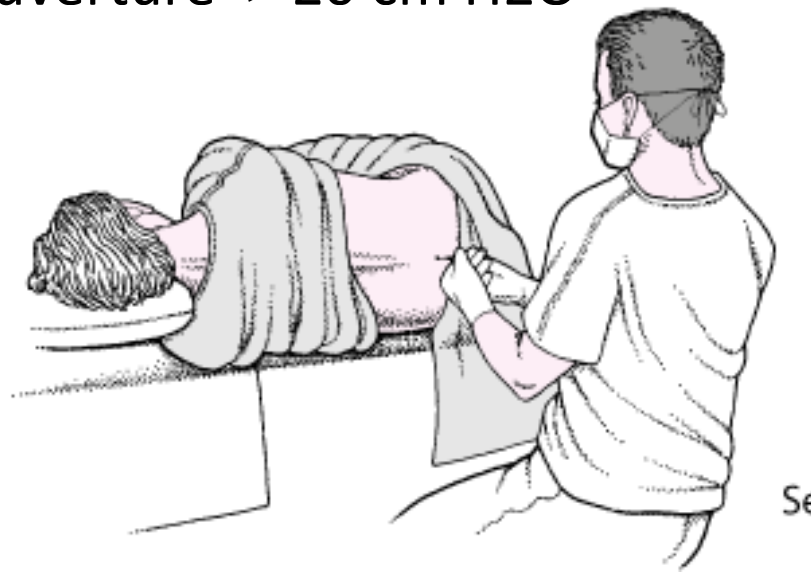
LCR /système glymphatique COVID-19

Isolated intracranial hypertension associated with COVID-19

Marcus Tullius T Silva^{1,2} , Marco A Lima^{1,3},
Guilherme Torezani⁴, Cristiane N Soares⁵, Claudia Dantas⁶,
Carlos Otávio Brandão⁷, Otávio Espíndola¹,
Marilda M Siqueira⁸ and Abelardo QC Araujo^{1,9}

56 patients COVID-19 (*méningite et méningo-encéphalite exclues*) :

- 13 patients COVID-19 : céphalées persistantes et sévères
 - 11 patients (84.6%), la pression d'ouverture > 20 cm H₂O
 - 6 patients (46.1%) > 25 cm H₂O



LCR /système glymphatique CFS

Chronic fatigue syndrome and idiopathic intracranial hypertension:
Different manifestations of the same disorder of intracranial pressure?

J. Nicholas P. Higgins^{a,*}, John D. Pickard^{b,c}, Andrew M.L. Lever^{d,c}

^aDepartment of Radiology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

^bAcademic Department of Neurosurgery, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

^cUniversity of Cambridge, UK

^dDepartment of Infectious Diseases, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

- 20 patients CFS avec céphalées comme symptôme principal
 - 5 patients avec Pression LCR > 20 cm d'H₂O, qui répondaient aux critères diagnostiques de HTIC
- Retrait de LCR = amélioration symptomatique chez 17 patients (85 %) chez les 5 patients avec une pression élevée et chez 12 avec une pression entre 12 cm et 20 cm = diminution des céphalées, meilleur « alertness » et diminution de la fatigue

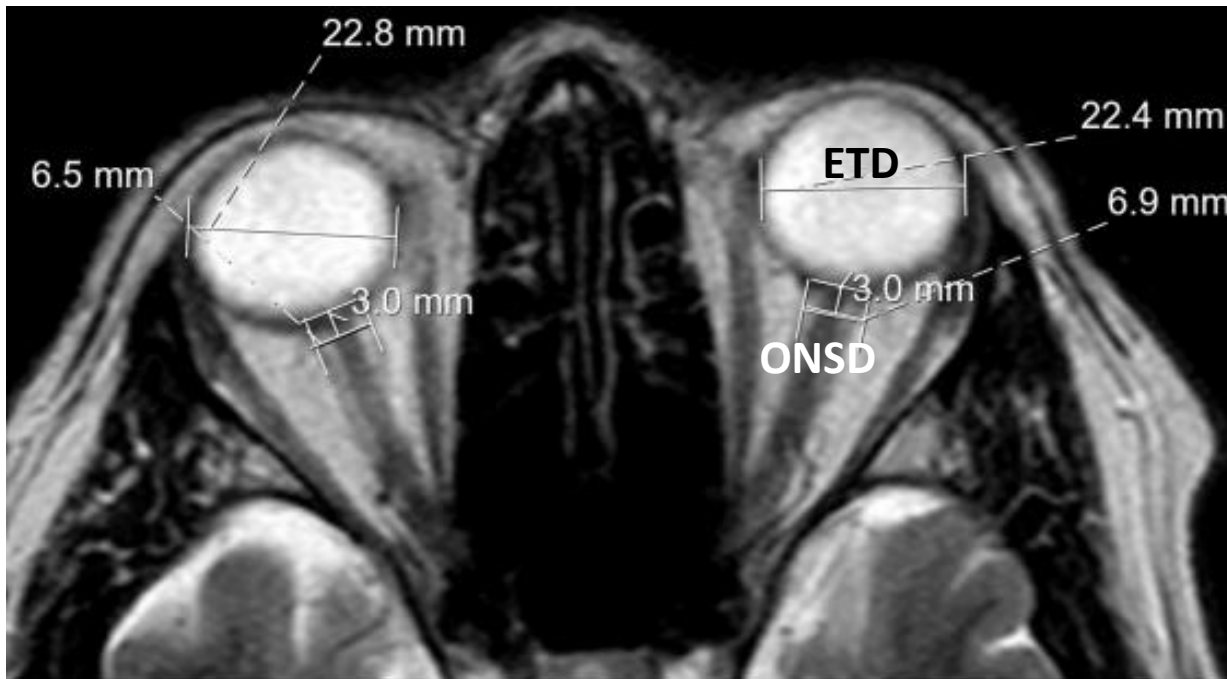
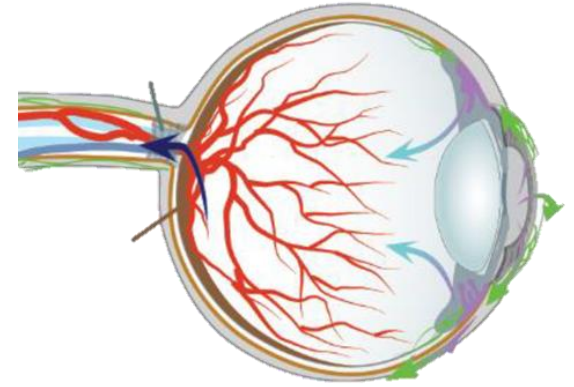
Le retrait de LCR améliore également le turn-over du LCR

Signs of Intracranial Hypertension, Hypermobility, and Craniocervical Obstructions in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome

Björn Bragée^{1,2*}, Anastasios Michos², Brandon Drum^{1,2}, Mikael Fahlgren^{2,3}, Robert Szulkin¹ and Bo C. Bertilsson^{1,2,3}

¹ Division of Family Medicine and Primary Care, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Solna, Sweden, ² ME-center, Bragée Clinics, Stockholm, Sweden, ³ Academic Primary Health Care Center, Stockholm Health Care Services, Region Stockholm, Stockholm, Sweden

LCR /système glymphatique CFS



- Etude sur 171 patients ME/CFS : 83 % avait un ratio ONSD/ETD > 0.22 (**signes possibles d' HTIC**) et seulement 5 % dans la population générale

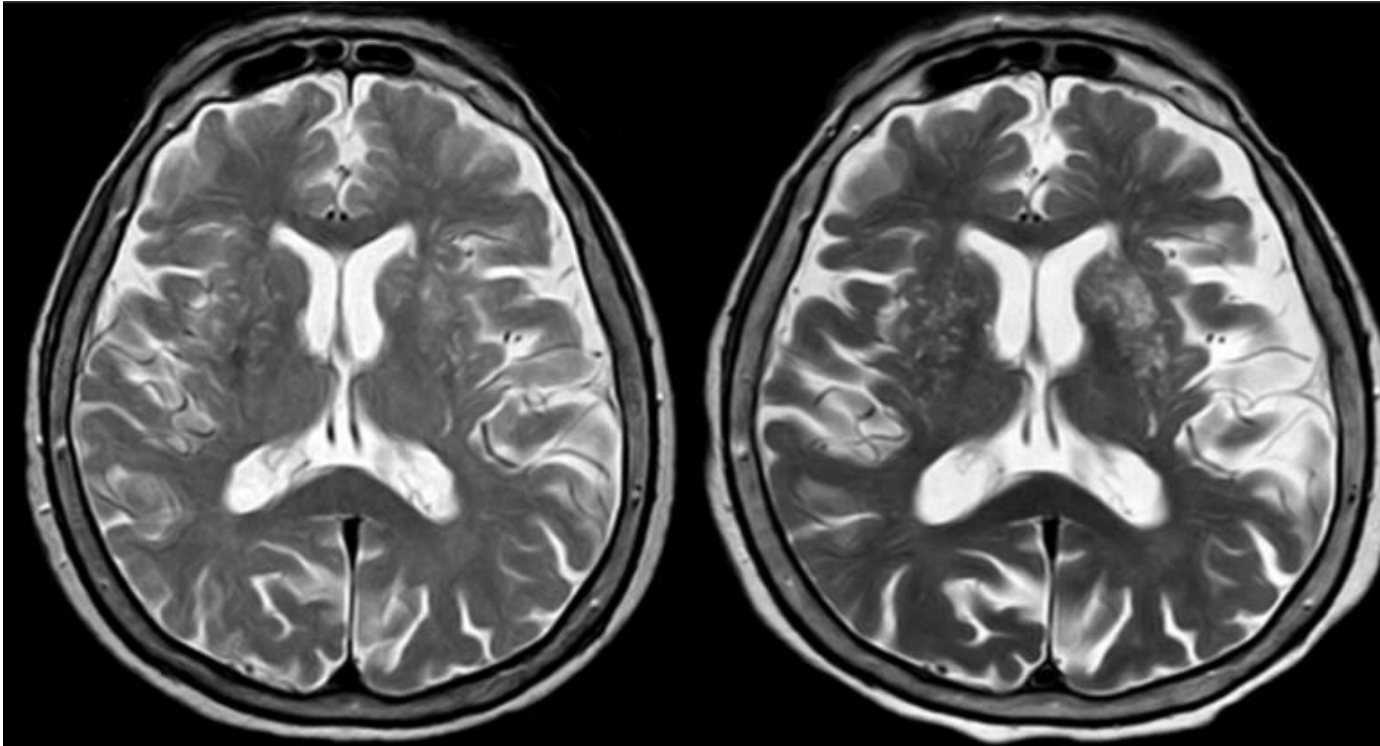
ETD = eyeball transverse diameter

ONSD = optic nerve sheath diameter

Covid long et sommeil

Sleep disturbances in PASC > 40% associated with obesity, black race and mood symptoms.

Sleep disturbances in post-acute sequelae of covid-19 (PASC)
Cinthyia Pena Orbea. SLEEP 2022



Poor sleep quality : 30 % of COVID patients irrespective of acute disease severity and associated with an increased burden of enlarged basal ganglia-perivascular spaces

Long coronavirus disease-related persistent poor sleep quality and progression of enlarged perivascular spaces. A longitudinal study. Sleep. 2022 Jul .

Frank Vandembroucke: «La prise en charge du covid long va être un modèle de médecine intégrative»

- Remboursement des soins à partir du 1^{er} juillet 2022
- Estimation : 13.000 patients
- Covention prévue pour 1 an
- Budget 6,748 millions €
- 2 trajets de soins

Quid de la fatigue...?

1 seul dispensateur de soins
logopèdes, kinésithérapeute,
psychologue

Convention
Coordinateur de soins



- Prise en charge holistique, en soins primaires
- Ecoute empathique, stratégie thérapeutique personnalisée
- Accéder à des services multidisciplinaires de revalidation physique et cognitive
- Pas de médicament EBM

Covid long_____?

- ✓ SPI _____ Covid long _____ SFC
- ✓ Spécificités : PACS, PICS, hospitalisation
- ✓ Fatigue 32 %
- ✓ Troubles du sommeil ??
- ✓ Impact sur la qualité de vie, l'autonomie, le retour au travail
- ✓ Pathogénie : neurotropisme R ACE2, neuroinflammation du TC, hypométabolisme cérébral, système glymphatique
- ✓ Compréhension : grandes cohortes, avec groupes témoins, longue durée, critères diagnostics validés
- ✓ Offre de soins : 😞😞😞



Long COVID : a long way...

