

Étude descriptive et narrative de cas de Long Covid en médecine générale et intérêt diagnostique de la scintigraphie cérébrale.

Rapport de recherche clinique

Marc Jamouille^{1*}, Gisèle Kazeneza-Mugisha² et Ayoub Zayane³

Cabinet Médical Janson, Charleroi, Belgique.

¹ MD, PhD, Médecin de famille, Université de Liège

² Etudiante en médecine, Université de Mons

³ MD, Médecin de famille,

10 Décembre 2021.

*: marc.jamouille@uliege.be

Résumé

Les soins primaires sont soumis à une forte pression par les patients atteints de Covid-19 et ceux touchés par le Long Covid. La question du Long Covid, son diagnostic et son approche thérapeutique sont abordés ici en détail. Le Long Covid est décrit sur base d'un suivi de la littérature mais aussi de l'expérience clinique accumulée en consultation de médecine générale. Les principales caractéristiques de vingt et un cas (seize femmes) de Long Covid rencontrés en 2021 sont exposées. L'expérience de six d'entre eux est relatée sur base des notes de leur dossier médical. Ces six patients ont été interviewés et invités chacun à relire et corriger les textes les concernant. Il s'agit donc d'une étude descriptive basée sur la clinique et la narration du vécu, vérifiée par les patients. Le Long Covid, première maladie dans l'histoire de la médecine à avoir

été décrite d'abord par les patients eux-mêmes sur les réseaux sociaux, n'est pas encore précisément définie et les symptômes multi-systémiques peuvent être non spécifiques ou varier en fonction des organes touchés. Le diagnostic repose sur l'écoute attentive de l'histoire du patient. Une fatigue irrépressible inconnue auparavant, un brouillard cérébral, des troubles de la mémoire de travail avec éventuelle anomie, une anosmie, une dysgueusie ou d'autres symptômes multiples survenant après un Covid aigu sont très caractéristiques du Long Covid. Les preuves biologiques du Covid manquent chez dix patients. La PCR a pu être ne pas être faite ou être négative en phase aiguë de la maladie. Les anticorps anti-SARS-CoV-2 ne sont pas toujours présents ou sont indiscernables des anticorps post-vaccinaux. Dans treize des vingt et un cas présentés, la scintigraphie cérébrale (ECD Tc-99m) a pu mettre en évidence un trouble sévère de la perfusion cérébrale. Deux scintigraphies cérébrales de contrôle à trois mois ont montré une amélioration importante. Dans dix cas, les preuves de laboratoire manquent. Le dosage des anticorps tissulaires (Lymphocytes B) est attendu.

Un patient qui présente plusieurs mois après un Covid des symptômes médicalement inexpliqués, peut très bien être un Long Covid.

Il n'y a aucun traitement spécifique connu. La revalidation neurocognitive et la physiothérapie peuvent aider ces patients qui ont besoin d'un accompagnement empathique à long terme pour supporter leur état.

Mots clefs : Long Covid ; médecine générale ; médecine narrative ; scintigraphie cérébrale ; recherche mixte

Messages clefs

- Le long Covid est une affection d'apparition récente, multi-systémique, de longue durée et qui peut être très débilante.
- Les principaux symptômes sont une fatigue intense, un épuisement à l'effort et des troubles cognitifs et de la mémoire, entre autres.
- Les patients qui en souffrent peuvent ne pas s'en rendre compte, ne pas en parler ou attribuer leur problème à d'autres causes.
- L'usage de la scintigraphie cérébrale comme outil diagnostique de l'atteinte du flux sanguin cérébral dans le Covid Long neurologique devrait être validée.
- L'immunité tissulaire doit être disponible pour prouver le Long Covid en cas de séronégativité humorale ou pour distinguer l'immunité post vaccinale.
- Il n'existe pas encore de traitement identifié qui puisse être recommandé. Une écoute attentive, un soutien empathique et une réhabilitation cognitive et physique sont suggérés et devraient être organisés ou soutenus par l'état.

1 Introduction ; Long Covid en médecine de famille

Le Covid-19 n'est plus seulement une maladie aiguë. Chez un grand nombre de patients préalablement infectés, qui peut varier, selon les auteurs, de 10% à plus de 50%,^{1,2} elle peut évoluer vers une maladie invalidante, durant parfois plusieurs mois, appelée Long Covid, qui n'est apparue dans la littérature qu'à l'été 2020.^{3,4} Il est encore difficile de poser le diagnostic, car les signes et symptômes ont des propriétés diagnostiques non évaluées. Le Long Covid est également très difficile à définir.⁵ Un consensus Delphi, dirigé par l'OMS, a été nécessaire pour parvenir à une définition.⁶ La vision du Long Covid dans la littérature internationale a toujours un biais de sélection important. Les articles qui en traitent sont très hospitalo-centrés et parlent plus de la vision que le médecin a du Long Covid que de celle portée par les patients.⁷

Il s'agit d'une maladie multi-systémique, qui survient le plus souvent après une maladie aiguë relativement bénigne⁸ ou un syndrome grippal et qui englobe des groupes distincts de symptômes hétérogènes qui peuvent se chevaucher et évoluer dans le temps et sont parfois difficiles à relier au Covid-19.

Il s'agit également de la première maladie dénommée par les patients eux-mêmes par le biais d'échanges sur les réseaux sociaux. Des groupes de défense des patients, dont de nombreux membres s'identifient comme des cas de Covid Long, se mobilisent également via Internet et les réseaux sociaux, par exemple en France : (apresj20.fr), au Royaume-Uni : (longcovid.org), aux Pays-Bas : (coronaplein.nu), en Allemagne : (longCoviddeutschland.org), Canada : (covidlonghaulcanada.com) ou États-Unis d'Amérique : (survivor-corps.com). Au Pays-Bas un site, lancé pour l'étude RECOVER⁹ permet aux patients un autotest ([Moe na corona ?](#)). De nombreux groupes de soutien au Covid Long sont apparus sur Facebook, avec plusieurs dizaines de milliers de membres. Tous ces patients participent volontiers à des enquêtes en ligne.

Le syndrome de Long Covid survient chez des patients qui souvent présentent déjà une comorbidité élevée.¹⁰ Ils ont aussi parfois du mal à se faire entendre et peuvent être étiquetés comme *heartsink patients* (*patients insupportables*).¹¹ La maladie peut être très invalidante et est en train de devenir un grave problème de santé publique : près d'un million de personnes en sont affectées rien qu'au Royaume-Uni.¹² Le terme *Long Covid* désigne des symptômes persistant plus de quatre semaines après le diagnostic, généralement pris en charge en médecine générale. Un état de fatigue insupportable, un brouillard cérébral¹³ et des myalgies sont les symptômes les plus fréquents. Les symptômes peuvent être multiples et d'intensité variable selon les zones du corps touchées. Des troubles cognitifs, des déficits de mémoire et d'attention, une anémie, une dysarthrie, des troubles comportementaux frontaux, une dysrégulation autonome, des maux de tête, une dyspnée, une anosmie, une dysgueusie, des troubles cutanés ou digestifs, une détresse psychosociale, une solitude, une anxiété, une dépression et des troubles du sommeil ont été

associés au Long Covid.^{14, 15, 16, 17}

Il faut distinguer les patients post-Covid dont l'état général a été très altéré après des atteintes cardiaques, pulmonaires ou autres en conséquence d'un Covid sévère, de ceux qui quelques mois après un Covid, qui a pu paraître banal, présentent encore un syndrome inhabituel d'épuisement, de troubles neurocognitifs ou mentaux avec troubles de la mémoire et notamment perte du mot. Une méta-analyse montre qu'après un épisode aigu avec hospitalisation, les symptômes les plus fréquents sont les douleurs thoraciques, la fatigue, la dyspnée et la toux.¹⁸ Dans le Long Covid, l'épuisement, les troubles mnésiques et de concentration sont au premier plan et la qualité de vie est très altérée.¹⁹

L'absence de marqueurs spécifiques fait reposer le diagnostic sur la parole du patient, ce qui n'est pas sans conséquences médico-légales.²⁰ Seul un PET scan pourrait fournir des informations précises comme l'hypo-métabolisme qui affecte certaines zones cérébrales chez certains Long Covid à forte composante neurologique.^{21, 15, 22, 23} La réversibilité de la diminution du métabolisme néocortical du glucose évaluée par tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose, accompagnée d'une amélioration des fonctions cognitives, peut survenir après 6 mois chez certains patients.²⁴ Cependant, ce procédé n'est pas très accessible et est également coûteux. La scintigraphie cérébrale, qui est en revanche plus accessible, peut éventuellement mettre en évidence un trouble métabolique cérébral semblable à ce qui est retrouvé dans la maladie d'Alzheimer ou l'accident vasculaire cérébral.²⁵

Donc, à ce jour, nous ne sommes sûrs de rien, ni de ce qu'est vraiment le Long Covid, ni de son histoire naturelle,²⁶ ni de sa prévalence, ni de sa pathologie et il n'existe pas de traitement spécifique.²⁷ De plus, même si certaines recherches paraissent encourageantes, il n'est pas certain que la vaccination protège du Long Covid.²⁸ Les médecins de famille peuvent être des sources d'explications précieuses. Le médecin peut certainement fournir des informations et un soutien à ces patients désemparés et parfois stigmatisés.²⁹ Les inégalités en matière de santé sont la règle dans de nombreux pays et comme l'indiquent Berger et al., *"les prestataires de soins primaires sont dans une position unique pour fournir et coordonner les soins aux patients vulnérables atteints du syndrome post-Covid"*.³⁰ Les soins psychothérapeutiques, la révalidation neurocognitive et la physiothérapie semblent apparemment apporter un certain réconfort^{31, 32} bien que les traitements soient encore controversés. Parkin et al. proposent *"un modèle de soins intégré et multidisciplinaire pour faire face au nombre croissant de cas"*.³³ Cette formulation fait une référence intéressante aux descriptions du travail du médecin de famille³⁴ qui pourrait très bien, comme le souligne Ward et all., devenir le gestionnaire d'une telle approche.³⁵

Il n'existe pas encore de recommandations définitives, fondées sur des preuves, pour la prise en charge du Long Covid. Les patients doivent donc être pris en charge de manière pragmatique et symptomatique.³⁶ Une étude de Catalan et al. suggère que les patients qui reçoivent des corticostéroïdes lors de leur admission pour Covid-19 aigu hypoxémiant sont moins susceptibles de présenter des symptômes persistants et plus susceptibles d'avoir une meilleure qualité de vie à un an de leur admission.³⁷ Il faut souligner que l'amélioration du métabolisme du Long Covid à six mois a déjà été démontrée par le PET Scan.²⁴

Lorsque les examens biologiques habituels n'expliquent pas la fatigue et ne guident pas non plus vers un diagnostic, la parole du patient reste. La médecine narrative,³⁸ est fondée sur la confiance, exprimée lors d'une consultation entre deux personnes qui se connaissent souvent depuis longtemps. La continuité relationnelle³⁹ est une des caractéristiques de la médecine générale, et cette continuité permet au médecin de famille de faire face à la polymorbidité et à sa complexité.⁴⁰ Un tiers des patients atteints du syndrome post-Covid présentent des comorbidités préexistantes.¹⁰

Le médecin de famille^a est un interlocuteur naturel et sera donc bien placé pour exercer sa capacité à trouver un problème⁴¹ à le transformer en question de recherche. Il s'agit comprendre comment le Covid-19 est responsable de symptômes inattendus qui accablent le patient, ses proches et son employeur, qui ne comprennent pas forcément la situation. Cette relation empathique permet également au patient de faire état de plaintes qui ne sont pas acceptables pour lui, comme une fatigue épuisante ou un sentiment de dépression inconnu jusqu'alors, qu'il n'osera pas exprimer à sa famille et qui lui font craindre l'avenir.⁴² Des études menées auprès de travailleurs a montré que nombre d'entre eux ne consultent pas leur médecin pour ce syndrome et se heurtent à la stigmatisation sociale lors du retour au travail.^{43,44}

Il est important de procéder à une anamnèse minutieuse, de s'enquérir d'une infection préalable par le Covid-19, et de bien détailler et noter tous les symptômes et leur chronologie, symptômes légers ou sévères qui peuvent toucher tous les organes. Il est également essentiel d'évaluer les troubles cognitifs et les répercussions psychologiques.⁴⁵ Un médecin généraliste ne doit pas être surpris d'entendre un patient atteint d'un Long Covid dire : "*Mon corps et moi prenons des chemins séparés*".

La certitude du diagnostic même est faible et est d'abord clinique. Dès lors, une anamnèse minutieuse sera indispensable pour soutenir le patient, pour identifier et "nommer" la maladie,⁴⁶ pour la justifier auprès de lui-même, de ses proches, de son employeur et de son assureur. Car cette maladie

a. Médecin de famille et médecin généraliste sont des équivalents. Le terme "général" réfère à l'extension du domaine, le terme "famille" indique qu'il est un médecin des personnes.

fatigante semble sans fin et sans remède. De plus, s'il elle est non reconnue, le patient sera incompris et délaissé. Un médecin peut se sentir mis en échec en se voyant réduit à écouter et à réconforter alors que c'est précisément son rôle. Si le médecin n'identifie pas le problème et diagnostique un cas de symptôme médicalement inexpliqué, de dépression, de sinistrose ou de crise d'angoisse, le patient va se sentir non reconnu dans sa souffrance et perdra confiance dans le thérapeute. La relation ne pourra dès lors s'établir. C'est un cas typique d'application de la prévention quaternaire dont le but est de renforcer la relation médecin-patient et d'éviter ainsi tout préjudice.⁴⁷

Pour contribuer à la connaissance du Long Covid, il nous semble que la parole des patients est essentielle. L'objectif de cette publication est de donner la parole aux patients, d'identifier leurs problèmes et comprendre comment nous pouvons les accompagner au mieux. La médecine clinique tente d'intégrer l'expérience du clinicien, les valeurs du patient et les meilleures informations scientifiques disponibles. Ces trois piliers sont aussi ceux de la Médecine basée sur les preuves.⁴⁸ Mais dans ce cas présent, il n'y a pas d'évidence, elle est en construction. Patients et médecin procèdent ensemble à l'élaboration du savoir. Il s'agit donc d'un type de recherche-action⁴⁹ par laquelle, comme le souligne J. Pols, il nous revient "*d'articuler la connaissance que les patients développent*".⁵⁰

2 Méthode ; suivi à long terme et participation des patients

2.1 La consultation comme lieu de recherche

Le cadre est celui de la médecine générale, en Belgique, dans un cabinet de groupe de médecins de famille travaillant à l'acte dans une relation de confiance à long terme avec leurs patients, basée sur la continuité interpersonnelle. Le médecin généraliste, pour qui la charge Covid a modifié l'exercice professionnel en le rendant plus accessible, notamment par la consultation à distance,⁵¹ est le gestionnaire de l'information du patient. Il assure donc la continuité informationnelle⁵² par la tenue d'un index diagnostique (liste des problèmes) et d'un index thérapeutique (liste des médicaments) ainsi que d'un journal quotidien. Il a aussi une fonction de recherche et d'enseignement et reçoit des étudiants en stage. Il faut prendre en compte que chaque consultation peut initier un processus de recherche.

2.2 Un tableau récapitulatif des cas disponible en ligne

Les patients rencontrés depuis le début de l'épidémie et qui ont fait envisager un Long Covid sont répertoriés de façon anonyme dans un tableau

récapitulatif disponible en ligne avec leurs caractéristiques cliniques et biologiques. Ce fichier Google Sheets en ligne, disponible au paragraphe "Résultat", reprend les éléments suivants si disponibles :

- Général : ID, âge, sexe, emploi (o/n), jours d'arrêt de travail.
- Dates : du Covid aigu, de diagnostic du Long Covid, de la PCR positive, de la sérologie humorale Covid, de la 2ème vaccination, de la scintigraphie, du CT-Scan ou de la RMN, du DUSOI, des cartes COOP.
- Symptômes : du Covid aigu, du Long Covid.
- Certitude (oui/non) : clinique, de laboratoire.
- Longitudinalité : nombre de mois avant le diagnostic de Long Covid, durée du Long Covid, évolution.
- Comorbidité : en CISP-2.
- Échelles d'évaluation : gravité globale par Dusoi/ Wonca, état fonctionnel par cartes COOP/ Wonca
- Protocoles : de scintigraphie, du CT-Scan ou de la RMN

Le tableau est disponible en ligne : <https://tinyurl.com/tablelongcovid>). Il est aussi prévu de l'utiliser pour une recherche ultérieure abordant les profils génétiques et immunologiques des patients dans le cadre d'une recherche internationale menée par le Consortium Génétique Européen.⁵³ Le tableau comporte 3 feuillets. Le premier liste les vingt et un cas considérés comme pertinents avec leurs caractéristiques. Le deuxième explique le nom des champs. Le troisième montre les trois cas incertains qui ont été retirés de l'étude.

2.3 Outils de la recherche clinique

2.3.1 Description de la comorbidité

Les problèmes de santé cliniquement importants portés par les patients sont indiqués au moyen des codes alphanumériques de la Classification Internationale des Soins de Santé 2ème édition (CISP-2)⁵⁴ déjà utilisés dans les Dossiers Médicaux Informatisés (DMI) en Belgique. Ces codes peuvent être reportés sur le site Internet : <https://www.hetop.eu/hetop/3CGP/fr> où le lecteur pourra trouver leur description en détail.⁵⁵ Une double page A4 reprenant l'ensemble des rubriques de la CISP-2 est disponible en ligne.⁵⁶

2.3.2 Certitude

On envisage ici la certitude clinique, soit la conviction par le praticien que les éléments d'anamnèse et paracliniques qu'il a à sa disposition lui permettent de rejeter avec une forte probabilité que le cas présenté soit dû à une autre affection.⁵⁷ En clinique, la décision doit être prise même si le praticien sait que l'affirmation contient toujours une possibilité d'incertitude. Ne sont affichés que les cas estimés cliniquement certains.

La certitude biologique, aussi notée "oui" ou "non", se réfère ici à la disponibilité d'un test PCR positif et/ou d'une sérologie Covid positive avant vaccination. Pour le moment, seule l'immunité humorale est disponible.

2.3.3 Gravité

Le degré de sévérité est évaluée par le médecin au moyen du Duke Severity of Illness Checklist (DUSOI) adapté à la médecine de famille sous le nom de DUSOI/WONCA.^{58,59} L'indice est basé sur quatre paramètres : l'état des symptômes, la présence de complications, le pronostic au cours des six prochains mois sans traitement et la traitabilité, c'est-à-dire la réponse attendue au traitement. Le score va de 0 (aucune gravité) à 5 (très grave). Le formulaire DUSOI/WONCA avec un mode d'emploi est disponible en ligne.⁶⁰

2.3.4 Statut fonctionnel

L'atteinte de l'état fonctionnel est évaluée par les patients eux-mêmes par les six cartes COOP/WONCA.⁶¹ L'état général, la capacité à réaliser les activités quotidiennes, la condition physique, la gestion émotionnelle, la capacité à avoir une vie sociale et les changements d'état de santé sont évalués par les patients sur les 6 cartes COOP/WONCA correspondantes. Ils se donnent une cote de 1 (bonne performance) à 5 (ne peut le faire). L'indice global aura une valeur de 6 (excellente forme) à 30 (état fonctionnel totalement altéré). Un manuel reprenant les 6 cartes COOP/WONCA en plusieurs langues et leur mode d'emploi sont disponibles en ligne.⁶²

2.4 Médecine narrative, approche qualitative

Une relation médicale clinique détaillée a été établie par le médecin pour les six premiers patients rencontrés qui présentaient des signes très importants de Long Covid. Ces six personnes ont reçu la visite de GK, étudiante en médecine qui n'a pas pris part aux soins. Selon les principes de la médecine narrative,³⁸ GK a procédé aux interviews sur base de questions standardisées semi-ouvertes. Ces interviews enregistrées ont été retranscrites intégralement et serviront à une recherche qualitative ultérieure. GK a ensuite relu et modifié avec chaque patient la relation médicale clinique qui le concernait. Les patients interviewés ont choisi leur pseudonyme et ont été invités à lire et à corriger si nécessaire la relation de leur cas qui est reproduite ci-dessous.

2.5 Laboratoire et imagerie

Dans la mesure de leur disponibilité, les résultats des tests PCR et de la sérologie humorale Covid sont indiqués avec leurs dates de réalisation. Les sérologies sont payantes en Belgique et ne sont donc pas demandées systématiquement. Aucune autres analyses usuelles de laboratoire demandées lors des mises au point ne se sont révélées contributives. Elles ne sont donc pas mentionnées dans la table

La scintigraphie cérébrale (ECD Tc-99m), technique déjà ancienne,⁶³ permet d'évaluer le métabolisme cérébral grâce à des molécules complexes marquées au technétium-99m (Tc-99m) qui sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (voir figure 1). La fixation de ces traceurs est fonction du flux

sanguin cérébral. Le Tc-99m est utilisé pour les études de perfusion cérébrale en raison de sa grande fraction d'extraction de premier passage et sa grande affinité pour le cerveau.⁶⁴ Lorsque la zone apparaît en rouge, cela signifie qu'elle fonctionne correctement. Cet examen a été demandé chez les patients dont le statut fonctionnel était très altéré. Les protocoles disponibles sont reproduits dans la table ainsi que dans les figures ci-dessous. Scanner cérébral et Résonances Magnétiques Nucléaires ont été aussi collectés.

2.6 Confidentialité et éthique

Les patients sont connus depuis souvent très longtemps par les prestataires et ont accepté formellement la gestion de leurs informations cliniques dans le cadre du dossier médical informatisé belge appelé Dossier Médical Global (DMG).⁶⁵ De plus, chaque patient interviewé a donné son consentement formel et écrit d'utiliser ses données et de publier son histoire sous un pseudonyme choisi par celui-ci. L'avis du Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège est en cours.

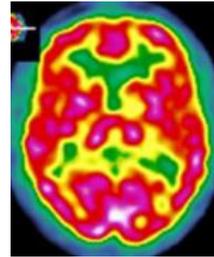


FIGURE 1
Scintigraphie cérébrale normale
Par courtoisie ; A. Kas, AHPH

2.7 Suivi bibliographique

Parallèlement au suivi clinique, une veille bibliographique sur PubMed et Google Scholar au sujet du Long Covid a permis d'aborder la complexité de cette nouvelle situation. Les descripteurs MeSH suivants "post-acute Covid-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "Long Covid" [TW] ont été incorporés dans le système d'alerte de PubMed.

3 Résultats

3.1 Description globale de vingt et un cas suivis en 2021

L'ensemble des cas de Long Covid rencontrés et suivis au Centre Médical Janson pendant l'année 2021 a été analysé et leurs caractéristiques principales sont présentées en un tableau récapitulatif accessible en ligne (en anglais) : <https://tinyurl.com/tablelongcovid>.

Données de vingt et un patients

Pendant l'année 2021, vingt et un patients, de 18 à 61 ans, dont seize femmes, ont été identifiés cliniquement comme souffrant du Long Covid. L'âge moyen de ces patients est de 40 ans. Les PCRs sont positives chez seulement dix patients sur les vingt et un. Les autres PCRs sont soit non faites soit négatives. Dix patients ont une occupation professionnelle. Fin 2021, deux

patients sont toujours en arrêt de travail complet, 4 travaillent à mi-temps. On compte environ 1245 jours d'arrêt de travail depuis le début de la maladie Covid pour ces dix personnes. Pour deux patients, la maladie a été contractée sur le lieu de travail et une déclaration d'accident de travail a été introduite.

Nombre de patients présentant un état clinique Long Covid	21 patients
Nombre de femmes	16 (76%)
Âge moyen	40 (14 to 61)
Nombre de patients sans preuve de laboratoire	11 patients
Nombre de PCR positives disponibles	10 patients
Nombre de scintigraphies cérébrales avec altération de la perfusion	13/13 demandées
Nombre de patients sévères à très sévères (DUSOI 3 ou 4)	19/21 patients
Nombre de patients dont l'état fonctionnel est altéré ou très altéré (> à 22 sur les diagrammes COOP/WONCA) si disponible	8/10 patients
Nombre moyen de mois avant le diagnostic	12 (min 2 max 20)
Durée moyenne du Long Covid	10 (min 2 max 20)
Nombre de jours d'arrêt de travail pour 9 patients	~1245 (30 à 350)

TABLE 1 Patients avec long Covid clinique rencontrés en médecine générale. Données recueillies de mai à décembre 2021. Voir aussi : <https://tinyurl.com/tablelongcovid>

La comorbidité, indiquée par des codes ICPC-2, est pour certains, très lourde (polyarthrite (L88), diabète (T90), asthme (R96), migraine commune (N89), obésité majeure suivie de gastrectomie partielle (T83), syndrome de Mènière (H82), une fausse couche pendant le Covid aigu (W82), un anévrisme carotidien disséquant pendant le Covid (K99), une attaque ischémique transitoire pendant ou due au Covid (K92).

Quatre patients ont contracté le Covid au tout début de l'épidémie entre le 10 février et le 03 avril 2020. Une patiente a fait le Covid aigu deux fois. Deux patientes ont vu leur état s'améliorer suite au vaccin. Une autre a empiré. Deux patients ont présenté des effets secondaires sérieux suite à la vaccination. Un seul a été hospitalisé pour le Covid aigu, qui a duré d'une semaine à deux mois. Deux patients ont eu de l'oxygène à domicile. Tous les patients sauf un ont été vaccinés mais après avoir fait le Covid. Les sérologies Covid, quand elles sont disponibles, ont été le plus souvent faites après le vaccin.

Les symptômes du Covid sont typiques. Les symptômes expérimentés pendant le Long Covid sont très nombreux, tout comme les variations entre patients. La fatigue handicapante inconnue auparavant, l'impossibilité de faire des efforts et le brouillard cérébral avec trouble de la mémoire et perte du mot forment un tableau répétitif.

L'identification de la maladie Long Covid a pris entre un et vingt mois. Les patients qui ont consulté se sont vu proposer des diagnostics très divers. Une écolière s'est entendue qualifier d'adolescente paresseuse par son professeur. Angor, embolie pulmonaire, sclérose en plaques, dépression, burnout, trouble

anxieux généralisé ou choc post-traumatique sont envisagés dans les rapports d'urgence ou de spécialistes.

Apport de la scintigraphie cérébrale

Une scintigraphie cérébrale ECD Tc-99m a été demandée chez treize patients dont les indicateurs et l'état neurologique étaient préoccupants. Dans un cas rapporté la scintigraphie n'a pas été demandée en raison d'un désir de grossesse. Les treize examens demandés, dont cinq sont documentés ci-dessous (voir figure 2 à 6), ont tous montré une altération de la perfusion cérébrale parfois étendue. Dans deux cas, une scintigraphie de contrôle, demandée après 3 mois a montré une amélioration de la perfusion cérébrale, bien en parallèle avec l'amélioration clinique de ces patients. Les RMNs ne sont généralement pas contributifs sauf lésions très minimales. On ne voit pas d'altérations des gros vaisseaux. Une Angio-RMN de contrôle a montré la normalisation d'une lésion anévrysmale présente par la patiente pendant le Covid.

Des patients à la santé très altérée

La gravité des cas, estimée par les médecins par le DUSOI montre une atteinte très sévère (Cotée 4) chez douze patients et sévère (cotée 3) chez sept patients. L'atteinte fonctionnelle est très importante (cotée plus de 22 sur les six cartes WONCA/COOP) chez six patients sur les treize ayant passé le test.

3.2 Narration de six cas exemplatifs

Les cas rapportés ci-dessous ont été relus, éventuellement modifiés et approuvés par les patients qui ont choisi leur pseudonyme. Le cas n°1, Mme B., a fait l'objet d'une publication.⁶⁶

Cas n° 1 Mme B.

Mme B. est une mère célibataire de 48 ans avec deux enfants, sans beaucoup de ressources et dépendante d'un soutien social est une patiente de notre cabinet depuis plusieurs années. En octobre 2020, elle a fait un Covid sévère pendant 3 semaines à domicile avec dyspnée, mal de gorge, pas de fièvre, dysgueusie et un test PCR positif pour le SARS-CoV-2. Neuf mois plus tard, elle ne s'était pas rétablie. La patiente était déjà connue pour une fatigue due à une thalassémie mineure et des sentiments dépressifs occasionnels. Cependant, l'historique de Covid aigu, la fatigue sévère très invalidante, les troubles du sommeil, les maux de tête, la dysgueusie, les sentiments dépressifs inhabituels et plus fréquents, les problèmes cognitifs importants, y compris des omissions et une anomie partielle (perte du mot) la plaçaient sans aucun doute dans la catégorie des Longs Covid. La dernière consultation, quinze jours auparavant, avait été difficile. Elle avait expliqué qu'elle pleurait beaucoup, que ses nuits étaient hantées par d'étranges rêves hallucinatoires et qu'elle ne pouvait plus faire face.

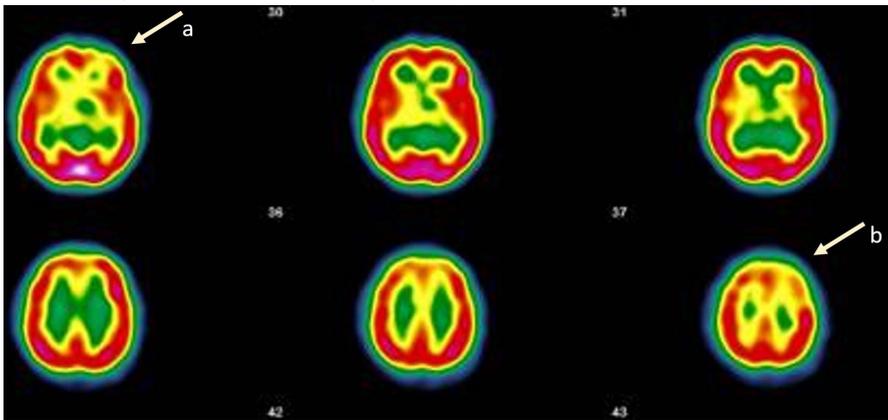


FIGURE 2 Cas n° 1 Mme B. ; 27/07/21 Sur les clichés réalisés, on objective une hypofixation frontale gauche (a), fronto-pariétale gauche (b) et thalamique gauche. La fixation en regard du cervelet est correcte. Conclusion : Examen scintigraphique (ECD Tc-99m) compatible avec une pathologie cérébrale de type vasculaire avec troubles vasculaires plus nets fronto-pariétal gauche, frontal gauche et thalamique gauche. (Images et protocole : Drs Bouazza et Mahy, Hôpital de Vésale, ISPPC, Belgique)

De façon complètement inattendue, cette patiente a été très améliorée par le vaccin Comirnaty. Les injections de vaccin l'ont rendue très malade au point de devoir garder le lit, mais ensuite, elle s'est sentie quasi guérie. La plupart des symptômes ont désormais disparu, les seuls encore présents à l'heure actuelle sont les céphalées et les troubles de la mémoire.

On observe à l'IRM une anomalie minime. Les tests de laboratoire habituels n'ont montré aucune altération. Le taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 était très élevé (800,0 UA/mL). Trois semaines plus tard, l'examen tomoscintigraphique cérébral (ECD Tc-99m) était compatible avec une pathologie cérébrale de type vasculaire (voir figure 2).

Cas n° 2 Sara

Sara, 36 ans, fait le Covid en mars 2020. Pas de fièvre, céphalées, toux sèche persistante (ne fume pas), douleurs articulaires et musculaires (comme une grippe), fatigue intense et obligée de rester au lit ; pas d'angoisse, pas d'élément dépressif. Elle était peu inquiète de ses symptômes, mais préoccupée par des douleurs thoraciques bien plus intenses que les douleurs intercostales qui ne variaient pas à la respiration qu'elle connaissait auparavant, et par ses difficultés respiratoires nouvellement apparues. Cependant, après une dizaine de jours, elle guérit de cet épisode.

Trois mois plus tard, sensation d'étouffement nocturne ; elle doit contrôler sa respiration au moyen de techniques de yoga et de visualisation (techniques de méditation) et finit par s'endormir. La sensation d'étouffement est restée, s'est progressivement manifestée y compris en journée, mais celle-ci n'empêchait pas l'effort. Cela s'en est suivi de douleurs cervicales, au niveau des bras

ainsi que de paresthésie au niveau des doigts. Toutefois, ces symptômes ont disparu en quelques jours.

En août-septembre 2020 : dix jours de maux de tête intenses, similaires à ceux auxquels elle était déjà sujette, mais qui persistent plus longtemps qu'habituellement, avec mal aux mâchoires permanent. Son MG craint un problème neurologique, ne s'explique pas les maux de têtes ; bio banale. Le mal de tête est parti comme il était venu. En attendant, les troubles de la respiration n'ont eux pas disparu.

En janvier 2021, elle refait un Covid asymptomatique, avec PCR positif. Durant cette période, Sara a connu une fausse couche et lors d'une prise de sang effectuée dans ce contexte, il s'est avéré que la patiente ne présentait pas d'anticorps anti-SARS-CoV-2.

En avril 2021, début supposé de son Long Covid, elle est effondrée, fatiguée, avec à nouveau des douleurs thoraciques, stress respiratoires, réapparition des cubitalgies, douleurs de type sciatique dans la jambe gauche, point de côté à l'hypocondre gauche avec douleur à la respiration, accompagné de paresthésies au niveau digital et de douleur au bras gauche, fatigue intense, sommeil perturbé, céphalées, sudations profuses ; et se sent incapable de travailler de par ses symptômes, exacerbés par l'angoisse.

En mai-juin, début d'une période noire avec panique intense et comportement irrationnel (peur de s'évanouir dans la baignoire). Elle utilise des techniques de contrôle de respiration ; elle ne peut rester seule (première fois dans sa vie), se débrouille pour avoir de l'aide et active son réseau d'amis. Elle ne se reconnaît plus. Elle a encore beaucoup de moments émotionnels et de problèmes de mécanique respiratoire.

En août : trois semaines durant lesquelles la patiente ressent une amélioration considérable. Durant ce mois, Sara se fait vacciner contre le Covid-19, et se sent comme guérie après celle-ci, et se reprend en main physiquement avec un coach sportif : plus de crises d'angoisse, le brouillard dans la tête s'est amélioré, vertiges améliorés quasi disparus, mais encore de la fatigabilité anormalement excessive. Mais les douleurs thoraciques reviennent début septembre ainsi que la fatigue. Néanmoins, la fatigue peut être imputée au fait que la patiente est enceinte depuis mi-août.

Depuis lors, la patiente se dit à bout de ses douleurs, elle a la sensation que celles-ci ne disparaîtront pas. Actuellement, les douleurs thoraciques semblent s'être amoindries, mais les céphalées sont quant à elles réapparues. Le désir de grossesse a fait renoncer à demander une scintigraphie.

Cas n° 3 Alma

Alma, 45 ans, est une enseignante passionnée. Asthmatique, elle souffre du syndrome de Ménière avec vertiges graves et aussi de migraines communes invalidantes. En novembre 2020, Covid traité à domicile avec pneumonie (plages en verre dépoli à la radio) : fatigue, dyspnée au moindre effort, douleurs thoraciques et anosmie. Après un mois, la patiente écrit ce SMS : *“ Depuis quelques semaines, j'ai des idées fixes et obsessionnelles, j'ai fait des crises de paranoïa*

de mes collègues, éprouvé des angoisses violentes et des idées parfois morbides avec état d'abattement consécutif, des crises de larmes qui causent des douleurs thoraciques, j'ai fait des cauchemars récurrents, et j'ai parfois la sensation d'être dans un sommeil éveillé où j'ai conscience d'avoir aussi des douleurs très fortes au niveau du thorax, et dans les os et les articulations... Le matin, je n'ai pas de force, pas de motivation, je me sens recluse voire persécutée... Y a quelque chose qui ne va pas... ”.

Par la suite, les douleurs thoraciques persistent et ses vertiges s'aggravent, et ce, au point d'avoir eu 12 crises de vertige en l'espace de quarante jours seulement. Elle a du mal à se concentrer, elle ne supporte plus le bruit, elle perd ses mots et sa mémoire. Elle est épuisée et développe des troubles du sommeil. C'est la scintigraphie cérébrale qui sera la plus contributive. En effet, en mai 2021, cet examen donne la clef. Il y a des lésions cérébrales vasculaires sévères (voir figure 2). Cette même patiente, dont l'état s'est progressivement amélioré, a refait une scintigraphie de contrôle trois mois plus tard. Le protocole de cette deuxième scintigraphie est très rassurant : *on objective une fixation discrètement hétérogène du traceur avec hypofixations plus nettes frontale gauche, pariétale gauche, pariétale droite. Présence d'une hypocaptation péri-ventriculaire. Comparativement au bilan précédent, on note une amélioration de la fixation cérébrale avec diminution de l'hétérogénéité de fixation et de l'hypocaptation péri-ventriculaire.*

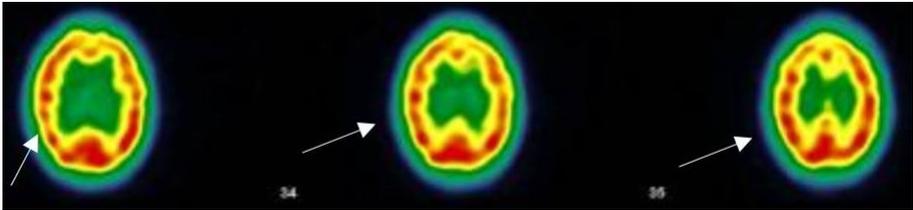


FIGURE 3 Cas n° 3 Alma ; Examen scintigraphique (ECD Tc-99m) du 25/05/21 : fixation hétérogène du traceur avec hypofixations plus nettes frontale gauche, pariétale gauche, pariétale droite. Pas de préservation des cortex sensori-moteurs. La fixation en regard des noyaux gris et du cervelet est correcte. Présence d'une hypocaptation péri-ventriculaire. Conclusion : Mise en évidence d'une fixation hétérogène du traceur et d'une hypocaptation péri-ventriculaire compatible avec une atteinte cérébrale de type vasculaire. Trois mois plus tard, un examen de contrôle (non représenté ici) : amélioration de la fixation cérébrale avec diminution de l'hétérogénéité de fixation et de l'hypocaptation péri-ventriculaire (Images et protocole : Drs Bouazza et Mahy, Hôpital de Vésale, ISPPC, Belgique)

Cas n° 4 Elvira

Elvira, 59 ans, mère de famille et technicienne de surface, actuellement en invalidité pour arthrose invalidante, ne sait pas très bien ce qui lui est arrivé. Elle avait fait le Covid avec céphalées, asthénie, douleurs musculaires et articulaires ainsi que de l'anosmie et de l'agueusie, ces deux derniers symptômes ayant persisté durant 3 mois.

Désormais, elle a parfois du mal à prononcer certains mots, au point qu'elle s'arrête de parler. Il y a aussi des problèmes d'écriture. Elle a toujours été un peu dysgraphique, mais maintenant, elle a perdu confiance en elle et en son savoir. Elle a peur de faire des erreurs. Elle a des troubles de l'équilibre et de la concentration, des quintes de toux ponctuelles, parfois de l'oppression respiratoire et de la dyspnée à l'effort. La fatigue persiste et l'empêche de faire son travail, elle se sent faible et angoissée. Elle a aussi des pertes de mémoire : elle oublie où elle met ses clés et perd parfois les mots. La scintigraphie mettra en évidence une atteinte cérébrale peu étendue mais significative.(voir figure 4)



FIGURE 4 Cas n°3 Elvira ; Scintigraphie ((ECD Tc-99m)) du 25/05/21; fixation hétérogène du traceur avec hypofixations plus nettes frontale gauche, pariétale gauche, pariétale droite. Pas de préservation des cortex sensori-moteurs. La fixation en regard des noyaux gris et du cervelet est correcte. Présence d'une hypocaptation péri-ventriculaire. Conclusion : Mise en évidence d'une fixation hétérogène du traceur et d'une hypocaptation péri-ventriculaire compatible avec une atteinte cérébrale de type vasculaire. (Images et protocole ; Drs Bouazza & Mahy, Vésale Hospital, ISPPC, Belgium)

Cas n° 5 Paco 51 ans

Paco est magasinier dans un grand hôpital. Il est traité pour une polyarthrite rhumatoïde et des brachialgies sur sténose foraminale. Il a transporté ses chariots et le Covid dans tous les services avant que des mesures drastiques ne soient prises.

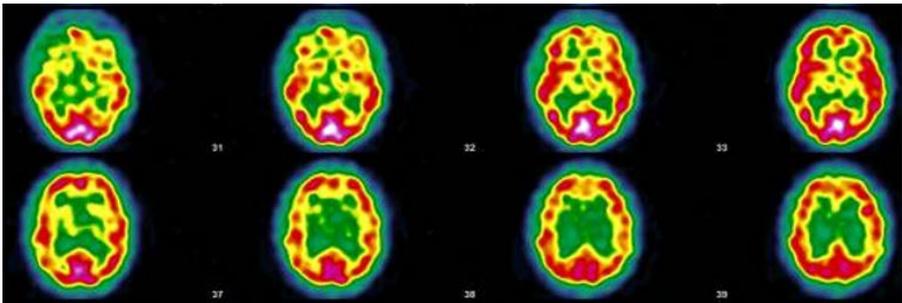


FIGURE 5 Cas n°5 Paco ; Scintigraphie ((ECD Tc-99m)) du 10/06/21; fixation du traceur hétérogène avec une hypofixation temporale bilatérale, frontale bilatérale, pariétale postérieure gauche, pariéto-occipito-temporale droite. Discrète préservation des cortex sensori-moteurs. La fixation en regard des noyaux gris est correcte. Hypofixation cérébelleuse droite. Atrophie cortico-sous-corticale avec comme signe indirect une hypocaptation péri-ventriculaire. Conclusion : Examen scintigraphique compatible avec une pathologie cérébrale de type vasculaire. Atrophie cortico-sous-corticale modérée. (Images et protocole : Drs Bouazza & Mahy, Vesale hospital, ISPPC, Belgium)

En février 2020, il est tombé malade d'une pseudo-grippe, qui s'est avéré être un Covid aigu caractéristique. Mais à ce moment, on ne faisait pas encore

de PCR. Plusieurs mois plus tard, il présente un Covid Long caractéristique avec dépression anxieuse, céphalées invalidantes, épuisement à l'effort, douleurs thoraciques et musculaires, paresthésies, troubles de la vision, nervosité, sensation de brûlure oculaire, troubles gastro-intestinaux, malaises, et surtout, une inquiétude majeure quant à son avenir.

Le patient ne se sent plus lui-même. La sérologie SARS-CoV-2 est négative. Il n'y a donc rien qui puisse prouver une maladie professionnelle. La scintigraphie cérébrale montre quant à elle les caractéristiques d'une encéphalite (fig 4). Fin 2021, il est toujours en arrêt de travail et son état fonctionnel est très altéré. La demande de reconnaissance d'accident de travail est rendue impossible de par l'absence de test PCR positif (voir figure 5).

Cas n° 6 Mr Lejardinier 36 ans

Mr Lejardinier est un indépendant en pleine création d'entreprise, très actif, sportif, joggeur et sans antécédents médicaux. En décembre 2020, en rentrant du travail, il ressent subitement une sensation de mal-être et une perte de force. Dans les semaines qui suivent, on ne le reconnaît plus.

Pendant plusieurs mois, il est prostré sur sa chaise, avec quelques difficultés respiratoires. La PCR est négative et la prise de sang, banale, ne montre pas d'anticorps SARS-CoV-2. Il est de plus en plus dépressif, anxieux, angoissé, atonique, et totalement dépendant de sa famille. Il est soudain diminué, au point de ne plus pouvoir se concentrer, de se sentir totalement épuisé et incapable de faire son jogging quotidien, faisant notamment l'objet de douleurs articulaires et musculaires. Sa mémoire semble altérée et il souffre d'hypersialorhée et d'hyperhidrose.

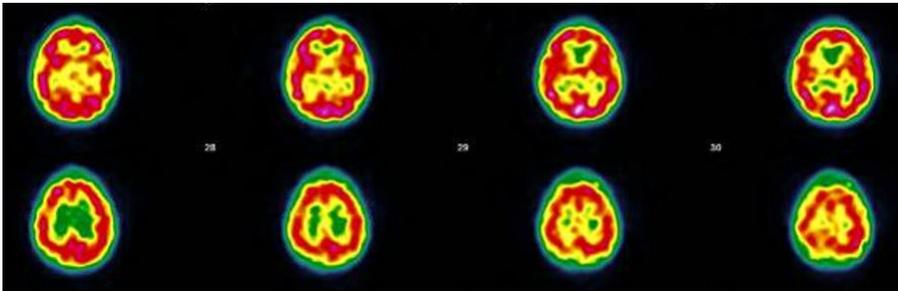


FIGURE 6 Cas n°6 ; Mr Jardnier. Scintigraphie ((ECD Tc-99m) du 07/09/2021 ; fixation hétérogène du traceur avec hypofixation plus nette fronto-pariétale droite, pariéto-occipitale droite, pariéto-occipitale gauche. Pas de préservation des cortex sensori moteurs. La fixation en regard des noyaux gris et du cervelet est correcte. Hypocaptation péri-ventriculaire modérée. Conclusion : Examen scintigraphique compatible avec une pathologie cérébrale de type vasculaire avec hypofixations plus nettes fronto-pariétale droite, pariéto-occipitale droite, pariéto-occipitale gauche. (Images et protocole : Drs Bouazza & Mahy, Hôpital Vésale, ISPPC, Belgium)

Tout d'un coup, il ne supporte plus le tabac ni l'alcool, et arrête de fumer et de boire. Sa réactivité au cannabis a également changé. Il est devenu très sensible à son propre cannabis, qui lui emballe le cœur même avec des plantes

qui ne font que 5% de THC ; sa fatigue s'accroît, il ne sait même plus faire 10 min de vélo et a du mal à tenir la douche au-dessus de lui ainsi qu'à prendre sa respiration. Il pense et son docteur aussi, qu'il fait un burnout, mais ni les antidépresseurs ni les séances chez le psychologue ne l'aident. Après une période d'amélioration, son état semble stationnaire depuis mai 2021. Il a des vertiges, doit s'arrêter en voiture, son cœur bat trop vite, perception d'extrasystoles inhabituelles, impression d'avoir bu, troubles de la vision, parfois floue, brain fog. Son pouce gauche a des mouvements involontaires. Céphalées, paresthésies au niveau du bras gauche et de la mâchoire. La sérologie SARS-CoV-2 est négative. En septembre 2021, la scintigraphie cérébrale révèle une atteinte vasculaire sévère (voir figure 6)

4 Discussion ; un territoire inconnu

La présente étude rapporte vingt et un cas de patients sous la dénomination Long Covid. Le contexte général est celui de la pandémie de Covid-19. Ces cas sont progressivement mis en évidence en consultation de médecine générale au cours de l'année 2021 et, peu à peu, la notion de Long Covid s'est imposée comme explication cohérente devant des états fonctionnels gravement altérés chez des patients connus. Le questionnement initial s'est fait lors de contacts avec une patiente anormalement fatiguée et à la mémoire altérée qui s'est soudainement améliorée après deux vaccins Comirnaty. Il s'agit du premier cas (voir figure 2) exposé ci-dessus sous le nom de Mme B. Les autres patients ont alors été identifiés les uns après les autres au cours des consultations de médecine générale au sein de notre centre de soins de santé primaire. Le diagnostic est donc essentiellement de type clinique narratif,³⁸ basé sur une écoute minutieuse du patient, revu à de nombreuses reprises. La relation avec la plupart des patients était établie depuis de nombreuses années, et il était évident que les patients subissaient un changement profond dans leur état. La décision de faire cette observation est donc issue directement de l'expérience clinique et de la nécessité de comprendre. Il s'agit donc d'une étude de type mixte, avec un volet quantitatif dont les données sont disponibles dans un tableau récapitulatif. Quant au volet qualitatif, les six premiers patients rencontrés dans la pratique, et dont l'état était vraiment interpellant, ont été interviewés par l'un des auteurs (GK). Les patients ont donné leurs avis sur la relation clinique écrite par leur médecin et les interviews complètes feront l'objet ultérieurement d'une analyse qualitative détaillée.

Résultats de la veille bibliographique

Cette étude n'aurait pas été possible sans la disponibilité des systèmes d'alertes bibliographique mise à disposition par la National Library of Medicine ou Google Scholar. L'évolution du nombre de publications disponibles sur le Long Covid a été exponentielle. Chaque semaine apporte son lot de publications. C'est la disponibilité de ces observations scientifiques qui nous a permis d'identifier les problèmes, de les expliquer aux patients et, parfois, de

les rassurer. L'interface PubMed propose 59 citations en 2020, et 758 en 2021 au 10 décembre 2021 avec les descripteurs "post-acute Covid-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "Long Covid" [TW].

La scintigraphie au Technetium met un trouble de la perfusion cérébrales en évidence

Les symptômes présentés par l'ensemble des patients évoquent le même tableau clinique que de nombreux auteurs.^{8,26} Les patients n'avaient pas conscience que leur état était lié au Covid. La triade; fatigue, épuisement à l'effort et troubles de la mémoire semble répétitive. L'atteinte cérébrale semble dominer soit par atteinte corticale (brain fog, perte de mémoire, anomie, hallucination, mouvement anormaux, paresthésies inattendues), soit par atteinte bulbaire (anosmie, dysgueusie, trouble orthostatique) quoique dans l'anosmie, on ait pu mettre en évidence une altération tant centrale que périphérique.⁶⁷ Aucun patient n'a d'images contributives à la RMN bien que dans le Covid, elle puisse révéler des lésions micro-vasculaires cérébrales dans les cas de Covid-19 sévères.^{68,69}

L'étude de la littérature ayant montré des altérations visibles au PET Scan,^{22,21,70,23} la sévérité clinique et l'altération de l'état fonctionnel ont conduit les praticiens à remplacer cette technique non disponible en première ligne et non remboursée par l'assureur national par une scintigraphie cérébrale chez treize patients jugés sévèrement atteints (3 ou 4 au DUSOI / WONCA) et rapportant une altération fonctionnelle importante (plus de 22 au total des 6 COOP/WONCA charts). Les altérations perfusionnelles cérébrales sont visibles chez les treize patients. Les images de cinq de ces patients sont reproduites ici et les lésions constatées sont bien en correspondance avec la sévérité du problème vécu par le patient.

La scintigraphie cérébrale comme moyen diagnostique de l'atteinte cérébrale par altération de la perfusion nous a été utile. Deux patients sévèrement atteints ont eu chacun une scintigraphie de contrôle après 3 mois. Celle-ci montre une nette amélioration dans chaque cas, parallèle à l'amélioration de leur état clinique. Il faut souligner que l'amélioration du métabolisme chez les Long Covid à six mois a déjà été montré par le PET Scan.²⁴ Cet examen pourrait donc peut-être se montrer aussi utile pour le suivi des cas les plus graves. Il s'agit donc dans chaque cas d'une encéphalopathie par défaut de perfusion. L'étude de Mejia et all. suggère un effet délétère de l'infection par le SARS-CoV-2 sur la fonction endothéliale vasculaire systémique⁷¹ et Hohberger et all ont montré une altération de la microcirculation capillaire dans la macula et la région péripapillaire.⁷² Fogarty et all. ont montré que l'activation persistante des cellules endothéliales pourrait être importante pour moduler les effets pro-coagulants en cours chez les patients Covid-19 convalescents et contribuer ainsi à la pathogenèse qui sous-tend le syndrome Covid-19.⁷³

On peut rapprocher ces lésions des lésions cutanées qui accompagnent le Covid et le Long Covid surtout chez des sujets jeunes, avec une durée allant de 7 à 150 jours.⁷⁴ Selon Mehta et all. ces lésions ressemblent cliniquement à la vasculopathie, des anomalies microvasculaires ayant été observées lors de la capillaroscopie de l'ongle.⁷⁵ Il s'agit d'un argument pour faire l'analogie entre le Long Covid et une atteinte ou un désordre auto-immun qui touche les surfaces endothéliales vasculaires. On ne peut que comparer ces lésions cutanées et oculaires aux lésions vasculaires cérébrales et comme les lésions cutanées guérissent sans séquelle, on peut assumer que la perfusion cérébrale se rétablira de la même façon. Les douleurs thoraciques à l'effort pourraient aussi être imputables à des hypoperfusions localisées. Selon une étude observationnelle de Camazon et all, l'ischémie microvasculaire coronaire est le mécanisme sous-jacent des douleurs thoraciques persistantes.⁷⁶

Quant au syndrome d'hyperventilation, il pourrait être d'origine dysautonomique.⁷⁷ Le tronc cérébral régule les processus respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux et neurologiques et a une expression relativement élevée de récepteurs ACE2 par rapport aux autres régions du cerveau.⁷⁸ Un trouble perfusionnel pourrait alors expliquer l'hyperventilation, les douleurs abdominales ou l'anosmie centrale par exemple. Les anomalies centrales de perfusion et l'hypométabolisme qui s'en suit pourraient expliquer les troubles cognitifs et de la mémoire. Toutefois, le mécanisme d'action du virus sur le cerveau est sujet à de nombreuses hypothèses. L'altération de l'état mental peut être due à une encéphalopathie causée par une maladie systémique ou à une encéphalite directement causée par le virus SARS-CoV-2 lui-même.⁷⁹

Les cas présentés ici ne sont pas nombreux et tous choisis par les mêmes expérimentateurs dans le cadre des soins. La reproductibilité de la méthode d'approche doit être étudiée de même que la comparaison de la scintigraphie par rapport au PET scan. Par ailleurs l'examen scintigraphique du cerveau est un examen coûteux, facturé 222€ à l'assureur national belge. L'impact environnemental du Technetium marqué (Tc-99m) doit être pris en compte. Bien que le Tc-99m utilisé dans les diagnostics médicaux ait une demi-vie courte de six heures et ne reste pas dans le corps,⁸⁰ ses principaux inconvénients sont son coût élevé et la production de grandes quantités de déchets hautement radioactifs lors de sa fabrication.⁸¹ Le praticien qui demande un tel examen doit être conscient de l'impact environnemental de l'activité liée à la santé.⁸²

Impact du diagnostic par imagerie sur le vécu des patients

Savoir avec certitude que les phénomènes vécus ne sont pas une invention mais correspondent à des lésions bien visibles a été à chaque fois un choc pour les treize patients dont la scintigraphie cérébrale montrait une altération de la perfusion cérébrale. Quelle que soit l'agression que représente l'annonce du

diagnostic, les patients sont rassurés de savoir qu'ils "*ne sont pas fous*", qu'ils "*savaient bien qu'il y avait quelque chose*", que "*leur famille, leur employeur va enfin les croire*". Chez les autres patients, chez qui le diagnostic ne peut être établi avec autant de précision, c'est la certitude du clinicien d'être devant un tableau qu'il connaît de mieux en mieux qui va rassurer le patient.

Cette jeune fille gymnaste passionnée et traitée d'adolescente paresseuse par son professeur peut enfin s'expliquer pourquoi elle n'arrivait plus à fournir aucun effort et qu'il lui a fallu plus de six mois pour être à nouveau à 80% de ses capacités. Ce camionneur obligé d'interrompre sa conduite pour dormir pendant son temps de travail est rassuré par la lettre d'explication faite au médecin du travail. La patiente Alma, reprise au cas n°3, sait maintenant, au vu de l'image de la scintigraphie cérébrale, que cet état inconnu auparavant, supporté plus de 6 mois n'est pas un trouble mental. Deux patients se voient réconfortés par une scintigraphie de contrôle, effectuée trois mois après la première qui montre une nette amélioration, concordante avec la clinique.

Incertitude diagnostique persistante pour de nombreux patients

Toutefois, le diagnostic n'est pas encore clair chez tous les patients. Il n'y a pas de PCR chez 12 d'entre eux et trois patients sont séronégatifs pour le Covid, fait décrit dans la littérature.⁸³ Ils sont tous vaccinés sauf un. Il est impossible à l'heure actuelle de faire chez eux la différence entre immunité vaccinale et immunité naturelle. Rien ne prouve donc que ces cas soient tous sans exception à mettre sous l'étiquette de Long Covid. Cela porte à conséquences pour trois patients, qui ne peuvent imputer avec certitude leur état à une affection contractée au travail et les prive des bénéfices de l'intervention du Fonds des Maladies Professionnelles.

Pour tenter de répondre à cette interrogation, une collaboration a été obtenue avec le département d'immunologie de l'Université Catholique de Leuven (Institut Rega <https://rega.kuleuven.be/>) et avec le Karolinska institute (Petter Brodin <https://ki.se>). Dans le cadre du Consortium européen d'étude génétique et immunologique sur le Covid (Covid-HGE consortium <https://www.covidhge.com>), les patients de la présente étude vont pouvoir bénéficier d'analyses sanguines approfondies. L'étude génétique et immunologique tente de comprendre la survenue du Long Covid chez certains patients seulement.⁸⁴ L'échec des réponses médiées par les cellules T et NK cytotoxiques pourrait expliquer la persistance du virus (le virus serait donc vivant). Il est possible aussi que le Long Covid soit la conséquence d'une dysrégulation du système immunitaire (il s'agirait donc hypothétiquement d'une maladie auto-immune). D'autres hypothèses sont évoquées qu'il ne nous appartient pas de décrire ici. Mais nos patients méritent que leur souffrance soit expliquée et leur statut reconnu.

Des indicateurs de gravité et de statut fonctionnel très globaux.

Nos indicateurs de gravité (DUSOI) et de statut fonctionnel (COOP/WONCA) sont spécifiques de la médecine générale. Ils montrent des altérations parfois très sévères. Le DUSOI est un indicateur de sévérité estimée par le médecin tandis que les cartes COOP/WONCA représentent ce que le patient pense de son état. De nombreuses publications traitent des répercussions du Long Covid sur l'état de santé des patients, parfois avec des indicateurs similaires,⁸⁵ plus détaillés,⁸⁶ ou spécifiques à la fatigue par exemple.⁸⁷ Toutefois, nos indicateurs visent à estimer l'état global d'un patient et non la répercussion précise sur une seule fonction. Les patients ont d'autres problèmes de santé intercurrents et les indicateurs peuvent être influencés par ces nouveaux éléments. À titre d'exemple, une jeune patiente vivant une perte affective a estimé son état fonctionnel comme très altéré et s'est attribuée une cote élevée aux cartes COOP/WONCA alors que la sévérité du Long Covid, estimée par le médecin, était de grade 2, soit légère. Le médecin devra donc relativiser l'emploi de ces indicateurs.

Des diagnostics intercurrents

Au vu du tableau clinique polymorphe de ce syndrome, il n'est pas étonnant que les collègues des urgences ou spécialistes aient avancé des diagnostics aussi divers que multiples. Angor, embolie pulmonaire, hyperventilation, choc traumatique, crise d'angoisse, syndrome de stress post-traumatique, ont été évoqués soit pour les exclure soit comme diagnostics péremptoires et déstabilisants pour le patient. Que ce soit aux urgences ou en spécialité, la vision du patient est instantanée et transversale, à un moment du temps.

Le médecin de famille a une vision sur le long terme, répétitive, horizontale. La formulation de plaintes inattendues chez des patients en bonne santé auparavant, l'apparition de symptômes inexplicables, les altérations neurologiques progressives, le tout parfois bien longtemps après un épisode de Covid aigu pas forcément hospitalier, provoquent un malaise interrogatif chez le clinicien médecin de famille. La force de la longitudinalité et de la continuité relationnelle, définie comme "*Une relation thérapeutique continue entre un patient et un ou plusieurs prestataires*",⁸⁸ permet au patient d'exprimer un désarroi croissant devant un mal qui ne fait qu'empirer. La relation médecin-patient de longue durée permet de co-construire une réalité diagnostique rassurante bien que cruelle.

Une approche thérapeutique empathique

On voit que l'annonce du diagnostic est en soi un acte thérapeutique. Elle permet aussi de mettre en place ce qui paraît le plus cohérent comme thérapeutique à long terme, soit une revalidation neurologique et physique. Le concept de neuroplasticité, connu dans d'autres pathologies cérébrales⁸⁹

peut être mis ici à profit pour inciter le patient à revalider sa mémoire. Aux Pays-Bas, un essai contrôlé randomisé multicentrique à deux bras a montré qu'un programme de revalidation global dénommé "Fit after covid" permet une réduction significative de la fatigue.⁹

Que ce soit par des exercices tels que ceux qu'on trouve dans les revues comme "Sport Cérébral", ou par l'utilisation par le patient d'applications d'exercices cognitifs pour smartphone, il faut inciter les patients à reconquérir lentement et progressivement le terrain perdu. On pourrait bien sûr souhaiter une revalidation neurocognitive par des spécialistes de la question mais les centres de revalidation ne sont pas assez nombreux en Belgique. La remise en jeu du corps, malgré les difficultés respiratoires et les douleurs, est tout à fait essentielle. La kinésithérapie a aussi un rôle important à jouer mais notre système de sécurité sociale ne prévoit que 18 séances par affection.

De plus, les patients, malmenés par une affection inconnue de longue durée qui met à mal leur corps et leur esprit, ont également besoin d'une prise en charge de type psychologique, qui en Belgique, est rendue depuis peu possible par la mise en place des réseaux de psychologues de première ligne, financièrement accessibles. L'approche de type bien-être, par des séances de massage ou la thalassothérapie, n'est pas remboursée par notre sécurité sociale.

Enfin, et nous en venons au nerf de la guerre, les patients qui avaient un emploi l'ont soit perdu, soit sont dépendants de la sécurité sociale et ne touchent plus que 60% de leur salaire. Certains sont en dessous du seuil de pauvreté et leur détresse est grande. La sécurité sociale doit leur être assurée par une adaptation des salaires de remplacement. Il est nécessaire que l'état prenne en compte ces patients porteurs de cette nouvelle affection et développe une politique spécifique de support de longue durée comme aux Pays-Bas⁹⁰ depuis l'année 2020 déjà ou au Royaume uni qui a élaboré un plan d'action Long Covid pour deux ans⁹¹

Et la pharmacothérapie ?

À ce jour aucun médicament n'a montré un intérêt prouvé dans le traitement du Long Covid quoique de nombreuses substances soient proposées comme traitement symptomatique.⁹² Considérant le trouble de la coagulation connu dans le Covid⁹³ et la faible perfusion vasculaire constatée dans le Long Covid on pourrait proposer l'aspirine à faible dose pour limiter la capacité à faire des micro-thrombi au niveau des vaisseaux lésés comme on le fait dans le Covid à haute dose.⁹⁴ L'usage anecdotique de Piracetam a été rapporté. Cette substance a été proposée sans succès dans les démences et la maladie d'Alzheimer en raison de l'augmentation d'oxygénation des cellules cérébrales qu'elle provoque et de sa capacité anticoagulante faible.⁹⁵ D'autre part, Robbins et all. décrivent un effet statistiquement et cliniquement significatives de dix sessions d'oxygénothérapie hyperbare sur le score global de fatigue.⁹⁶ L'analogie

avec le traitement des céphalées en grappe⁹⁷ pourrait faire envisager cette thérapie dans le Long Covid. Par ailleurs une méta-analyse sur l'utilisation de la plasmaphérèse dans le Covid aigu, chez des patients intubés pour la plupart, n'a pas montré d'effet sur la mortalité mais a eu un effet positif sur la pression partielle en oxygène.⁹⁸ Certains praticiens la proposent dans le Long Covid mais aucune publication sur ce sujet n'a pu être trouvée. Enfin, Hohberger et al. ouvrent une porte thérapeutique en réussissant à améliorer un patient grâce à l'utilisation d'un anticorps monoclonal synthétique anti-autoanticorps (Aptamère).⁷²

4.0.1 Conclusion

Cette étude est bien sûr limitée. En médecine générale, l'étude est observationnelle. Les examens sont réalisés s'ils sont bénéficiaires au patient. Un praticien ne se permettrait de demander vingt et une scintigraphies sans justification. On ne prévoit pas l'imprévisible et les informations qui s'avèreront déterminantes ne peuvent être toujours identifiées au préalable. Dans son article fondateur sur la résolution de problèmes en médecine générale, feu Yan McWhinney a écrit que "*la maladie présentée aux médecins de famille est souvent dans un état non organisé*".⁹⁹ Le praticien confronte alors les informations apportées par le patient à sa connaissance et construit un cadre de référence acceptable pour le patient.

Dans le cas présent, il n'y a pas de cadre pré-organisé puisque l'affection est nouvelle, non décrite et ne fait pas partie du stock de connaissance engrangée à ce jour. C'est donc la capacité du médecin à entendre le patient, à s'étonner et à penser une situation nouvelle qui va être centrale au processus de mise à jour de la nouvelle affection. L'immense disponibilité de la connaissance scientifique depuis l'avènement de l'Internet peut être mise à profit pour comprendre ce qui se passe, rechercher la marche à suivre et assurer au patient que son cas, même incompris, est pris très au sérieux. Il n'en reste pas moins que cette étude soulève plus de questions que de réponses. Les décisions cliniques et les méthodes de soins aux patients doivent reposer sur le résultat d'expérimentations contrôlées et non sur des intuitions mais le savoir des praticiens peut y contribuer également et être étudié, partagé et contesté.¹⁰⁰

Quoi qu'il en soit, nous espérons que cette contribution attirera l'attention de nos collègues sur les difficultés rencontrées par nos patients et sur l'importance d'une écoute attentive et d'un suivi minutieux des patients Long Covid. Il faut garder à l'esprit qu'aucune observation ne doit être considérée comme trop petite pour être valable, et que les observations ont peu de valeur si elles ne sont pas échangées avec des pairs et soumises à une analyse minutieuse. La participation prévue à une étude multicentrique européenne en génétique et immunologie viendra probablement apporter quelques réponses et d'autres questions.

Conflit d'intérêt

Aucun. L'étude est financée sur fonds propres.

Éthique

Les patients dont les médecins gèrent le dossier médical dans un cadre contractuel ont, de plus, expressément donné leur accord par écrit à l'utilisation et publication de leurs données personnelles de manière anonyme.

L'étude européenne multicentrique dispose d'un cadre éthique propre et de formulaires de consentement appropriés.

À propos des auteurs

Le Dr Jamouille, MD, PhD est médecin de famille depuis 1974. Il est aussi collaborateur libre au Département de Médecine Générale de l'Université de Liège. Mlle Gisèle Kazeneza-Mugisha est étudiante en troisième année de médecine à l'Université de Mons et stagiaire en observation en médecine générale en 2021. Le Dr Zayane, MD, est médecin de famille depuis 2017.

Ils travaillent en association au Centre Médical Janson, un cabinet de médecine générale situé à Charleroi.

Techniques d'édition

Ce texte a été composé de manière partagée en LATEX sur Overleaf (<https://www.overleaf.com/>). La fonction Google Sheets a été mise à profit pour l'édition du tableau récapitulatif des données anonymisées des patients. La bibliographie est maintenue sur Endnote (<https://endnote.com/>). Le texte initial a été écrit en français, traduit en anglais et espagnol par Deepl (<https://www.deepl.com/>) et édité en anglais par Nora Jamouille (Bruxelles, Belgique) et en espagnol par Ricardo La Valle (Buenos Ayres, Argentine) que nous remercions de tout cœur.

Remerciements

Nos remerciements aux Drs Salima Bouazza et Nathalie Mahy, spécialiste en médecine nucléaire à l'hôpital Vésale, ISPPC, Belgique pour leur disponibilité et leurs explications très claires, ainsi qu'au Dr Tatiana Besse, en charge de la recherche clinique à l'hôpital Brugmann, Belgique, pour son soutien scientifique constant.

Citation

Jamouille M, Kazeneza-Mugisha G, Zayane A. Étude descriptive et narrative de cas de Long Covid en médecine générale et intérêt diagnostique de la scintigraphie cérébrale. Rapport de recherche clinique. Département de médecine générale. Université de Liège, Belgique. Décembre 2021 ; 34p.

Références

- ¹ Blomberg B, Mohn KGI, Brokstad KA, Zhou F, Linchusen DW, Hansen BA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nature Medicine*. 2021 ;p. 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>.
- ² Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021 ;27(4) :626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
- ³ Mahase E. Covid-19 : What do we know about "long covid" ? [Journal Article]. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020 ;370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2815>.
- ⁴ Burgers J. "Long covid" : the Dutch response [Journal Article]. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020 ;370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3202>.
- ⁵ Rando HM, Bennett TD, Byrd JB, Bramante C, Callahan TJ, Chute CG, et al. Challenges in defining Long COVID : Striking differences across literature, Electronic Health Records, and patient-reported information. *medRxiv*. 2021 ;<https://doi.org/10.1101/2021.03.20.21253896>.
- ⁶ WHO. : A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Electronic Article]. Available from : https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
- ⁷ Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, Carmody LC, Rando HM, Anzalone AJ, et al. Characterizing long COVID : deep phenotype of a complex condition. *medRxiv*. 2021 ;<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103722>.
- ⁸ Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, Husain L, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *bmj*. 2020 ;370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- ⁹ Kuut T, Müller F, Aldenkamp A, Assmann-Schuilwerve E, Braamse A, Geerlings S, et al. A randomised controlled trial testing the efficacy of Fit after COVID, a cognitive behavioural therapy targeting severe post-infectious fatigue following COVID-19 (ReCOVer) : study protocol [Journal Article]. *Trials*. 2021 ;22(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05569-y>.
- ¹⁰ Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome : Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Archives of Medical Research*. 2021 ;<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>.

- 11 Mathers N, Jones N, Hannay D. Heartsink patients : a study of their general practitioners. *British Journal of General Practice*. 1995 ;45(395) :293–296.
- 12 Ayoubkhani D. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 1 April 2021. Office for National Statistics, UK. 2021 ;.
- 13 Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA network open*. 2021 ;4(10) :e2130645–e2130645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>.
- 14 Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of COVID-19 : research needs. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 ;20(10) :1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5).
- 15 Kas A, Soret M, Pyatigorskaya N, Habert MO, Hesters A, Le Guennec L, et al. The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy : a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021 ;p. 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05178-y>.
- 16 Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021 ;11(1) :1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93546-5>.
- 17 Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID : a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2021 ;114(9) :428–442. <https://doi.org/10.1177/01410768211032850>.
- 18 Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID : a systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. 2021 ;p. e14357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14357>.
- 19 Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021 ;<https://doi.org/10.1002/jmv.27309>.
- 20 Godeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2021 ;<https://doi.org/10.5271/sjweh.3960>.

- ²¹ Guedj E, Lazarini F, Morbelli S, Ceccaldi M, Hautefort C, Kas A, et al. Long COVID and the brain network of Proust's madeleine : targeting the olfactory pathway. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 ;<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.015>.
- ²² Guedj E, Million M, Dudouet P, Tissot-Dupont H, Bregeon F, Cammilleri S, et al. 18 F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection : substrate for persistent/delayed disorders? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021 ;48(2) :592–595. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04973-x>.
- ²³ Hugon J. Long-covid : cognitive deficits (brain fog) and brain lesions in non-hospitalized patients. *La Presse Médicale*. 2021 Oct ;p. 104090. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104090>.
- ²⁴ Blazhenets G, Schröter N, Bormann T, Thurow J, Wagner D, Frings L, et al. Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021 ;<https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262128>.
- ²⁵ Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, Berger W, Decristoforo C, Moncayo R, et al. Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta -CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease [Journal Article]. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2021 ;24(3) :320–325. <https://doi.org/doi:10.1007/BF01728771>.
- ²⁶ Messin L, Puyraveau M, Benabdallah Y, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S, et al. COVEVOL : Natural Evolution at 6 Months of COVID-19. *Viruses*. 2021 ;13(11) :2151. <https://doi.org/10.3390/v13112151>.
- ²⁷ Castanares-Zapatero D, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, Primus-de Jong C, et al. : Long COVID : Pathophysiology – epidemiology and patient needs [Government Document]. KCE, Belgium. Available from : https://www.kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_344_Long_Covid_scientific_report_1.pdf.
- ²⁸ Ledford H. Do vaccines protect against long COVID? What the data say [Journal Article]. *Nature*. 2021 ;599(7886). <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03495-2>.
- ²⁹ Julie Van de Vyver 1 NAA Ana C Leite 1. Navigating the social identity of long covid [Journal Article]. *BMJ*. 2021 ;Nov 26(375) :n2933. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2933>.
- ³⁰ Berger Z, De Jesus VA, Assoumou SA, Greenhalgh T. Long COVID and Health Inequities : The Role of Primary Care. *The Milbank Quarterly*.

2021 ;99(2) :519. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12509>.

- ³¹ Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2021 ;21(9) :1–17. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1>.
- ³² Swain O, Romano SK, Miryala R, Tsai J, Parikh V, Umanah GK. SARS-CoV-2 Neuronal Invasion and Complications : Potential Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Journal of Neuroscience*. 2021 ;41(25) :5338–5349. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3188-20.2021>.
- ³³ Parkin A, Davison J, Tarrant R, Ross D, Halpin S, Simms A, et al. A Multidisciplinary NHS COVID-19 Service to Manage Post-COVID-19 Syndrome in the Community [Journal Article]. *Journal of primary care & community health*. 2021 ;12. <https://doi.org/10.1177/21501327211010994>.
- ³⁴ Jamouille M, Resnick M, Vander Stichele R, Ittoo A, Cardillo E, Vanmeerbeek M. Analysis of definitions of general practice, family medicine, and primary health care : a terminological analysis. *BJGP open*. 2017 ;1(3). <https://doi.org/10.3399/bjgpopen17X101049>.
- ³⁵ Ward H, Flower B, Garcia PJ, Ong SWX, Altmann DM, Delaney B, et al. Global surveillance, research, and collaboration needed to improve understanding and management of long COVID. *The Lancet*. 2021 ;[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02444-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02444-2).
- ³⁶ NHLKS, Leen B, Delaunois I, Carrigan M, McCarthy S. : [Evidence summary :] What is the latest evidence about the existence of long-COVID or post-COVID and its persistence for COVID-19 survivors? What evidence is currently available on the management of patients who have post viral fatigue syndrome due to COVID-19? [v1.1] [web page]. Available from : <https://www.lenus.ie/handle/10147/628919>.
- ³⁷ Catalán IP, Martí CR, Sota DPdl, Álvarez AC, Gimeno MJE, Juana SF, et al. Corticosteroids for COVID-19 symptoms and quality of life at 1 year from admission. *Journal of medical virology*. 2021 ;<https://doi.org/10.1002/jmv.27296>.
- ³⁸ Greenhalgh T. Narrative based medicine in an evidence based world. *Bmj*. 1999 ;318(7179) :323–325. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7179.323>.
- ³⁹ Burge F, Haggerty JL, Pineault R, Beaulieu MD, Lévesque JF, Beaulieu C, et al. Relational continuity from the patient perspective : comparison of primary healthcare evaluation instruments. *Healthcare Policy*. 2011 ;7(Spec Issue) :124.

- ⁴⁰ Loeb DF, Bayliss EA, Candrian C, deGruy FV, Binswanger IA. Primary care providers' experiences caring for complex patients in primary care : a qualitative study. *BMC family practice*. 2016;17(1) :1–9. <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0433-z>.
- ⁴¹ Runco MA, Chand Y. In : Runco MA, editor. *Problem Finding, Evaluative Thinking, and Creativity*. Ablex ; 1974. p. 40–47.
- ⁴² Kingstone T, Taylor AK, O'Donnell CA, Atherton H, Blane DN, Chew-Graham CA. Finding the 'right' GP : a qualitative study of the experiences of people with long-COVID [Journal Article]. *bjgpopen*. 2020; <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101143>.
- ⁴³ Shaw WS, Main CJ, Findley PA, Collie A, Kristman VL, Gross DP. Opening the workplace after COVID-19 : what lessons can be learned from return-to-work research? *J Occup Rehabil*. 2020;Sep(3) :299–302. <https://doi.org/10.1007/s10926-020-09908-9>.
- ⁴⁴ Gaber TAK, Ashish A, Unsworth A. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers [Journal Article]. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2021;71(3). <https://doi.org/10.1093/occmed/kqab043>.
- ⁴⁵ Sancak B, Kılıç C. A psychiatrist's own experience of Long Covid : looking beyond the psychosomatic perspective. *Psychiatria Danubina*. 2021;33(2) :250–250. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000010112>.
- ⁴⁶ Wood M. Naming the illness : the power of words. *Family medicine*. 1991;23(7) :534–538.
- ⁴⁷ Jamouille M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to over-medicalization. *International Journal of Health Policy and Management*. 2015;4(2) :61. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2015.24>.
- ⁴⁸ Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine : what it is and what it isn't. *British medical journal*. 1996;312(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>.
- ⁴⁹ Unger JP, Morales I, De Paepe P. Medical heuristics and action-research : professionalism versus science. *BMC Health Services Research*. 2020;20(2) :1–9. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05888-x>.
- ⁵⁰ Pols J. Knowing patients : turning patient knowledge into science. *Science, Technology, & Human Values*. 2014;39(1) :73–97. <https://doi.org/10.1177/0162243913504306>.
- ⁵¹ Homeniuk R, Collins C. How COVID-19 has affected general practice consultations and income : general practitioner cross-sectional population

- survey evidence from Ireland. *BMJ open*. 2021 ;11(4) :e044685. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044685>.
- ⁵² Pereira Gray D, Sidaway-Lee K, White E, et al. Continuity of care with doctors—a matter of life and death? A systematic review of continuity of care and mortality. *BMJ*. 2018 ;8 :e021161. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021161>.
- ⁵³ Casanova JL, Su HC, Abel L, Aiuti A, Almuhsen S, Arias AA, et al. A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020 ;181(6) :1194–1199. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016>.
- ⁵⁴ Jamouille M, Roland M, Humbert J, Brûlet JF. Traitement de l'information médicale par la Classification Internationale des Soins Primaires 2ème version (CISP-2), assorti d'un glossaire de médecine générale, préparé par le Comité International de Classification de la WONCA. Bruxelles : Care Editions asbl, Bruxelles ; 2000.
- ⁵⁵ Jamouille M, Augusto DK, Pizzanelli M, de Oliveira Tavares A, Resnick M, Grosjean J, et al. Une base de connaissance multilingue et dynamique en ligne pour la médecine générale et les soins primaires. *The Pan African Medical Journal*. 2019 ;32. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.66.15952>.
- ⁵⁶ Jamouille M, Roland M. : CISP-2 Exemple de bureau. Wonca. 2000. Available from : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/196337>.
- ⁵⁷ Llewelyn H. : Reasoning in medicine and science [Web Page]. Oxford University Press blog. Available from : <https://blog.oup.com/2013/09/medical-diagnosis-reasoning-probable-elimination/>.
- ⁵⁸ Parkerson Jr GR, Broadhead WE, Chiu-Kit J, et al. The Duke Severity of Illness Checklist (DUSOI) for measurement of severity and comorbidity. *Journal of clinical epidemiology*. 1993 ;46(4) :379–393. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90153-r](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90153-r).
- ⁵⁹ Parkerson Jr G. : The DUSOI/WONCA severity of illness instrument [Web Page]. WONCA International Classification Committee. Available from : <https://tinyurl.com/DUSOI-WONCA>.
- ⁶⁰ Jamouille M, Roland M, Elkinne J, Parkerson G. : Le DUSOI/WONCA un indice de gravité pour la médecine générale. Available from : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/228936>.
- ⁶¹ Jamouille M. : Traduction française des Cartes COOP WONCA. Available from : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/264661>.

- ⁶² van Weel C, König Zahn C, Touw Otten F, van Duijn N, Meyboom de Jong B. Measuring functional health status with the COOP/WONCA Charts. A manual. Northern Centre of Health Care Research, Groningen University, The Netherlands; 1995. Available from : <http://www.ph3c.org/PH3C/docs/27/000150/0000103.pdf>.
- ⁶³ Shepstone BJ. Cerebral scintigraphy—the phoenix rises again. *Postgraduate medical journal*. 1988;64(747) :4–17.
- ⁶⁴ Koyama M, Kawashima R, Ito H, Ono S, Sato K, Goto R, et al. SPECT imaging of normal subjects with technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD. *Journal of nuclear medicine*. 1997;38(4) :587–592.
- ⁶⁵ Jamouille M. Belgian Comprehensive Medical Record, a third way between fee for service and capitation. In : *Wonca Europe congress*; 2007. p. Poster. Available from : https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/256546/3/dmg_2007_wonca_poster.pdf.
- ⁶⁶ Jamouille M, Kazeneza-Mugisha G, Zayane A. Improvement of a Long Covid patient after vaccinations, a case report in family practice. [Journal Article]. *The Permanente Journal*. 2021;in press(Submitted July 2021, Accepted. Nov. 2021).
- ⁶⁷ Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19 : Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *The Neuroscientist*. 2020;p. 1073858420956905. <https://doi.org/10.1177/1073858420956905>.
- ⁶⁸ Conklin J, Frosch MP, Mukerji SS, Rapalino O, Maher MD, Schaefer PW, et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *Journal of the neurological sciences*. 2021;421 :117308. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117308>.
- ⁶⁹ Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19 : a retrospective multicenter study. *Neurology*. 2020;95(13) :e1868–e1882. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010112>.
- ⁷⁰ Rodríguez-Alfonso B, Solís SR, Silva-Hernández L, Pascual IP, Ibáñez SA, Antón CS. 18F-FDG-PET/CT in SARS-CoV-2 infection and its sequelae. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2021 ;<https://doi.org/10.1016/j.remn.2021.07.002>.
- ⁷¹ Mejia-Renteria H, Travieso A, Sagir A, Martínez-Gómez E, Carrascosa-Granada A, Toya T, et al. In-vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19. *International Journal of Cardiology*. 2021 ;<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.10.140>.

- ⁷² Hohberger B, Harrer T, Mardin C, Kruse F, Hoffmanns J, Rogge L, et al. Case Report : Neutralization of Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors Improves Capillary Impairment and Fatigue Symptoms After COVID-19 Infection. *Frontiers in Medicine*. 2021 ;p. 2008. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.754667>.
- ⁷³ Fogarty H, Townsend L, Morrin H, Ahmad A, Comerford C, Karampini E, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 ;19(10) :2546–2553. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>.
- ⁷⁴ McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, Rosenbach M, Lipoff JB, Desai SR, et al. Long COVID in the skin : a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 ;[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30986-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30986-5).
- ⁷⁵ Mehta P, Bunker CB, Ciurtin C, Porter JC, Chambers RC, Papadopoulou C, et al. Chilblain-like acral lesions in long COVID-19 : management and implications for understanding microangiopathy. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 ;[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00133-X).
- ⁷⁶ Vallejo Camazón N, Teisa A, Martínez Membrivea MJ, Llibre C, Bayés-Genís A, Mateu L. Long COVID-19 and microvascular disease-related angina [Journal Article]. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2021 ;<https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.10.010>.
- ⁷⁷ Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho MP, et al. Hyperventilation : a possible explanation for long-lasting exercise intolerance in mild Covid-19 survivors ? *Frontiers in Physiology*. 2021 ;11 :1856. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.614590>.
- ⁷⁸ Yong SJ. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID : a hypothesis. *ACS chemical neuroscience*. 2021 ;12(4) :573–580. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00793>.
- ⁷⁹ Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*. 2020 ;<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>.
- ⁸⁰ Environmental Protection Agency. : Radionuclide Basics : Technetium-99 [Web Page]. The Tc-99m used in medical diagnostics has a short, six-hour half-life and does not remain in the body. Available from : <https://www.epa.gov/radiation/radionuclide-basics-technetium-99>.
- ⁸¹ Vucina J. [Technetium-99m production for use in nuclear medicine]. *Medicinski pregled*. 2000 ;53(11-12).

- ⁸² Haines A, Scheelbeek P, Abbasi K. Challenges for health in the Anthropocene epoch. *BMJ*. 2019; <https://doi.org/10.1136/bmj.l460>.
- ⁸³ Barin B, Yoldascan B, Savaskan F, Ozbalikci G, Karaderi T, Çakal H. Joint Investigation of 2-Month Post-diagnosis IgG Antibody Levels and Psychological Measures for Assessing Longer Term Multi-Faceted Recovery Among COVID-19 Cases in Northern Cyprus [Journal Article]. *Frontiers in public health*. 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.590096>.
- ⁸⁴ Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*. 2021;27(1) :28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>.
- ⁸⁵ Klok FA, Boon GJ, Barco S, Endres M, Geelhoed JM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale : a tool to measure functional status over time after COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>.
- ⁸⁶ Jandhyala R. Design, validation and implementation of the post-acute (long) COVID-19 quality of life (PAC-19QoL) instrument. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2021;19(1) :1–11. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01862-1>.
- ⁸⁷ Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *Journal of psychosomatic research*. 1993;37(2) :147–153. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90081-p](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90081-p).
- ⁸⁸ Haggerty JL, Reid RJ, Freeman GK, Starfield BH, Adair CE, McKendry R. Continuity of care : a multidisciplinary review. *Bmj*. 2003;327(7425) :1219–1221.
- ⁸⁹ Housman HA. Exploring Neuroplasticity in the Classroom : Teaching Cortical Reorganization in the Visual System with a Stroke Patient Study. *Journal of Undergraduate Neuroscience Education*. 2020;19(1) :R15.
- ⁹⁰ Burgers J. “Long covid” : the Dutch response. *bmj*. 2020;370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3202>.
- ⁹¹ National Health Service-UK. : Coronavirus » Long COVID : the NHS plan for 2021/22 [Electronic Article]. Available from : <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/long-covid-the-nhs-plan-for-2021-22/>.
- ⁹² Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome : putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*. 2021;p. 1–18.

- ⁹³ Kander T. Coagulation disorder in COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020 ;7(9) :e630–e632. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30218-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30218-0).
- ⁹⁴ Ahmed HAS, Merrell E, Ismail M, Joudeh AI, Riley JB, Shawkat A, et al. Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19 : a narrative review. *Family medicine and community health*. 2021 ;9(2). <https://doi.org/10.1136/fmch-2020-000741>.
- ⁹⁵ Lassenen K. : Piracetam for CFS/FM [Web Page]. @wordpressdotcom. Available from : <https://cfsremission.com/treatment/symptom-mitigation/core-piracetam/>.
- ⁹⁶ Robbins T, Gonevski M, Clark C, Baitule S, Sharma K, Magar A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID : early evaluation of a highly promising intervention [Journal Article]. *Clinical medicine (London, England)*. 2021 ;21(6). <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0462>.
- ⁹⁷ Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P, Weibel S. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 ;(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005219.pub3>.
- ⁹⁸ Krzych ŁJ, Putowski Z, Czok M, Hofman M. What Is the Role of Therapeutic Plasma Exchange as an Adjunctive Treatment in Severe COVID-19 : A Systematic Review. *Viruses*. 2021 ;13(8) :1484. <https://doi.org/10.3390/v13081484>.
- ⁹⁹ McWhinney I. Problem-solving & decision-making in family practice. *Canadian Family Physician*. 1979 ;25 :1473.
- ¹⁰⁰ Malterud K. The art and science of clinical knowledge : evidence beyond measures and numbers. *The Lancet*. 2001 ;358(9279) :397–400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05548-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05548-9).