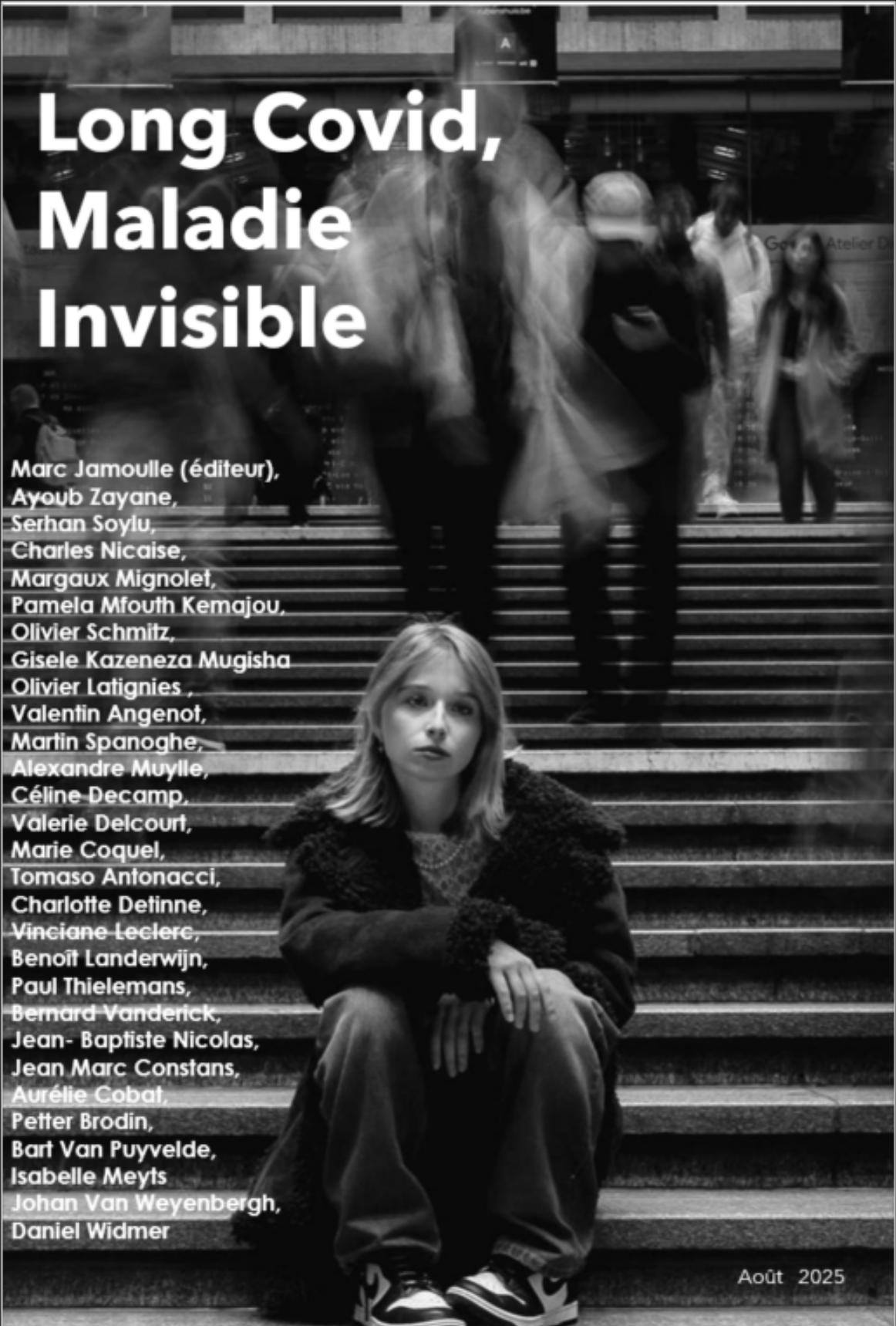


# Long Covid, Maladie Invisible



Marc Jamouille (éditeur),  
Ayoub Zayane,  
Serhan Soylu,  
Charles Nicaise,  
Margaux Mignolet,  
Pamela Mfoutou Kemajou,  
Olivier Schmitz,  
Gisele Kazeneza Mugisha  
Olivier Latignies,  
Valentin Angenot,  
Martin Spanoghe,  
Alexandre Muylle,  
Céline Decamp,  
Valerie Delcourt,  
Marie Coquel,  
Tomaso Antonacci,  
Charlotte Definne,  
Vinciane Leclerc,  
Benoit Landerwijn,  
Paul Thielemans,  
Bernard Vanderick,  
Jean-Baptiste Nicolas,  
Jean Marc Constans,  
Aurélie Cobat,  
Petter Brodin,  
Bart Van Puyvelde,  
Isabelle Meyts  
Johan Van Weyenberghe,  
Daniel Widmer

Août 2025

# Le Long COVID, maladie invisible

Réseau de Recherche Long COVID Belgium



*Photographie de couverture réalisée par Charlotte Detinne,  
en témoignage de la souffrance qu'elle endure à cause du Long COVID.*

Août 2025

Marc Jamouille (éd.)

« Ce que l'on ne peut nommer, on ne peut le penser. »  
*Michel Foucault — Les mots et les choses (1966)*

« I am invisible, understand, simply because people refuse to see me. »  
*Ralph Ellison — Invisible Man (1952)*



# Préface

C'est un honneur et un privilège de rédiger cette brève note introductory de l'ouvrage intitulé : « Long COVID, la maladie invisible passée au crible du Réseau de Recherche Long COVID Belgium». Le rapport rédigé par Marc Jamouille et les membres du Réseau arrive à point nommé et revêt une grande importance.

Le « Long COVID » est un état pathologique qui appelle une solution, et la voie la plus sûre vers une solution thérapeutique passe par une compréhension approfondie de la pathogenèse. De même, rien ne permet mieux d'élucider la cause et le mécanisme d'un trouble mystérieux qu'une approche multidisciplinaire centrée sur le patient, réunissant cliniciens et scientifiques experts. Ce type de collaboration jette un pont entre le lit du malade et le laboratoire, et il va sans dire que la circulation sur ce pont doit être bidirectionnelle.

En mai 2025, la pathogenèse du Long COVID demeure obscure. Néanmoins, celle de la pneumonie hypoxémiant à COVID, du syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant, des « orteils COVID » et de la neuro-COVID a déjà été élucidée, du moins chez certains patients. Voilà qui est des plus encourageants et témoigne de la validité de l'approche multidisciplinaire. Il n'y a donc aucune raison de douter qu'un progrès spectaculaire soit à portée de main pour le Long COVID.

Il ne fait aucun doute que les efforts brillamment déployés par les membres du Réseau Long COVID Belgique joueront un rôle clé dans l'étude du Long COVID. Cette démarche profitera aux patients du monde entier et mérite d'être soutenue et encouragée avec enthousiasme, sans réserve aucune.

**Professeur Jean-Laurent Casanova**  
*The Rockefeller University & Hôpital Necker-Enfants Malades*



# Auteurs

- **Marc Jamoulle, MD, PhD** — Médecin de famille, collaborateur scientifique, Centre Académique de Médecine Générale, Université de Louvain, Business Analytics & Supply Chain Management - HEC Liège & Département de santé numérique, Hôpital universitaire de Rouen. (éditeur)
- **Ayoub Zayane, MD** — Médecin généraliste, Maître de stage en médecine générale, ULB
- **Serhan Soylu, MD** — Assistant de recherche en médecine générale, Université Libre de Bruxelles
- **Charles Nicaise, PhD** — Professeur de neurobiologie, URPhyM, NARILIS, Université de Namur, Belgique
- **Margaux Mignolet** — Doctorante en neurobiologie, URPhyM, NARILIS, Université de Namur, Belgique
- **Pamela M'Fouth Kemajou, MD, MPH** — Doctorante en biostatistique, Université de Gand
- **Olivier Latignies** — Informaticien et terminologue, Institut de recherche Santé et Société, Université Libre de Bruxelles
- **Valentin Angenot** - Ingénieur. Business Management System, HEC – Université de Liège & Département d'ingénierie industrielle, Institut Gramme – HELMo, Belgique.
- **Olivier Schmitz** — Professeur de socio-anthropologie de la santé et de la sexualité, Institut de Recherche Santé et Société, UCL
- **Gisele Kazeneza-Mugisha** — Master 2 de médecine, Assistante de recherche en médecine générale, Université Libre de Bruxelles
- **Charlotte Detinne** - photographe
- **Martin Spanoghe, PhD** — Professeur de génétique, Haute école Provinciale de Hainaut Condorcet, patient expert
- **Alexandre Muylle** — Informaticien, papa d'une enfant long COVID
- **Céline Decamp** — Patient expert
- **Valerie Delcourt** — Psychologue, patient expert
- **Marie Coquel** — Maman, Patient expert
- **Martin Spanoghe** — Généticien, patient expert
- **Bram Rolus** — Ingénieur en construction, patient expert
- **Tomaso Antonacci** — Haut fonctionnaire, patient expert
- **Vinciane Leclerc** — Directrice de l'ASBL Le Ressort

- **Benoit Landerwyn** — Assistant social, ASBL Le Ressort
- **Paul Thielemans, MD** — Médecin interniste, Hôpital d'Ath, Belgique
- **Bernard Vanderick, MD** — Médecin anesthésiste algologue, Clinique SARE(Chirec)
- **Jean Baptiste Nicolas, MD** - Médecin interniste, Clinique Saint-Luc, Bouge
- **Jean Marc Constans, MD, PhD** — Chef du service de neuroradiologie, CHU d'Amiens, France
- **Aurelie Cobat, MD, PhD** — Chargée de recherche (CRCN), Inserm U1163, Institut Imagine, Paris, France
- **Bart Van Puyvelde, PhD** — Proteomics, Université de Gand
- **Petter Brodin, MD, PhD** — Immunologie systémique pédiatrique, Karolinska Institute, Stockholm, Suède
- **Isabelle Meyts, MD, PhD** — Chef de l'unité des immunodéficiences pédiatriques, KUL, Leuven, Belgique
- **Johan Van Weyenbergh, PhD** — Immunologue senior, Laboratory of Clinical and Epidemiological Virology (Rega Institute), KUL, Leuven, Belgique
- **Daniel Widmer, MD** Chargé de cours émérite, Département de médecine de famille - Unisanté - Université de Lausanne, Suisse

#### Mots-clés

**Long COVID ; Post-Acute COVID-19 Syndrome ; Chronic Fatigue Syndrome ; Human Phenotype Ontology ; Neuroimaging ; Neurobiology ; Multiomics ; Family Practice ; Primary Health Care ; Patient-Centered Care ; Patient partnership ; Rehabilitation ; Quality of Healthcare ; Surveys and Questionnaires ; COVID-19 ; DUSOI ; COOP WONCA-Charts.**

# Résumé Exécutif

## Contexte et justification

Les évolutions cliniques après une infection par le SARS-CoV-2 vont d'une maladie asymptomatique à un accident cérébral majeur ou une pneumonie potentiellement mortelle, avec des séquelles post-aiguës prolongées. Des analyses de cohortes en soins primaires à Charleroi ; 307 personnes au 1er juillet 2025 ; patients du Centre Médical Janson ( $n = 75$ ) ; Patients consultants externes ( $n = 237$ ) ont mis en évidence une hétérogénéité socio-clinique marquée qui ne pouvait s'expliquer par la démographie ou les comorbidités seules, motivant une recherche systématique des déterminants biologiques de la persistance des symptômes.

## Conception et cadre pluridisciplinaire

Le programme de recherche, initié en médecine générale intègre plusieurs disciplines :

- **Clinique narrative** : écoute et analyse minutieuse des symptômes et recours à l'Human Phenotype Ontology
- **Multi-omique** : séquençage complet du génome/exome, transcriptomique globale et ciblée, protéomique plasmatique quantitative et non ciblée, et lipidomique.
- **Immunologie systémique** : cytométrie en flux à haut paramètre, dosages multiplex sériques et RNA-seq monocellulaire.
- **Neurobiologie** : contribution des auto-anticorps de patients à la symptomatologie douloureuse par modélisation *in vivo* et *in vitro*
- **Neuro-imagerie fonctionnelle** : SPECT-CT de perfusion cérébrale au Tc-99m HMPAO et spectroscopie RM monovoxel (SRM) pour détecter des dérèglements métaboliques invisibles à l'IRM conventionnelle.
- **Virologie moléculaire et biologie structurale** : étude approfondie du virus Sars Cov 2 et de sa relation à l'hôte.
- **Enquête anthropologique** : entretiens qualitatifs longitudinaux documentant les récits de maladie, la navigation dans le système de santé et la construction sociale de la légitimité.
- **Analyse épistémologique** : réflexion critique sur la coproduction de nouvelles catégories de maladie par les données moléculaires, la pratique clinique et l'expertise des patients, dans le cadre éthique de la prévention quaternaire.
- **Sciences informatiques et biostatistiques** : croisement des données de la clinique et paracliniques

- **Partenariat avec les patients** : Apport des patients et de l'Association des patients Long COVID Belgium
- **Partenariat social** : Apport de l'ASBL Le Ressort, Gembloux.

## Accumulation séquentielle de preuves en faveur de la persistance virale

- **Phénotypage clinique** : Un schéma « crash-rémission » reproductible, cartographié sur 388 termes de l'Human Phenotype Ontology, ne peut être expliqué par les seuls syndromes de fatigue post-virale.
- **Signature transcriptomique** : Un ARN antisens ORF1ab, co-exprimé avec FYN, est détecté dans le sang total jusqu'à 30 mois après l'infection, fournissant une empreinte moléculaire hautement spécifique d'une activité virale persistante.
- **Trace protéomique** : Des concentrations attomolaires de protéine de nucléocapside subsistent dans le plasma bien après la négativité de la RT-PCR, indiquant un réservoir antigénique dissocié d'une réPLICATION massive.
- **Empreinte immunitaire** : Environ 15 % des cas sévères conservent un antigène circulant spike ou nucléocapside avec une expansion mémoire CD8 émoussée, compatible avec une réPLICATION virale de bas niveau échappant à la clairance immunitaire complète.
- **Corrélat neuro-biochimique** : La protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) sérique reste chroniquement élevée tandis que le neurofilament-léger et l'UCH-L1 demeurent normaux, suggérant un stress astrogial continu plutôt qu'une lésion axonale manifeste.
- **Confirmation par neuro-imagerie fonctionnelle** : La SPECT-CT montre une hypoperfusion corticale et sous-corticale régionale, et la SRM révèle des rapports choline/créatine, lactate/créatine et parfois N-Acetyl-Aspartate/créatine (NAA/Cr) anormaux, signant une inflammation, une empreinte vasculaire et métabolique d'infection persistante et parfois une dysfonction neuronale.
- **Sondes thérapeutiques** : De courtes cures de nirmatrelvir/ritonavir ou d'anticorps monoclonaux anti-spike procurent une amélioration clinique transitoire dans des essais n-of-1, corroborant indirectement la présence d'un réservoir réPLICATIF compétent.

## Apports anthropologiques et épistémologiques

Les études qualitatives mettent en lumière la contestation diagnostique, la rupture identitaire et l'inégalité d'accès aux soins, orientant ainsi les priorités de recherche et la définition de critères de résultat centrés sur le patient.

La réflexion épistémologique souligne la tension entre une science moléculaire en évolution rapide et des changements plus lents de l'habitus clinique, rappelant la responsabilité éthique d'éviter le sur- et le sous-diagnostic (prévention quaternaire).

## Implications et perspectives

- **Diagnostic** : La PCR sang total antisens ORF1ab/FYN et les dosages LC-MS de nucléocapside plasmatique entrent en validation externe ; la SPECT-CT et la SRM offrent une confirmation fonctionnelle réalisable en routine. Les études virologiques progressent rapidement
- **Thérapeutique** : Le développement d'anticorps bloquants et de schémas antiviraux prolongés est envisagé.
- **Politique** : Des preuves convergentes moléculaires, d'imagerie et socio-cliniques justifient la reconnaissance du Long COVID comme maladie virale systémique chronique, la création de centres de référence pluridisciplinaires et un financement pérenne pour la recherche intégrée omique-imagerie-psychologique-sociale.

## Innovations méthodologiques

- Utilisation novatrice de modèles de langage (LLMs) pour analyser les récits de patients et classifier les symptômes selon des référentiels standardisés.
- Collaboration active entre médecins généralistes et spécialistes avec des spécialistes de la multiomique, immunologistes, neurobiologistes, anthropologues et informaticiens.
- Implication des patients à chaque étape : rédaction de journaux de symptômes, entretiens cliniques, importance de l'asbl Long COVID Belgium. Contribution active des assistants sociaux du Ressort.

## Recommandations principales

1. Reconnaissance officielle du COVID long comme pathologie chronique et invalidante.
2. Création de centres d'expertise interdisciplinaires, intégrés aux soins de première ligne.
3. Standardisation des données cliniques via l'usage d'ontologies (HPO) et de modèles harmonisés (OMOP).
4. Mobilisation politique et financière pour soutenir la recherche, former les soignants et garantir un accompagnement digne des patients.
5. Réduction des inégalités d'accès aux soins, en tenant compte des disparités socio-économiques et éducatives observées entre les cohortes.

## Conclusion

En intégrant une biologie haute résolution et une imagerie avancée dans un cadre réflexif de sciences sociales, le Réseau de Recherche Belge sur le Long COVID a fait passer le champ d'observations anecdotiques de symptômes récurrents à des preuves multimodales cohérentes de la persistance du SARS-CoV-2. Ce paradigme pluridisciplinaire établit une base solide pour un diagnostic de précision, des thérapies ciblées et une pratique clinique éthiquement fondée dans le Long COVID et les syndromes

post-infectieux apparentés. Ce travail démontre le rôle fondamental de la médecine générale dans l'identification et la gestion de pathologies émergentes. Il appelle à un changement de paradigme en matière de recherche, de soin et de gouvernance des maladies chroniques invisibles.

# Executive Summary

## Context and Rationale

Clinical outcomes after SARS-CoV-2 infection range from asymptomatic disease to major stroke or potentially fatal pneumonia, with prolonged post-acute sequelae. Analyses of primary care cohorts in Charleroi (patients from the Janson Medical Center  $n = 75$ ; outpatients  $n = 237$ ) highlighted marked socio-clinical heterogeneity that could not be explained by demographics or comorbidities alone, thus motivating a systematic search for the biological determinants of persistent symptoms.

## Multidisciplinary Design and Framework

The research program, initiated in general practice, integrates several disciplines :

- **Narrative medicine** : careful listening and analysis of symptoms, with use of the Human Phenotype Ontology.
- **Multi-omics** : whole genome/exome sequencing, global and targeted transcriptomics, quantitative and untargeted plasma proteomics, and lipidomics.
- **Systemic immunology** : high-parameter flow cytometry, multiplex serum assays, and single-cell RNA-seq.
- **Neurobiology** : contribution of patient autoantibodies to pain symptomatology through in vivo and in vitro modeling.
- **Functional neuroimaging** : Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT-CT and monovoxel MR spectroscopy (MRS) to detect metabolic dysregulation invisible to conventional MRI.
- **Molecular virology and structural biology** : in-depth study of SARS-CoV-2 and its host interactions.
- **Anthropological inquiry** : longitudinal qualitative interviews documenting illness narratives, navigation of the healthcare system, and the social construction of legitimacy.
- **Epistemological analysis** : critical reflection on the coproduction of new disease categories by molecular data, clinical practice, and patient expertise, framed within the ethics of quaternary prevention.
- **Computer science and biostatistics** : integration of clinical and paraclinical data.
- **Patient partnership** : contributions from patients and the Long COVID Belgium association.

# Sequential Accumulation of Evidence for Viral Persistence

- **Clinical phenotyping** : A reproducible “crash–remission” pattern, mapped onto 388 Human Phenotype Ontology terms, cannot be explained by post-viral fatigue syndromes alone.
- **Transcriptomic signature** : An antisense ORF1ab RNA, co-expressed with FYN, is detected in whole blood up to 30 months after infection, providing a highly specific molecular footprint of persistent viral activity.
- **Proteomic trace** : Attomolar concentrations of nucleocapsid protein persist in plasma long after RT-PCR negativity, indicating an antigenic reservoir dissociated from massive replication.
- **Immune imprint** : About 15 % of severe cases retain circulating spike or nucleocapsid antigen with blunted CD8 memory expansion, consistent with low-level viral replication escaping full immune clearance.
- **Neuro-biochemical correlate** : Serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) remains chronically elevated while neurofilament-light and UCH-L1 stay normal, suggesting ongoing astrogliosis rather than overt axonal injury.
- **Confirmation by functional neuroimaging** : SPECT-CT shows regional cortical and subcortical hypoperfusion, and MRS reveals abnormal choline/creatinine (Cho/Cr), lactate/creatinine (Lact/Cr) and sometimes NAA/Cr ratios, indicating vascular and metabolic footprints of persistent infection and sometimes neuronal dysfunction.
- **Therapeutic probes** : Short courses of nirmatrelvir/ritonavir or anti-spike monoclonal antibodies provide transient clinical improvement in n-of-1 trials, indirectly corroborating the presence of a competent replicative reservoir.

## Anthropological and Epistemological Contributions

Qualitative studies highlight diagnostic contestation, identity rupture, and unequal access to care, thereby shaping research priorities and patient-centered outcome measures.

Epistemological reflection underscores the tension between fast-evolving molecular science and the slower shifts in clinical habitus, reminding of the ethical responsibility to avoid both over- and under-diagnosis (quaternary prevention).

## Implications and Perspectives

- **Diagnostics** : Whole-blood antisense ORF1ab/FYN PCR and LC-MS assays of plasma nucleocapsid are undergoing external validation ; SPECT-CT and MRS offer feasible functional confirmation. Virological studies are advancing rapidly.
- **Therapeutics** : Development of blocking antibodies and extended antiviral regimens is under consideration.
- **Policy** : Converging molecular, imaging, and socio-clinical evidence justifies recognition of Long COVID as a chronic systemic viral disease, the creation

of multidisciplinary reference centers, and sustained funding for integrated omics-imaging-social research.

## Methodological Innovations

- Novel use of large language models (LLMs) to analyze patient narratives and classify symptoms according to standardized ontologies.
- Active collaboration between general practitioners and specialists in multi-omics, immunology, neurobiology, anthropology, and informatics.
- Patient involvement at every stage : symptom diaries, clinical interviews, and key contributions from the Long COVID Belgium association.

## Key Recommendations

1. Official recognition of Long COVID as a chronic and disabling condition.
2. Creation of interdisciplinary expertise centers integrated into primary care.
3. Standardization of clinical data through ontologies (HPO) and harmonized models (OMOP).
4. Political and financial mobilization to support research, train healthcare providers, and ensure dignified patient care.
5. Reduction of inequalities in access to care, taking into account the socioeconomic and educational disparities observed between cohorts.

## Conclusion

By integrating high-resolution biology and advanced imaging within a reflective social science framework, the Belgian Long COVID Research Network has moved from anecdotal observations of recurring symptoms to coherent multimodal evidence of SARS-CoV-2 persistence. This multidisciplinary paradigm establishes a solid foundation for precision diagnostics, targeted therapies, and ethically grounded clinical practice in Long COVID and related post-infectious syndromes.

This work demonstrates the fundamental role of general practice in identifying and managing emerging pathologies. It calls for a paradigm shift in the research, care, and governance of invisible chronic diseases.



# Table des matières

Préface par le Professeur Jean-Laurent Casanova . . . . .	i
Auteurs . . . . .	iii
Résumé Exécutif . . . . .	v
Executive Summary . . . . .	ix
Table des matières . . . . .	xv
<b>1 Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Objectifs du rapport . . . . .	1
1.2 État de l'art des connaissances . . . . .	1
1.2.1 La perte comme élément central à la maladie Long COVID . . . . .	1
1.2.2 Approche définitionnelle . . . . .	2
1.2.3 Epidémiologie du Long COVID . . . . .	3
1.2.4 Approche centrée sur le vécu du patient . . . . .	4
1.2.5 Le Long COVID comme exercice de prévention quaternaire . . . . .	5
1.2.6 Impact du Long COVID et perspectives . . . . .	6
1.2.7 État actuel des connaissances sur le COVID long : vers une reconnaissance d'une virose chronique systémique . . . . .	7
1.3 Gestion de l'information des patients ; la médecine générale face aux limites structurelles du système de santé belge . . . . .	9
1.3.1 La bascule biographique induite par le COVID long et la double incertitude . . . . .	11
1.4 Partenariat avec les patients . . . . .	13
1.4.1 Long COVID Belgium asbl . . . . .	13
1.4.2 Accompagnement social en partenariat avec l'ASBL Le Ressort .	17
1.4.3 Un patient expert témoigne de son parcours de Long COVID .	18
<b>2 Méthode</b>	<b>23</b>
2.1 Acquisition continue de connaissances scientifiques . . . . .	24
2.1.1 Une bibliographie évolutive sur le Long COVID . . . . .	24
2.1.2 Une base bibliographique publique . . . . .	25
2.2 La clinique de médecine générale et la création de la cohorte . . . . .	25
2.2.1 Progressivité de la recherche et constitution de la cohorte . . . . .	26
2.3 Recevoir les patients, acquérir et gérer leurs informations . . . . .	28
2.3.1 Acquérir l'information . . . . .	30
2.3.2 Recueil d'information standardisée par questionnaires . . . . .	30
2.3.3 Des indicateurs globaux de gravité et de statut fonctionnel . . . . .	31
2.3.4 Gérer l'information . . . . .	32
2.3.5 Analyse du verbatim et des courriels des patients . . . . .	34
2.3.6 Imagerie et prélèvements sanguins à visée de recherche . . . . .	35

2.3.7	Le suivi thérapeutique personnalisé : une innovation issue de la pratique . . . . .	37
2.4	Enquête qualitative : une approche centrée sur le vécu des patients . . . . .	37
2.5	Création du Réseau de Recherche Long COVID . . . . .	38
2.6	Aspects éthiques . . . . .	39
2.6.1	Financement et conflits d'intérêt . . . . .	39
2.6.2	Éthique de la recherche . . . . .	40
2.6.3	Confidentialité, pseudonymisation et recherche . . . . .	41
<b>3</b>	<b>Résultats</b> . . . . .	<b>43</b>
3.1	Description des cohortes de patients Long COVID suivies au Cabinet Médical Janson, Charleroi . . . . .	43
3.1.1	Distribution des cohortes . . . . .	43
3.1.2	Analyse genrée de la répartition des patients atteints de COVID long dans deux cohortes cliniques . . . . .	45
3.1.3	Courbe de contamination des patients de la cohorte par le Sars Cov 2 . . . . .	45
3.2	Evaluation de la gravité et l'état fonctionnel des patients malades de COVID long . . . . .	46
3.2.1	Indice de gravité clinique à l'entrée de la cohorte . . . . .	46
3.2.2	Évaluation par les patients eux-mêmes par les cartes COOP/WONCA . . . . .	47
3.2.3	Une nouvelle posture clinique : l'observation partagée . . . . .	49
3.3	Identification du syndrome de COVID Long par l'ontologie phénotypique HPO . . . . .	51
3.3.1	Exploitation des grands modèles de langage (LLMs) pour l'analyse des symptômes . . . . .	52
3.3.2	Cartographie des symptômes . . . . .	54
3.3.3	Distribution des symptômes de Long COVID . . . . .	56
3.4	Traiter les symptômes et accompagner les patients . . . . .	59
3.4.1	La relation thérapeutique : socle fondamental du soin en contexte de COVID long . . . . .	59
3.4.2	Des soins symptomatiques multiples dans un paysage thérapeutique désorganisé . . . . .	59
3.4.3	La nécessité d'une information fiable dans un contexte d'incertitude thérapeutique . . . . .	60
3.4.4	Sipavibart : une approche innovante dans le cadre du COVID long, à usage ciblé . . . . .	61
3.4.5	Paxlovid ; recours encadré à un antiviral chez des patients atteints de COVID long . . . . .	62
3.5	Épidémiologie et biostatistique . . . . .	64
3.6	Rôle de l'immunité innée et adaptative dans les pathologies inflammatoires virales et post-virales : vers une médecine de précision . . . . .	64
3.7	Protéomique et exploration multi-omique du COVID long : une stratégie intégrée portée par le Réseau Long COVID Belgique . . . . .	67
3.8	Neurobiologie : Implication des IgG dans les symptômes neurologiques du COVID-long . . . . .	69
3.9	Profilage immunologique : Démêler les formes sévères du COVID long .	72

3.10 Génomique et COVID long . . . . .	74
3.11 Scintigraphie cérébrale versus PET scan chez les patients atteints de COVID long . . . . .	76
3.12 Altérations neuro-métaboliques observées en spectroscopie par résonance magnétique (SRM) chez des patients atteints de COVID long . . . . .	78
3.13 Anthropologie : impact sociétal du Long COVID, perceptions des patients et du corps médical . . . . .	81
3.13.1 La vie avec le COVID long : une perspective sociologique . . . . .	81
3.13.2 Une étude qualitative sur le vécu des patients belges . . . . .	81
3.14 Épidémiologie, biostatistique et Long COVID . . . . .	83
3.15 Le long COVID comme révélateur : enjeux épistémologiques d'une pathologie émergente . . . . .	86
3.16 Perspectives d'autres médecins membres du Réseau Long COVID . . . . .	96
3.16.1 COVID long et douleur chronique : une nouvelle réalité en consultation . . . . .	96
3.16.2 Expérience à l'hôpital de Ath . . . . .	97
3.16.3 Une consultation long COVID au Clinique Saint-Luc de Bouge, Belgique . . . . .	98
<b>4 Discussion</b>	<b>101</b>
4.1 Genèse du Réseau de Recherche Long COVID . . . . .	101
4.2 Outils d'évaluation . . . . .	101
4.3 Recours aux modèles de langage de grande taille (LLM) . . . . .	102
4.4 Signatures biologiques et persistance virale . . . . .	102
4.5 Neuro-imagerie et biomarqueurs biochimiques . . . . .	102
4.6 Apports des sciences sociales et anamnèse . . . . .	103
4.7 Terminologie au service des patients . . . . .	103
4.8 Forces et limites de l'approche . . . . .	103
4.9 Comparaison avec la littérature . . . . .	103
4.10 L'enregistrement des consultations : enjeux éthiques et retombées cliniques dans le cadre du COVID long . . . . .	104
<b>5 Conclusion</b>	<b>107</b>
<b>Liste des acronymes</b>	<b>113</b>
<b>6 Annexes</b>	<b>115</b>
6.1 Rapport anonymisé . . . . .	115
6.2 Prompt ChatGPT – Extraction des symptômes et mappage HPO . . . . .	118
6.3 Demande d'aménagements pédagogiques et raisonnables en raison d'une condition médicale . . . . .	119
<b>Index</b>	<b>141</b>



# Chapitre 1

## Introduction

Par Marc Jamoulle

### 1.1 Objectifs du rapport

Ce rapport tente de faire le point sur l'état actuel des connaissances sur cette maladie que les patients ont appelé Long COVID et qu'il faudra bientôt appeler COVID chronique. Nous y décrivons l'organisation et les missions du Réseau de Recherche long COVID Belgique. Nous expliquons comment les données cliniques recueillies en médecine générale sont exploitées au bénéfice de laboratoires et centres de recherche, en partenariat avec les patients et leur association.

Aborder une nouvelle maladie signifie d'abord observer les faits. Puisque les examens paracliniques ne sont d'aucune utilité, à l'instar de Humboldt, c'est avec l'art de l'observation comme seule ressource que nous avançons [1]. Les patients sont les experts de la maladie : leurs récits sont essentiels. Seul un partenariat médecin-patient permet une vision globale.

Depuis Descartes, la subjectivité a été reléguée au second plan[2], mais ici, c'est l'expérience sensible des humains qui doit guider notre compréhension du phénomène qui échappe aux instruments de notre médecine.[3]

### 1.2 État de l'art des connaissances

#### 1.2.1 La perte comme élément central à la maladie Long COVID

Tous les patients atteints de Long COVID partagent une caractéristique commune, la perte, comme le montre à la figure 1.1, le sac de mots des 34 premiers patients vus en 2021 en consultation de médecine générale.[4] Pas toujours toutes les pertes en même temps mais la perte. Perte de compétence, perte d'énergie, perte de mémoire, perte du mot, perte de l'équilibre, perte du goût, de l'odorat, perte de la régulation automatique des systèmes de contrôle du corps, perte du sommeil, souvent perte de travail. Perte de la relation sociale, de la libido, de couple, de relation avec les enfants, perte de leur moi profond et perte de confiance dans la médecine. Les patients sont en deuil d'eux-mêmes. Les médecins, qui ne se donnent pas le temps ni d'écouter ni d'entendre, s'enfoncent dans la brèche et posent des diagnostics sans fondement comme Burnout ou dépression. La recherche avance et nous savons que nous faisons face à une maladie d'une complexité inconnue. La persistance virale ne fait plus de



FIGURE 1.1 – Sac de mots des patients. Nuage de mots extraits des verbatims de 34 patients rencontrés en 2021. (M. Jamoullie)[4] (Version en anglais). Le terme Loss (Perte) domine

doute et le virus attaque à plusieurs niveaux, par atteinte endothéliale, par création d'auto anticorps, par stimulation mastocytaire et plaquettaire, par atteinte directe des intestins. Tout cela vient s'ajouter aux séquelles de l'infection princeps. Un incroyable challenge scientifique.[5]

### 1.2.2 Approche définitionnelle

**Définition de l'OMS (2021)** En octobre 2021, l'OMS a établi une définition clinique du syndrome post-COVID-19 à l'aide de la méthodologie Delphi. Selon l'OMS, la condition post-COVID-19 survient chez des personnes ayant des antécédents confirmés ou probables d'infection par le SARS-CoV-2, trois mois après le début du COVID-19, avec des symptômes durant au moins deux mois, sans qu'aucune autre cause alternative ne puisse expliquer ces symptômes. Les symptômes les plus courants incluent ; fatigue, dyspnée (essoufflement), dysfonction cognitive (brouillard cérébral, troubles de la mémoire et de l'attention). Ces symptômes peuvent persister après l'infection initiale, apparaître après une phase de rémission ou encore fluctuer au fil du temps [6]

**Définition du CDC (États-Unis)** Le CDC définit le COVID long de manière plus large comme : "L'ensemble des signes, symptômes et troubles de santé qui persistent ou apparaissent après une infection par le SARS-CoV-2." Cette définition inclut un large spectre de manifestations cliniques qui peuvent toucher plusieurs systèmes organiques.<sup>[7]</sup>

**Définition de la National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM)** Des nombreuses définitions déjà publiées il semble que celle proposée par la NASEM soit la plus adaptée.

*Le COVID long (CL) est une affection chronique associée à une infection (infection-associated chronic condition, IACC) qui survient après une infection par le SARS-CoV-2 et persiste pendant au moins trois mois. Il peut se présenter sous forme : continue, récurrente avec rémissions et rechutes, ou progressive. Le COVID long peut toucher un ou plusieurs systèmes organiques.[8] Le long COVID se manifeste de multiples façons. Une énumération complète des signes, symptômes et affections pouvant être diagnostiqués dans le cadre de cette maladie comporterait des centaines d'entrées. Tous les systèmes organiques peuvent être concernés et les patients peuvent présenter un ou plusieurs symptômes suivants : essoufflement, toux, fatigue persistante, malaise après l'effort, difficultés de concentration, pertes de mémoire, maux de tête récurrents, étourdissements, accélération du rythme cardiaque, troubles du sommeil, problèmes de goût ou d'odorat, ballonnements, constipation et diarrhée. Il s'agit d'affections pouvant faire l'objet d'un diagnostic unique ou multiple, telles que pneumopathie interstitielle et l'hypoxémie, maladies cardiovasculaires et arythmies, troubles cognitifs, troubles de l'humeur, anxiété, migraine, accidents vasculaires cérébraux, caillots sanguins, maladies rénales chroniques, syndrome de tachycardie orthostatique posturale et autres formes de dysautonomie, encéphalomyélite myalgique et syndrome de fatigue chronique, syndrome d'activation des mastocytes, fibromyalgie, maladies du tissu conjonctif, hyperlipidémie, diabète et affections auto-immunes tels que lupus, polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Sjögren.*

Cette définition pourrait être revue à la lumière de travaux récents présentés dans le présent rapport. A l'heure actuelle il est quasi certain que le **Long COVID est une maladie virale chronique multisystémique à tropisme neurologique fluctuante, invalidante, évoluant lentement, avec ou sans guérison, inconnue du public et des médecins.**

### 1.2.3 Epidémiologie du Long COVID

Le syndrome post-COVID, ou COVID long, touche une proportion significative de patients après une infection aiguë au SARS-CoV-2. Une méta-analyse rapporte qu'en moyenne, 45% des personnes ayant survécu à l'infection présentaient au moins un symptôme non résolu environ quatre mois après l'infection. Cette prévalence est plus importante parmi les personnes hospitalisées (52,6%) que non hospitalisées (34,5%).[9]. Une enquête transnationale menée sur 10615 personnes indique une prévalence globale du COVID long de 4,0 % (95 % CI : 3,6–4,5) dans la population générale, et de 8,0 % (95 % CI : 7,0–8,9) parmi les personnes infectées[10] Les études internationales font apparaître une prévalence accrue chez les femmes, en particulier dans les formes persistantes marquées par des symptômes fonctionnels invalidants. En Europe au sens large (Région européenne de l'OMS, comprenant 53 pays), près de **36 millions de personnes** — soit environ **3,6 % de la population totale** — auraient vécu un épisode de COVID long au cours des trois premières années de la pandémie [**who2023longCOVID**]. Dans l'Union européenne à 27 membres, la prévalence est estimée à environ **2,9 % en 2022**, ce qui cor-

respondrait à **près de 13 millions de personnes** concernées [ec2023longCOVID]. Il est bien établi que les femmes sont plus à risque de développer un COVID long que les hommes. Selon les modélisations de l'OMS Europe, le risque serait deux fois plus élevé, et il est particulièrement augmenté après une forme grave nécessitant une hospitalisation (1 femme sur 3 vs 1 homme sur 5) [11]. Une étude de cohorte récente (RECOVER) a estimé un risque relatif de 1,31 (IC 95 % : 1,06–1,62) chez les femmes, après ajustement pour les facteurs sociodémographiques et cliniques [12]. On verra que ces valeurs se retrouvent dans notre cohorte

#### 1.2.4 Approche centrée sur le vécu du patient

Notre perspective donne la priorité à l'expérience holistique du patient. Elle commence par l'observation d'une rupture par rapport à l'état de santé connu avant l'infection à COVID 19 et étudie les causes sous-jacentes sans alignement préconçu sur des conditions connues. Cette approche permet une plus grande flexibilité dans la reconnaissance de nouveaux modèles ou d'affections qui peuvent ne pas encore correspondre aux critères de diagnostic établis.

La référence à des études épidémiologiques telles que ComPare et RECOVER souligne la valeur de l'identification des schémas de symptômes qui s'alignent sur des ensembles de données plus larges, offrant une validation et une contextualisation des résultats par le biais d'une recherche à grande échelle.[13, 14] ,

Les patients atteints de COVID long présentent un large éventail de symptômes, notamment de la fatigue, des troubles cognitifs (communément appelés "brouillard cérébral"), de la dyspnée et des problèmes neurologiques. Ces symptômes peuvent fluctuer dans le temps et se chevauchent souvent, ce qui rend difficile l'application de critères de diagnostic standard. Le Long COVID se manifeste par plusieurs centaines de signes et symptômes physiques et psychologiques, dont la prévalence varie d'un individu à l'autre. L'absence de biomarqueurs définis complique encore le diagnostic, ce qui conduit à se fier aux observations rapportées par le patient, qui peuvent être subjectifs et variables.

Du point de vue du clinicien, l'évolution naturelle rapportée par les patients évoque clairement celle d'une infection virale fluctuante, analogue à ce que l'on observe dans certains Herpès, l'hépatite B ou C.

Ce scénario souligne la nécessité d'adopter des approches innovantes pour identifier et gérer efficacement les COVID longs dans le cadre des soins primaires. Les analyses biologiques de routine non contributives et une situation clinique cent fois répétées ont conduit à chercher d'autres sources de confrontation du savoir.

En outre, les symptômes peuvent fluctuer dans le temps, altérant profondément l'état fonctionnel du patient avec des périodes de rémission. Il est de la plus haute importance d'être à l'écoute des patients et de reconnaître leur contribution exceptionnelle.[15] Cette approche est abordée plus loin dans ce rapport.

### 1.2.5 Le Long COVID comme exercice de prévention quaternaire

Le rapport entre médecin et patients est marqué par la rencontre entre le vécu et la science, entre la conscience du patient d'être ou non malade et l'angoisse qui l'accompagne et la connaissance ou l'incertitude du médecin. On peut en déduire un tableau à double entrée qui montre quatre champs comme le montre la figure 1.2 ([16, 17]).

Celui où le patient bien portant rencontre un médecin dans une situation de non maladie, comme pour un conseil ou une vaccination (case 1), celui où le médecin parle sur la maladie et tire le patient vers un diagnostic précoce ou essaie de dépister une maladie ignorée par le patient (case 2), celui où médecin et patient sont d'accord et il y a maladie, c'est le lieu du curatif mais aussi de la réhabilitation (case 3). Il reste un lieu improbable où le patient se sent très malade et où le médecin ne trouve rien et s'efforce sans succès de faire entre le patient dans le cadre nosographique connu (case 4). Les quatre cases correspondent aux définitions des prévention primaire, secondaire et tertiaire. La quatrième est celle de la prévention de la médecine et de ses nuisances pour la santé.[18]

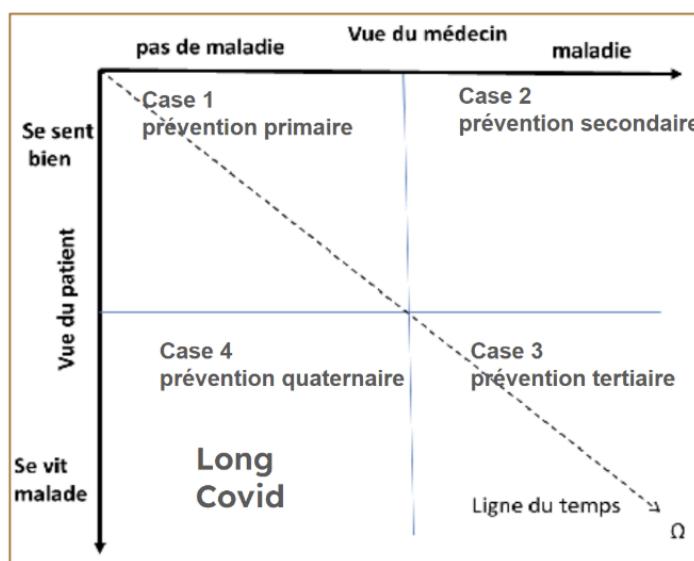


FIGURE 1.2 – Modèle de prévention croisant le vécu du patient et l'action du médecin. Notons que dans ce modèle, la ligne du temps oblique amène patient et médecin au point Oméga. Ils sont tous les deux mortels. Dans le Long COVID, Le patient est perdu dans la case 4, il se vit malade et le médecin ne lui reconnaît pas sa maladie. Pour éviter ce calvaire au patient, le médecin doit appliquer un processus d'autocontrôle de sa connaissance (Jamouille, 1986)

Dans la cas du Long COVID, comme on le verra plus loin, on a un ensemble de patients terriblement malades qui ne comprennent pas ce qu'il leur arrive, sont quasi tous niés dans leur expérience sensible par les médecins et reconvertis en maladie nosographiquement acceptables. Ces patients se sentent abandonnés par la médecine et cherchent désespérément de l'aide. L'action entreprise par tous les scientifiques du réseau Long COVID est d'abord d'identifier la maladie, la nommer, la décrire, en élucider la physiopathologie et accompagner les malades. Cette recherche est donc un exercice de prévention quaternaire, soit un exercice de prévention des dangers inhérents à l'exercice médical.[19]

### 1.2.6 Impact du Long COVID et perspectives

Les conséquences de l'apparition de cette nouvelle maladie sont graves. On ne peut que laisser s'exprimer ici le Dr Ziyad Al-Aly et ses collègues [20] :

« *Le COVID de longue durée peut avoir des effets dévastateurs sur la vie des individus et, en raison de sa complexité et de sa prévalence, il a également des répercussions majeures sur les systèmes de santé et les économies, menaçant même les progrès accomplis dans la réalisation des objectifs de développement durable. Pour relever le défi que représente le COVID de longue durée, il faut une stratégie de recherche et de réponse politique ambitieuse et coordonnée, mais jusqu'à présent inexiste au niveau mondial.* »

En termes de qualité de vie et d'*Années de Vie Ajustées sur l'Incapacité* (AVAI, ou *Disability-Adjusted Life Years* - DALYs), le graphe reproduit à la figure 1.3, édité par une association de consommateurs américaine est très parlant. Les AVAI mesurent la charge globale de la maladie en intégrant à la fois les années perdues par mortalité prématuée et celles vécues avec une incapacité.

On y voit que le Long COVID occupe malheureusement la première place, devant même la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO, ou COPD en anglais), souvent liée au tabagisme et à la pollution.

Le COVID long est associé à une perte substantielle de productivité au travail ; compte tenu du nombre élevé de personnes touchées, cette situation entraîne des répercussions importantes sur les systèmes de santé, le marché du travail et l'économie dans son ensemble. [21]

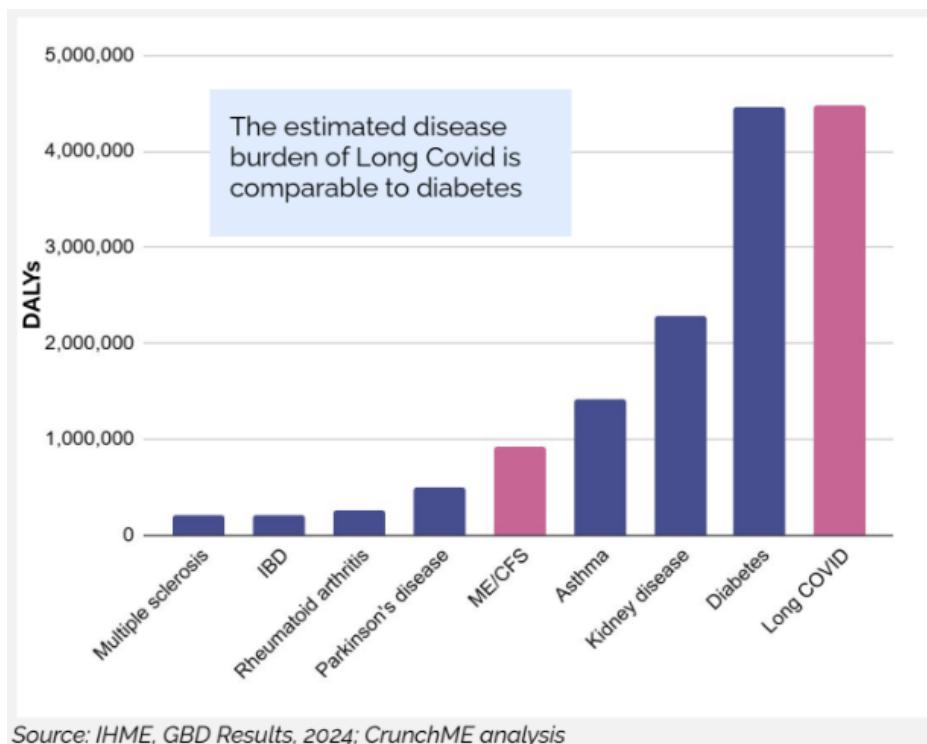


FIGURE 1.3 – Charge de morbidité de certaines maladies aux États-Unis, mesurée en AVAI (DALYs).

Alors qu'au niveau mondial et européen, des budgets conséquents ont été dégagés pour étudier le phénomène et protéger les populations, en Belgique, rien ne semble

se passer. Nos institutions paraissent paralysées : aucun budget dédié à la recherche, aucune structure opérationnelle, aucun mouvement coordonné dans les facultés de médecine, les hôpitaux ou les instances de santé publique.

L'assureur national a élaboré une réponse administrative, et certains hôpitaux ont ouvert des consultations « Long COVID » ou mis en ligne un système d'aide (comme à l'AZ VUB). Cette réponse demeure néanmoins insuffisante et d'une pauvreté sidérante au regard de ce qui se fait ailleurs en Europe. Le monde médical et de santé publique belge semble figé.

Cependant, une mobilisation scientifique a vu le jour avec la mise en place d'un **Réseau de Recherche sur le Long COVID**, désormais opérationnel dans notre pays. Ce rapport expose les objectifs et les méthodes mises en œuvre pour produire des résultats collaboratifs réunissant des disciplines diverses : médecine clinique, génomique, transcriptomique, protéomique, immunologie de pointe, neurobiologie, imagerie, sciences informatiques et bioinformatiques, anthropologie et épistémologie.

### **1.2.7 État actuel des connaissances sur le COVID long : vers une reconnaissance d'une virose chronique systémique**

Le syndrome post-COVID-19, ou COVID long, constitue désormais une entité clinique reconnue, se manifestant par la persistance ou la récurrence de symptômes plusieurs mois après l'infection aiguë. Ses manifestations multi-organiques et fluctuantes témoignent de la complexité de ses mécanismes physiopathologiques.

La littérature récente, notamment la revue omique de Baalbaki *et al.* (2025), propose une cartographie des altérations biologiques associées à ces syndromes post-viraux, en faveur d'un désordre systémique durable.

Par ailleurs, une voie de recherche innovante a émergé autour des récepteurs LSR (*Lipolysis Stimulated Receptor*), suggérant leur rôle actif dans la persistance virale et la réactivation du SARS-CoV-2 dans certains tissus [22].

#### **Phénotypes cliniques et signatures biologiques**

L'analyse de Baalbaki *et al.* met en évidence plusieurs phénotypes cliniques : fatigue chronique, troubles cognitifs, atteintes cardiovasculaires et digestives, dysautonomie. Ces profils sont corrélés à des signatures biologiques spécifiques : activation immunitaire persistante, stress oxydatif, dérégulation mitochondriale, troubles métaboliques.

#### **La thèse de la virose chronique systémique**

Les approches omiques révèlent des altérations transcriptionnelles prolongées et une inflammation de bas grade, même plusieurs mois après l'infection initiale, renforçant l'hypothèse d'une infection chronique à bas bruit. De nombreuses études convergent vers l'idée d'un réservoir viral (ARN, protéines ou virions non infectieux) persistant bien au-delà de la phase aiguë.

Les sites les plus fréquemment incriminés sont l'intestin, le système lymphoïde et certains sites immuno-privilégiés comme le cerveau ou les testicules. Cette persistance virale constitue actuellement l'une des principales hypothèses explicatives du COVID long. Une équipe de l'Institut Pasteur a montré que des hamsters infectés par le Sars cov 2 présentent une signature neurodégénérative dans le tronc cérébral, caractérisée par une surexpression des gènes de l'immunité innée et une expression altérée des gènes

impliqués dans les synapses dopaminergiques et glutamatergiques, dans le métabolisme énergétique et dans la protéostasie. Ces animaux infectés présentent un comportement dépressif persistant, une altération de la mémoire à court terme et des signes d'anxiété à apparition tardive.[23]

## **Notre contribution**

Grâce aux prélèvements sanguins consentis par de nombreux patients de la cohorte de Charleroi et d'autres centres, le Réseau de Recherche Long COVID a mené des analyses transcriptomiques, protéomiques, immuno-phénotypiques, auto-immunes et métabolomiques lipidiques, confirmant la persistance virale et en élucidant les mécanismes sous-jacents.

Parallèlement, des membres du réseau ont recueilli des données cliniques standardisées, indispensables aux analyses biostatistiques, tandis qu'une approche anthropologique documentait l'expérience vécue des patients.

L'ensemble de ces travaux constitue la matière du présent ouvrage.

## 1.3 Gestion de l'information des patients ; la médecine générale face aux limites structurelles du système de santé belge

### La médecine générale en Belgique, un univers rétréci

La pratique de la médecine générale en Belgique se heurte aujourd’hui à des contraintes bureaucratiques croissantes. Enfermés dans un système de plus en plus rigide, les médecins généralistes voient leur rôle technique considérablement réduit, cantonné bien souvent à des tâches administratives telles que la rédaction de certificats, d’attestations ou d’ordonnances. Si l’accompagnement de la souffrance et de la maladie reste au cœur de leur mission, les moyens diagnostiques techniques à leur disposition demeurent extrêmement limités de même que leur progression professionnelle. Quoiqu’ils soient libres de prescrire les examens biologiques et d’imagerie, l’accès à l’usage de ces outils est largement réservé aux spécialistes et aux structures hospitalières.

Ce phénomène s’inscrit dans une logique de maîtrise des coûts à l’échelle nationale, qui tend à marginaliser la médecine générale dans le processus de production des soins. L’hôpital est ainsi considéré comme le centre exclusif d’expertise et d’innovation technologique, reléguant les médecins de première ligne à un rôle d’aiguillage administratif, plutôt que de clinicien à part entière. Cette exclusion systémique des généralistes de l'accès aux technologies médicales constitue un frein majeur à leur capacité à exercer un véritable jugement clinique autonome et intégré. Le Réseau Santé Wallon se pré-

TABLE 1.1 – Consultation de médecine générale. M. Jamoule, Charleroi 2021–2025. Patients identifiés Long COVID. Étiquettes diagnostiques variées retrouvées dans les dossiers des 50 premiers patients de la cohorte (2021-2022).

- 
- Trouble anxieux généralisé
  - Angine de poitrine
  - Maladie d’Alzheimer
  - Embolie pulmonaire
  - Hyperventilation
  - Fibromyalgie
  - Choc traumatique
  - Épuisement professionnel
  - Crises d’angoisse
  - Syndrome de stress post-traumatique
  - Dépression
  - Adolescent paresseuse (un prof)
  - Colon irritable
  - Colopathie fonctionnelle
  - Burnout
  - Simulation
  - Trouble du spectre autistique (un psy)
- 

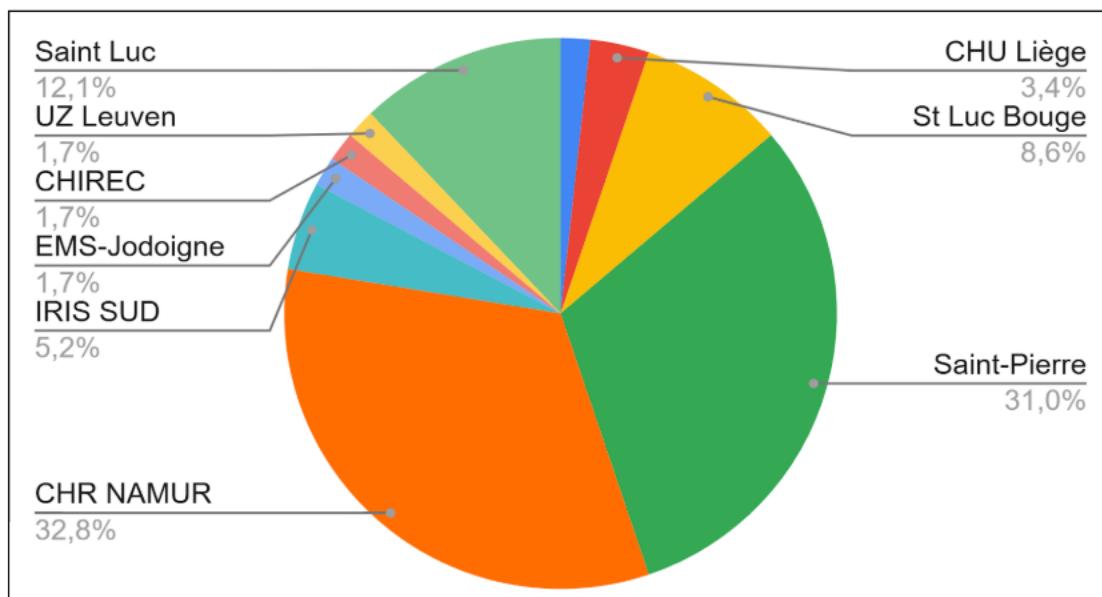
sente comme un système de partage de données sécurisé qui centralise les documents de santé de chaque citoyen belge. Ce réseau reflète ces limites : l’information y est fragmentaire, redondante, souvent inaccessible sous une forme exploitable [24]. Le taux très faible de généralistes contribuant à l’alimentation du résumé de santé informatisé, dénommé SUMHER(Summarized Health Record), élément essentiel de la continuité informationnelle, illustre le manque d’adhésion à un système perçu comme chronophage et peu fonctionnel. Ainsi, sur plus de 250 dossiers de patients issus d’autres praticiens

que nous avons étudiés, le résumé clinique informatisé n'a été retrouvé que dans une dizaine de cas. Cette marginalisation dissimule toutefois un paradoxe : le médecin généraliste occupe une position singulière dans le système de soins. Il est en effet bien placé pour percevoir le fonctionnement du système de santé dans sa globalité, à travers la continuité des soins et l'accumulation d'informations issues de divers niveaux de prise en charge.[25] À ce titre, il détient un rôle potentiel de coordination et de médiation, notamment par le biais du dossier médical informatisé (DMI). Il peut aussi devenir un témoin attentif des (dys)fonctionnements du système de santé comme en témoigne la table 1.1 et la figure 1.4 . L'assureur national belge souligne clairement ce rôle sur la page Internet consacrée au *Trajet de soins COVID long* :

*Le médecin généraliste joue un rôle central dans l'accompagnement du patient dans son plan de traitement, en assurant un suivi régulier et en coordonnant les soins avec tous les dispensateurs de soins impliqués, y compris ceux intervenant dans le cadre de l'incapacité de travail.*

Pourtant, la rémunération prévue pour le médecin de famille — 25 (vingt-cinq) euros par an et par patient pour le suivi dans le cadre du trajet de soins — apparaît en contradiction avec cette affirmation si bien formulée.

FIGURE 1.4 – Homme, 29 ans. Étudiant en master en sciences humaines. COVID aigu en 06/2020, 2 autres Épisodes de COVID aigu en 2021 et 2023. Patient ambulatoire. Diagnostic de COVID long posé en 02/2025. Scintigraphie au technétium 03/2025 ; Perfusion cérébrale hétérogène avec de nombreuses zones d'hyperfixation focale non systématisée signant une encéphalite à Sars Cov 2. A consulté auparavant dans 9 institutions de soins dans 7 villes différentes entre 06/2020 et 01/2025. Hors biologie, on identifie 38 médecins de 15 spécialités différentes ayant participé au processus de soins (source ; Hub du Réseau Santé Wallon, logiciel Medispring). M.Jamoulle Consultation. 2025.



## **Un réseau informatique obsolète qui se présente comme innovant**

Le réseau informatique mis en place avec l'aide de l'état belge sous le nom de Réseau Santé (Wallon, Bruxellois ou Néerlandophone) pour centraliser les données de santé, aurait pu constituer un outil structurant de gestion de l'information médicale. Bien que techniquement sécurisé et accessible tant par les médecins que par les patients, son contenu est, dans les faits, une simple conversion électronique de documents papier. L'information y est empilée sous forme brute, sans structuration ni métadonnées, rendant toute tentative de traitement ou d'analyse particulièrement ardue. Malgré l'intégration de classifications internationales des données médicales, peu de médecins y ont été formés ou en comprennent l'utilité, ce qui empêche une réelle valorisation de cette base de données.

La recherche d'informations pertinentes dans les dossiers patients en ligne devient ainsi une tâche complexe et chronophage. Dans la plupart des cas, plusieurs heures sont nécessaires pour extraire des éléments cliniques utiles à partir d'un ensemble de documents hétérogènes. Cette situation met en évidence non seulement la fragmentation de l'information, mais aussi celle du parcours de soins, où les patients sont souvent transférés d'un service à l'autre sans réelle coordination comme le montrent la figure 1.4.

### **1.3.1 La bascule biographique induite par le COVID long et la double incertitude**

Les symptômes du COVID long surviennent fréquemment chez des personnes qui, jusque-là, ne se percevaient pas comme malades. L'épisode infectieux aigu agit alors comme un véritable tournant biographique, modifiant en profondeur le rapport au corps et à la santé. Même les patients déjà porteurs de polymorbidités témoignent d'un changement radical de leur état général, qu'ils décrivent comme inédit. Le quotidien est profondément altéré, parfois jusqu'à l'impossibilité de maintenir les activités les plus simples.

Face à cette rupture brutale, les patients peinent à donner du sens à ce qu'ils vivent. Ils ne retrouvent, ni dans leur culture de santé, ni dans leur entourage, ni dans les récits familiaux, de référentiel permettant de nommer ou comprendre leur expérience. Ce vide de sens contribue à leur désarroi. Certains choisissent de dissimuler leurs symptômes, s'en sentent responsables ou les interprètent à tort comme une forme de dépression.

Lorsqu'ils les consultent, les soignants eux-mêmes peuvent être déroutés. La plainte exprimée ne s'inscrit pas dans les cadres sémiologiques classiques enseignés en médecine. Le discours du patient peut être mal compris, sous-estimé, voire nié. Les dossiers médicaux révèlent des diagnostics les plus divers (voir table 1.1). Ce manque de reconnaissance aggrave l'isolement des personnes concernées, qui se sentent abandonnées et souvent amères face à l'incompréhension qu'elles rencontrent, tant dans la sphère médicale que sociale.

Lorsqu'une relation de longue durée existe entre le patient et son médecin généraliste, ce dernier peut être le premier à percevoir ce changement subtil mais radical. Cependant, dans un système de soins où l'accès aux spécialistes est libre, le patient a tendance à consulter selon la localisation corporelle dominante de ses symptômes. Pneumologues, cardiologues, rhumatologues, et autres spécialistes sont alors mobilisés, sans toujours reconnaître les symptômes ni disposer d'exams probants comme le montrent les

étiquettes diagnostiques retrouvées dans les dossiers dont la plus fréquente est le terme Burnout, présenté comme un diagnostic.

Le patient erre d'une institution de soins à l'autre, désespéré d'arriver à comprendre ce qui lui arrive (voir figure 1.4). Les bilans biologiques sont le plus souvent normaux, les examens d'imagerie sophistiqués sont silencieux. Progressivement, le patient se retrouve orienté vers la psychiatrie, exclu des cadres diagnostiques conventionnels.

FIGURE 1.5 – Acrylique de Nora Jamoullé intitulée *Fog*. Cette œuvre évoque à la fois les incertitudes scientifiques auxquelles sont confrontés les médecins et le brouillard cérébral ressenti par certains patients, rendant la communication plus difficile entre un émetteur et un récepteur, comme s'ils évoluaient tous deux dans une même brume.



## 1.4 Partenariat avec les patients

*Pour un rapport nouveau aux patients ; apport de l'association, de son groupe pédiatrique et des patients experts par Martin Spanoghe, Alexandre Muylle, Céline Decamp, Valérie Delcourt, Marie Coquel, Tomaso Antonacci, patients experts.*

### 1.4.1 Long COVID Belgium asbl

Long COVID Belgium est une association sans but lucratif fondée le 20 février 2024, par et pour les personnes atteintes du COVID long. Elle a pour ambition première de contribuer à la guérison de toutes les personnes concernées. L'association est dirigée par des patients eux-mêmes, avec le soutien actif de proches aidants et de parents d'enfants touchés par la maladie. Aujourd'hui, elle rassemble plus de 500 membres, tout en animant une communauté bien plus vaste, notamment via un groupe Facebook très dynamique comptant 2619 membres en août 2025.

Nos objectifs, repris à la 1.6 sont nombreux et clairement exposés sur notre site <https://longCOVIDbelgium.be> :

- Faire connaître et reconnaître l'existence du COVID long, et prévenir ses conséquences ;
- Obtenir des financements pour la recherche, encourager l'intégration de la Belgique dans les réseaux scientifiques internationaux et les essais cliniques ;
- Faire reconnaître le COVID long comme une pathologie chronique, lourde, voire grave, et les patients comme un groupe à risque ;
- Défendre un accompagnement adapté des patients et de leurs proches, en favorisant la mise en place d'un réseau de soins aligné sur les avancées scientifiques (notamment par la création de centres d'expertise pluridisciplinaires) ;
- Soutenir les personnes malades dans leur parcours, promouvoir leur reconnaissance, leur autonomie, leur qualité de vie, et veiller au respect de leurs droits.

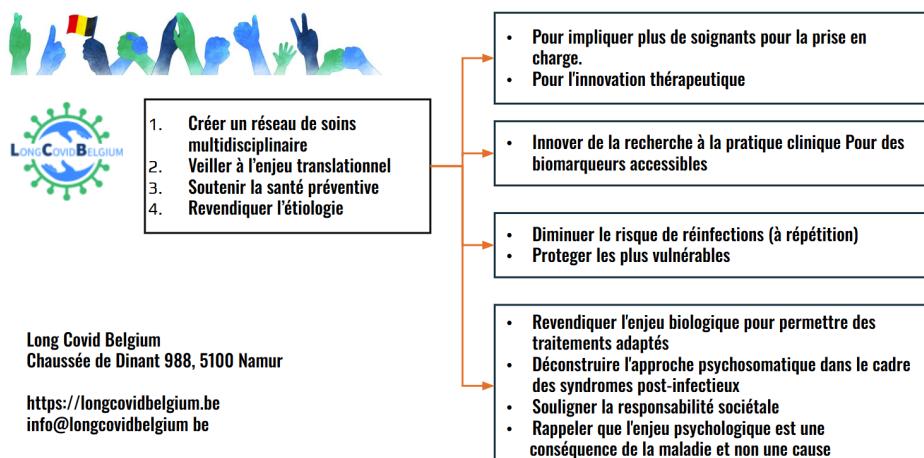


FIGURE 1.6 – Cibles stratégiques de l'association de patients Long COVID Belgium .

## Contribution au Réseau de Recherche Long COVID Belgium

L'association Long COVID Belgium s'engage activement au sein du réseau, dans le respect rigoureux des droits des patients et de la confidentialité des données personnelles. Sa contribution se décline de plusieurs manières :

- Elle met à disposition sa cohorte de patients, représentative de la diversité des symptômes du COVID long en Belgique. Ces patients, engagés sur base volontaire, partagent leur vécu, participent à des sondages ou s'impliquent dans des essais cliniques. Une enquête par questionnaire, menée entre juillet et septembre 2023, a déjà permis de recueillir de précieux témoignages [**longCOVID2023enquete**]. Ces retours d'expérience apportent une vision globale, humaine et indispensable pour faire avancer la recherche et la médecine.
- Elle joue un rôle de lien entre les patients membres de l'association et les autres acteurs du réseau. Grâce à ce relais, les patients sont informés des avancées scientifiques et médicales, tandis que les professionnels restent connectés aux réalités du terrain.
- Elle mobilise des patients-experts formés par le « Patient Expert Center » (PEC), aptes à co-construire, avec l'ensemble des parties prenantes, des services pensés pour et avec les patients. <https://patientexpertcenter.be/fr>
- Enfin, notre action va au-delà : nous menons également des campagnes de sensibilisation afin de rassembler toutes les forces autour de la cause du COVID long.

## Mobilisation pour une meilleure reconnaissance du COVID long : nos avancées

**Visibilité médiatique et mobilisation collective** Nos prises de parole dans les médias ont permis de concrétiser plusieurs actions majeures en faveur de la reconnaissance du COVID long en Belgique. Des témoignages ont été relayés à la télévision à travers reportages, journaux télévisés et débats. Nous avons également contribué à de nombreux articles de presse, afin de renforcer la visibilité du combat mené par les personnes malades et leurs soutiens.

Un moment fort de cette mobilisation fut la manifestation du 15 mars 2025, organisée en collaboration avec des patients néerlandophones. Cette «manifestation couchée», hautement symbolique, a eu lieu à Bruxelles pour dénoncer l'invisibilisation persistante des personnes atteintes de COVID long. Portée par une mobilisation collective déterminée, elle a rencontré un large écho dans la presse tant francophone que néerlandophone.

**Pétition citoyenne.** Dans la continuité de cette dynamique, nous avons lancé une pétition citoyenne appelant à un financement urgent et pérenne d'au moins un centre d'expertise COVID Long/Post-COVID. Ce centre serait dédié à la recherche biomédicale, au diagnostic et au développement de traitements concrets, en vue du soulagement durable des symptômes et, à terme, de la rémission complète. La pétition a recueilli 17.559 signatures en août 2025. [26].

**Engagement politique.** En vue des élections du 9 juin 2024, nous avons élaboré un Mémorandum à l'attention des responsables politiques aux niveaux régional, fédéral

et européen. Ce document met en lumière une réalité alarmante qui impacte à la fois la santé publique, l'économie et le tissu social :

- Une détérioration significative de la qualité de vie des personnes malades,
- Un manque de prise en charge adaptée,
- Un désengagement progressif des politiques de santé,
- Et un certain déni encore présent au sein du corps médical.

Le Mémorandum appelle à une prise de conscience urgente et à la mise en œuvre d'actions concrètes, coordonnées et ambitieuses (accessible ici). Des rencontres ont d'ailleurs eu lieu avec plusieurs décideurs, dont les ministres Vandenbroucke, Degryse et Coppieters, ainsi qu'avec l'INAMI et le KCE. À l'INAMI, nous avons notamment plaidé pour :

- Un meilleur accès aux traitements existants,
- La reconnaissance du COVID long comme catégorie à risque aigu
- Le développement de consultations longues associées à une formation spécifique,
- Et l'amélioration du trajet de soins, notamment en ce qui concerne sa durée.

## Des outils et données pour sensibiliser et agir

**Production de savoirs et d'outils au service des patients** et des acteurs de terrain

- **Une enquête sociétale** intitulée « Au-delà des symptômes : implications sociales et obstacles rencontrés par les patient·e·s atteint·e·s de COVID long » a été présentée lors du colloque « Le COVID Long en Belgique : des aspects cliniques aux conséquences de santé publique », tenu le 29 septembre 2023 à l'ULB. L'étude, construite autour de 73 questions réparties en 6 grands thèmes, a recueilli les réponses de 367 participants. L'enquête en ligne offre une vision d'ensemble des répercussions sociales de la maladie et constitue un outil précieux pour éclairer les décisions en matière de santé publique. [longCOVID2023enquete]
- **Rendre visibles les voix des enfants et adolescents** concernés est au centre de nos préoccupations, notamment via exposition photographique de Charlotte dont une photographie fait la page de couverture du présent ouvrage [27].
- **Un guide pratique pédiatrique en ligne**, destiné aux familles et aux acteurs de l'éducation, a également été conçu pour mieux appréhender les enjeux spécifiques du COVID long pédiatrique. Élaboré de manière collaborative par des parents, de jeunes patients, des professionnels de santé et des membres d'associations, ce document propose des repères concrets pour accompagner au mieux les enfants concernés.[28]
- **La formation de patients-experts** constitue un pilier essentiel de notre action. En collaboration avec la plateforme Patient Expert Center (PEC), une première promotion de 17 patients suit actuellement une formation approfondie. Ces patients-experts sont appelés à devenir des interlocuteurs clés pour l'ensemble des parties prenantes : patients, soignants, chercheurs, institutions hospitalières, entreprises et pouvoirs publics.
- **Carte blanche dans le journal**

## Parcours d'un patient COVID long : Monsieur R. S.

Monsieur R. S. était magasinier à l'hôpital lorsqu'il s'est présenté chaque jour, au début de la pandémie, dans les services avec son chariot, sans masque : on lui avait refusé cette protection parce qu'il n'était « pas médecin ». C'était mars 2020 ; les tests PCR n'étaient pas encore disponibles, et le virus circulait librement. Il l'a contracté, l'a probablement transmis autour de lui, sans jamais pouvoir le prouver.

À la fin de 2021, son corps commence à flancher. L'épuisement, les troubles de mémoire et de concentration l'obligent à quitter son poste. Une scintigraphie au technétium, réalisée en juin 2021 et répétée en fin 2022, révèle une encéphalopathie vasculaire compatible avec une atteinte par le SARS-CoV-2. Son arrêt de travail devient prolongé.

À l'été 2023, il subit un accident ischémique transitoire dans le territoire sylvien gauche, entraînant une hémiplégie droite. Une nouvelle scintigraphie en septembre confirme la persistance des lésions cérébrales.

Heureusement, il n'est pas seul. Les assistants sociaux du Ressort l'accompagnent pas à pas. Sa détermination force l'admiration : il veut retravailler. À sa demande, l'assistant spécialisé « retour au travail » organise une concertation avec le médecin de la mutuelle, le médecin traitant, l'employeur et le médecin du travail. Ensemble, ils planifient une reprise progressive : depuis juin 2024, Monsieur R. assure quinze heures de service par semaine, soit 3h par jour, encadré par des évaluations régulières. Il tient bon, malgré la fatigue.

Son dossier de maladie professionnelle, en revanche, reste bloqué : l'organisme compétent, FEDRIS, applique la règle stricte : « Pas de PCR, pas de reconnaissance. » Or, en mars 2020, les tests n'existaient pas. La porte reste close, malgré l'évidence clinique.

Pas après pas, Monsieur R. S. avance, animé d'une volonté tranquille. Autour de lui, soignants et travailleurs sociaux veillent, conscients qu'au-delà du dossier administratif, il y a un homme qui veut simplement vivre, travailler et guérir.  
(MJ, Consultation, 2024)

## **1.4.2 Accompagnement social en partenariat avec l'ASBL Le Ressort**

*Par Madame Vinciane Leclerc, directrice de l'ASBL, et Benoît Landerwijn, assistant social, Le Ressort, Gembloux, Belgique.*

Fondée en 1981 à Mazy-Gembloux, l'ASBL Le Ressort s'est spécialisée dans l'accompagnement post-hospitalier d'adultes (16–65 ans) présentant une lésion cérébrale acquise non évolutive — traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, anoxie ou tumeur. Son action vise la reconstruction du projet de vie et la réinsertion familiale, sociale, scolaire et/ou professionnelle des bénéficiaires, une fois terminée la phase de rééducation intensive en milieu hospitalier (<https://www.leressort.be/le-ressort>).

L'association déploie aujourd'hui un véritable continuum de soins : un centre de réadaptation fonctionnelle cognitive où s'élaborent les programmes de reprise scolaire ou socioprofessionnelle ; un service d'accueil de jour dédié aux patients présentant des séquelles sévères, centré sur l'autonomie quotidienne et la qualité de vie ; un service d'accompagnement à domicile compétent pour l'ensemble de la Région wallonne ; un service de logements supervisés offrant un habitat sécurisé assorti d'un encadrement éducatif ; et, depuis 2016, un Centre Ressources Lésion Cérébrale chargé de sensibiliser, former et informer les proches, les personnes cérébrolésées, les professionnels et le tout public sur la lésion cérébrale et ses conséquences.

Porté par une équipe pluridisciplinaire (neurologie, neuropsychologie, ergothérapie, logopédie, kinésithérapie, éducation spécialisée, assistance sociale, job-coaching), Le Ressort fonctionne sous agrément de l'Agence pour une Vie de Qualité (AviQ) de la Région wallonne, complétant ses financements publics par des appels à dons afin de soutenir le développement de projets pilotes. Par cette organisation intégrée, l'association constitue un maillon essentiel de la prise en charge wallonne des lésions cérébrales acquises, assurant la continuité des soins et la réinsertion durable des personnes concernées. Depuis que le COVID-19 long est reconnu comme une encéphalopathie à composante vasculaire, Le Ressort, à travers son service d'accompagnement, a étendu son champ d'action aux personnes présentant des troubles cognitifs sévères post-infection.

Les missions du service d'accompagnement consistent à mettre en place et accompagner des projets d'insertion, soutenir les familles, faire médiation entre les personnes cérébrolésées et leur environnement, et sensibiliser d'autres intervenants à la problématique de la cérébrolésion acquise. Il s'agit aussi de combattre les fausses croyances et de veiller à ce que la personne cérébrolésée, dans la compréhension de son handicap invisible, se sente respectée. Les missions couvrent des domaines variés : transport, bénévolat, gestion budgétaire, emploi, logement, parentalité, etc. Les accompagnateurs psychosociaux spécialisés gèrent chaque dossier de manière individualisée. À ce jour, en plus de son activité habituelle, 23 dossiers de patients COVID-19 long ont été ouverts ; 22 sont encore suivis, représentant 336 interventions en 2024. Actuellement, 11 nouvelles demandes sont en attente, mais la surcharge oblige l'association à suspendre temporairement les admissions.

### **1.4.3 Un patient expert témoigne de son parcours de Long COVID**

par Bram Rolus, ingénieur en construction & patient expert, Sint Niklaas, Belgique

J'étais un professionnel actif, marié, père de trois enfants, passionné de sport. La course à pied, le tennis et les sports d'hiver me donnaient de l'énergie et m'aidaient à garder l'équilibre. En mars 2020, j'ai attrapé le COVID. J'ai arrêté de travailler quelques semaines pour me rétablir, sans me douter que cette infection apparemment bénigne marquerait le début d'un long et douloureux parcours.

Ce témoignage est mon histoire. Elle est personnelle, mais elle résonne aussi avec celle de nombreux autres. C'est le récit de ce que signifie devenir expert de sa propre maladie.

#### **Quand cela s'insinue sans prévenir**

La phase aiguë est passée, mais je ne suis jamais vraiment redevenu comme avant. Ce n'est pas arrivé du jour au lendemain — le changement s'est glissé discrètement, comme un voleur dans la nuit. Lentement, presque imperceptiblement, j'ai commencé à remarquer des choses qui m'échappaient : une fatigue sourde et persistante, des moments de brouillard mental, une concentration de plus en plus difficile. Avec le temps, les symptômes sont devenus plus difficiles à ignorer — maux de tête, essoufflement, pertes de mémoire. En 2021, j'ai été réinfecté. C'est à ce moment-là que la dégradation s'est accélérée, et tout s'est approfondi.

#### **La tentation de l'étiquette psychiatrique**

Les premiers médecins ont suspecté du stress, un burnout, voire une dépression. On m'a conseillé de me reposer, de faire de l'exercice, de lâcher prise. Mais rien n'a aidé. Chaque effort, même minime, entraînait une rechute sévère : douleurs musculaires, fièvre, fatigue paralysante. Monter un escalier suffisait à faire battre mon cœur à toute vitesse. Le mari et père que j'étais disparaissait lentement — comme neige au soleil. Et je sentais que je sombrais dans quelque chose que personne ne semblait comprendre.

Faute de réponses médicales claires, j'ai commencé à tracer ma propre voie. J'ai tout noté : symptômes, rechutes, examens, consultations. Non par obsession, mais par nécessité. Cela m'a servi d'ancre, m'a permis d'observer des motifs que personne dans le système de soins traditionnel ne voyait.

J'ai toujours été une personne précise — mon métier exige rigueur technique et pensée analytique. Ne plus pouvoir travailler au même rythme est difficile à accepter. Mais ce besoin de clarté m'aide aujourd'hui à comprendre ma maladie et structurer mon rétablissement. J'ai pu identifier des motifs, des logiques, que personne d'autre ne percevait.

#### **Des pratiques médicales en décalage avec l'éthique**

Ce qui me blesse le plus, c'est le contraste entre mon propre sens de l'éthique — rigueur, attention, responsabilité — et ce que j'ai trop souvent rencontré dans les soins : consultations expéditives, jugements hâtifs, diagnostics erronés. Mon histoire a trop souvent été réduite à un burnout, de l'anxiété ou même de l'hypocondrie. Pourtant,

j'avais tout documenté. Il existe un écart profond entre l'éthique que j'applique dans mon travail et ce que j'ai vécu comme patient. Le grand anthropologue Arthur Kleinman est très clair sur ce point : *Les médecins apprennent à traiter des maladies, non des expériences ; à réparer des corps, non à répondre à la souffrance. Or, c'est précisément cette souffrance que les patients attendent qu'on comprenne et à laquelle on réponde.*[29] Entre 2021 et 2024, j'ai vu des dizaines de spécialistes : neurologues, psychiatres, pneumologues, cardiologues, thérapeutes. On a examiné mes poumons, mon cœur, mon sang, mon sommeil, mon cerveau. À chaque fois : « tout est normal ». Mais je ne fonctionnais plus. Et il était évident qu'aucun de ces médecins ne lisait la vaste littérature décrivant l'impact du COVID long dans leurs disciplines respectives. (voir paragraphe ??)

## Deux lectures d'un même cerveau

En 2024, j'ai enfin bénéficié d'un examen isotopique cérébral. Pour la première fois, quelque chose a été observé : une hypoperfusion dans des zones cérébrales liées à la mémoire, à l'attention et au langage. Cela expliquait les difficultés cognitives. Un examen neuropsychologique a confirmé les troubles. Pour la première fois, je me suis senti entendu.

Mais même là, rien n'était simple. Deux centres ont effectué le même examen cérébral, avec des interprétations radicalement différentes. Le premier, un psychiatre, a conclu à un trouble psychiatrique : surcontrôle, rumination, hypersensibilité. Le second a décrit une hypoperfusion cérébrale nette, compatible avec une forme vasculaire de COVID long.

## Même examen, deux diagnostics : trouble mental ou séquelles organiques ?

Comment est-ce possible ? Pour moi, ce n'est pas seulement troublant — c'est la démonstration du rôle central que joue l'interprétation dans les cas complexes. Et lorsque cette interprétation n'est ni rigoureuse ni validée, comme c'est trop souvent le cas en psychiatrie, on finit par présenter des hypothèses incertaines comme des certitudes. Comme le souligne Allen Frances : *Il n'existe aucun test objectif en psychiatrie — pas de radiographie, pas d'analyse de laboratoire, pas de marqueur clinique permettant de confirmer avec certitude si une personne souffre ou non d'un trouble mental. Tous les diagnostics reposent sur l'interprétation.*[30]

Cette ambiguïté diagnostique, lorsqu'elle n'est pas reconnue, devient source d'erreur et de souffrance. Tout ce qui sort des cadres conventionnels est immédiatement suspect. Tout ce qui remet en cause le dogme établi devient tabou. Les nouvelles hypothèses, les approches alternatives et l'expérience vécue des patients sont trop souvent rejetées.

## Des symptômes qui ne semblent pas aller ensemble

La fatigue est le symptôme le plus invalidant. Ce n'est pas de la simple lassitude : c'est un épuisement profond, total, que le sommeil n'apaise pas. Parfois, une conversation me vide plus qu'une marche. Mes fonctions exécutives sont altérées. Je prends constamment des notes, j'organise mes pensées avec rigueur, je m'appuie sur des rappels pour éviter les erreurs.

J'ai appris à vivre avec des marges de sécurité : ce n'est pas parce que je peux faire quelque chose que je dois le faire. Le repos est devenu une priorité, même si cela va à

l'encontre des attentes sociales.

J'ai toujours aimé la nature — les forêts des Ardennes sont mon refuge. Marcher, respirer au grand air, c'est ma façon de me reconnecter. Mais certains jours, même cela est trop.

Ma vie sociale s'est réduite. J'annule souvent mes plans à la dernière minute. Mes enfants savent que papa a besoin de repos. Mais eux aussi méritent un père présent et attentif. Je dois constamment choisir entre ce que je peux faire et ce à quoi je dois renoncer.

### **Quand les systèmes échouent : le cas des assurances**

Et à la lutte médicale s'ajoute la pression financière. Comme je suis indépendant, travaillant en tandem avec mon épouse, nous sommes bien assurés. Pourtant, mon assurance revenu ne reconnaît pas le COVID long pour ce qu'il est. Parce que la pathologie ne rentre pas dans leurs cadres standards, les décisions sont souvent retardées ou refusées. On a parfois l'impression que le flou médical joue en leur faveur. Cette incertitude pèse lourdement sur notre vie privée et professionnelle.

### **Quand le système médical échoue, il faut inventer sa propre science**

Ce qui m'aide aujourd'hui, c'est d'avoir trouvé des soignants à l'écoute — les médecins et chercheurs du Réseau mentionné dans ce rapport. Ils prennent le temps. Ils considèrent que cette maladie peut être un syndrome post-viral complexe. C'est grâce à eux que j'ai découvert le récepteur stimulé par la lipolyse (LSR) (voir § ??), une hypothèse impliquant une réactivation virale médiée par les lipides. Cela m'a aidé à comprendre certains symptômes, des liens avec l'alimentation et des effets neurologiques.

Ma maladie est devenue un projet de recherche. Mon journal personnel est plus qu'un outil de suivi — c'est un soutien, un espace de soin, peut-être même une contribution à ce rapport. C'est encourageant — enfin les patients sont entendus — mais aussi triste : il a fallu tant d'efforts pour simplement être reconnu.

### **Une communauté de savoir née de la négligence médicale**

Mon histoire n'est pas unique. Nous sommes des milliers. Nous ne sommes plus seulement des patients, mais les chercheurs de nos propres cas. Nous lisons des articles scientifiques, envoyons des échantillons à des laboratoires, analysons nos propres données. Non par défiance, mais parce que personne ne le fait pour nous. Quelques médecins le reconnaissent et valorisent notre contribution. Comme le déclarent la professeure Fiona Jones et ses collègues : *Les personnes vivant avec le COVID long ont contribué à orienter la recherche pendant la pandémie, et les chercheurs doivent continuer à reconnaître l'importance de cette contribution.*[31]

Ces derniers mois, j'ai commencé à remettre en question beaucoup de choses en médecine. J'ai recherché des mécanismes, recoupé des données, posé de nouvelles questions. Non par désespoir, mais parce que j'ai appris à voir des motifs que d'autres ne voient pas.

Ma maladie est devenue un projet de recherche.

Et tout cela alors que mon cerveau réclame du repos, luttant contre la surcharge d'informations. C'est un paradoxe cruel : le système attend que je me conforme, alors que ma survie dépend du fait de comprendre par moi-même ce qui m'arrive.

Cela ne correspond pas au modèle traditionnel où le médecin détient le savoir et le patient doit suivre.

Mais pour moi, cela n'a jamais suffi.

C'est seulement quand j'ai eu l'espace pour penser, pour questionner, que j'ai pu commencer à construire ma propre guérison.

J'espère que ce témoignage contribuera non seulement à la reconnaissance du COVID long, mais aussi à une réflexion plus large : il est temps d'ouvrir la médecine à de nouvelles voies de soin.

Une médecine qui écoute, qui collabore, qui reconnaît l'expérience vécue.

Ce n'est qu'à ces conditions que nous pourrons construire des soins humains et durables.



# Chapitre 2

## Méthode

*Par Marc Jamoulle*

Une recherche-action impose une flexibilité et une réflexion continue. [32] Il est souvent difficile de se conformer au format traditionnel d'une recherche structurée de manière linéaire. En effet, les observations successives et les résultats partiels modifient le cours initial du travail, faisant émerger de nouveaux défis méthodologiques et conceptuels. C'est dans ce mouvement évolutif qu'un réseau interdisciplinaire de chercheurs s'est progressivement constitué, au gré des nécessités rencontrées sur le terrain décrite dans ;[33] Cette dynamique, largement imprévue au départ, a conduit à la mobilisation de compétences issues de domaines variés, allant de la médecine clinique aux sciences sociales, en passant par la multi-omique, l'imagerie de pointe, la terminologie, l'informatique médicale, ou encore les sciences des données. Ce réseau informel a pris le nom de Réseau de Recherche Long COVID Belgium.

On peut parler ici de recherche-action participative (RAP) [34] qui repose sur un processus d'ajustement constant entre les méthodes employées et les résultats observés, dans une dynamique d'apprentissage réciproque. La RAP est une recherche empirique systématique menée en collaboration avec des représentants de la population étudiée et les chercheurs, dans le but d'action ou d'intervention sur les questions ou les problèmes étudiés.

Le contexte évolutif de la recherche s'est également vu bouleversé par l'arrivée d'outils technologiques puissants, tels que les modèles de langage de grande taille (LLMs), devenus, en 2023, des instruments incontournables.[35] Largement exploités pour leurs capacités de traitement textuel et d'analyse terminologique, ces modèles ont permis d'accélérer le traitement des dossiers cliniques, tout en ouvrant de nouvelles perspectives dans la structuration et l'approfondissement des connaissances.[36]

Le COVID long, en tant que phénomène médical, social et politique, soulève des défis complexes nécessitant de recourir à des approches intégrées et à des outils compatibles avec les exigences contemporaines de l'analyse biostatistique. Dans cette optique, des standards comme le modèle OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership ) se sont imposés pour assurer une gestion rigoureuse, harmonisée et exploitable des données de santé [37].

Il est important de souligner que, lors du lancement de cette recherche en juillet 2021, ni l'ampleur du phénomène du COVID long, ni l'afflux massif de patients en

situation d'errance diagnostique et thérapeutique, ni l'essor d'un tel réseau de recherche interdisciplinaire n'étaient véritablement anticipés.

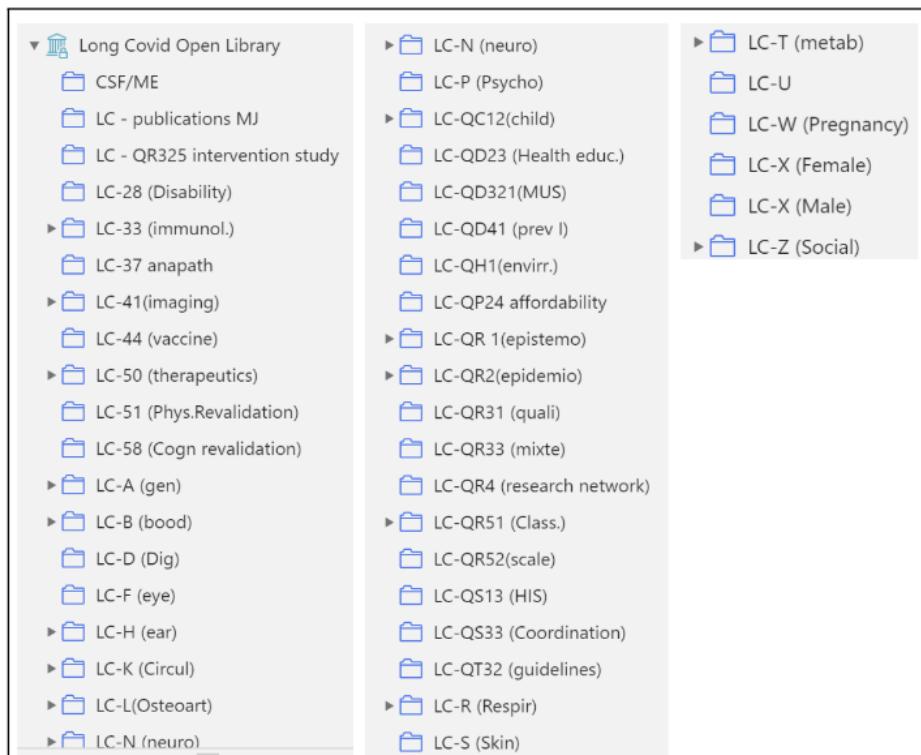
## 2.1 Acquisition continue de connaissances scientifiques

### 2.1.1 Une bibliographie évolutive sur le Long COVID

À l'ère du COVID long, la médecine se trouve confrontée à une tension inédite entre la production exponentielle de connaissances biomédicales et la capacité des cliniciens à les intégrer dans leur pratique quotidienne. Tandis que la recherche fondamentale déploie des outils d'une puissance sans précédent – de la transcriptomique à la métabolomique, en passant par l'analyse multi-omique intégrée – la médecine générale et la clinique de première ligne devraient s'attacher à en explorer les implications concrètes et à s'engager dans *des recherches plus imaginatives*, comme le souligne avec justesse T. Greenhalgh.[38]

Le COVID long représente un défi multidimensionnel, tant pour les patients que pour les professionnels de santé. Encore mal compris, il demeure souvent invisible aux yeux des soignants, en partie en raison d'une littérature scientifique en expansion rapide, qui les dépasse ou les déroute. Dans ce contexte, une organisation structurée des connaissances s'avère indispensable pour faire face à la complexité de ce syndrome post-infectieux.

FIGURE 2.1 – Rubriques bibliographiques de la bibliographie Long COVID librement accessible sur Zotero. Les lettres font référence aux systèmes corporels (A général, B sanguin, K cardiovasculaire, Z social, etc.). La lettre Q identifie les concepts nécessaires à l'organisation conceptuelle.[39]



### **2.1.2 Une base bibliographique publique**

Afin de répondre à ce besoin, une bibliographie ouverte et structurée a été développée depuis juillet 2021. L'abondance des publications imposait un classement. On a choisi comme outil categoriel la classification Core Content Classification in Primary Care (3CGP) [40]. Celle-ci associe deux outils fondamentaux de la médecine générale :

- La CISP-2, qui permet de structurer l'information en 17 chapitres correspondants aux différents systèmes et organes (par exemple : A pour les problèmes généraux, N pour la neurologie, Z pour les dimensions sociales).
- Les Q-Codes [41], qui classent les dimensions conceptuelles propres à la discipline, comme l'accessibilité aux soins, les représentations, l'éthique ou encore l'épistémologie.

Ces deux outils sont librement accessibles via le serveur terminologique HeTOP [42], offrant un cadre rigoureux et évolutif pour le repérage et l'indexation des connaissances.

Une veille hebdomadaire sur le COVID long a permis de créer une bibliographie scientifique structurée et évolutive. Celle-ci est gérée à l'aide de Zotero, logiciel libre et open-source de gestion bibliographique. Les références sont principalement issues de PubMed et Google Scholar, grâce à des descripteurs simples et efficaces tels que *Post-Acute COVID-19 Syndrome [Mesh] ou Long COVID [tw]*, générant en moyenne deux à cinq nouvelles citations par semaine. Les réseaux sociaux spécialisés, tout comme les échanges directs avec des patients ou des collègues, viennent également enrichir cette veille.

Chaque article ou au moins l'abstract est lu, son résumé analysé, et les éléments jugés pertinents sont archivés dans Zotero à l'aide de son module intégré à Google Chrome. La sélection des documents est réalisée par un observateur unique, selon leur intérêt clinique, épidémiologique, diagnostique ou thérapeutique, et leur lien avec les axes de recherche actuels (multi-omique, neurobiologie, imagerie, recherche qualitative, etc.).

Cette bibliothèque ouverte, nommée Long COVID Open Library, est accessible à tous. Elle constitue une ressource vivante, organisée à la fois par systèmes corporels et par concepts, pour accompagner la compréhension et la prise en charge du COVID long. Un document descriptif complet est disponible pour guider les utilisateurs dans son exploration.[39]

## **2.2 La clinique de médecine générale et la création de la cohorte**

En tant que premier point de contact entre la population et le système de santé, la médecine générale occupe une position unique pour observer l'émergence de nouvelles problématiques de santé [43]. Sa proximité avec les patients, combinée à la continuité des soins qu'elle offre, en fait un cadre particulièrement propice à la recherche clinique en conditions réelles [44]. Comme l'a souligné le European General Practice Research Network (EGPRN), *la médecine générale/médecine de famille est la discipline de base des soins de santé primaires et la pierre angulaire de nombreux systèmes de santé en Europe.*[45] Cette position centrale permet à la médecine générale de jouer un rôle déterminant dans l'identification précoce de pathologies émergentes, à l'image du COVID long.[46]

C'est dans ce contexte que, dès juillet 2021, en pleine pandémie de COVID-19, nous avons observé une augmentation marquée du nombre de patients dont la trajectoire de vie semblait profondément bouleversée à la suite d'un épisode aigu de COVID-19. Le concept de longitudinalité, au cœur de la pratique en médecine générale, prend ici toute son importance : en suivant parfois plusieurs générations d'une même famille, le médecin généraliste est en mesure de repérer avec finesse les évolutions, parfois subtiles, de l'état de santé de ses patients.

Progressivement, un nombre croissant de patients se sont présentés avec des symptômes persistants, atypiques, souvent difficiles à expliquer, après une forme initiale bénigne de la maladie. Parmi eux, un cas en particulier a retenu notre attention : celui d'une patiente dont l'état de santé se détériorait sans cause évidente, avant de connaître une amélioration spectaculaire — voire une rémission — à la suite de l'administration de deux doses de vaccin anti-COVID. Cet événement inattendu a constitué le point de départ d'un long processus de recherche, nourri par la nécessité de mieux comprendre cette entité clinique émergente.

Si le manuscrit décrivant ce cas princeps n'a pas été retenu pour publication dans une revue scientifique, il demeure accessible et témoigne de l'importance du rôle que joue la médecine générale dans la reconnaissance et l'analyse des nouvelles réalités cliniques.[47]

Rapidement, d'autres cas similaires sont venus enrichir notre réflexion, confirmant l'existence d'un syndrome aux contours encore mal définis, mais aux effets tangibles sur la vie des patients. Nos premières publications issues de ces observations sur la base bibliographique ORBI de L'Université de Liège ont suscité un vif intérêt et conduit à un certain nombre de patients venus de toutes les régions du pays à venir consulter à Charleroi.

Face à cette dynamique, il est vite apparu nécessaire de structurer notre approche, tant sur le plan méthodologique que logistique, en instaurant un cadre de recherche rigoureux et des partenariats solides pour garantir une gestion éthique et scientifique des données collectées.

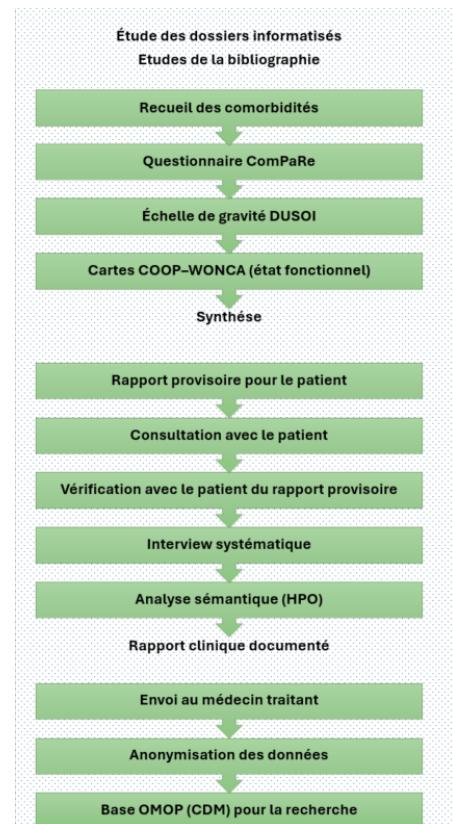


FIGURE 2.2 – Chaîne opératoire : du recueil initial à l'alimentation de la base OMOP (CDM).

### 2.2.1 Progressivité de la recherche et constitution de la cohorte

Cette recherche s'est développée de façon progressive, sans planification préalable ni financement dédié. À l'émergence des premiers cas, rien ne laissait présager l'ampleur du problème, ni le nombre de patients, ni la persistance des symptômes post-COVID, ni la nécessité d'une structuration scientifique autour de cette problématique. Aucun dispositif de financement spécifique, ni protocole formel, n'avait été prévu en amont.

Le recrutement des patients pour la cohorte locale s'est ainsi opéré dans le cadre

des consultations de médecine générale, au gré des situations cliniques rencontrées. La constitution d'une cohorte externe s'est faite ultérieurement, en réponse aux sollicitations de patients externes, permettant d'élargir le champ de l'étude et d'en renforcer la portée. L'Association de Patient Long COVID Belgium, née entre-temps, a attribué des fonds anonymes en soutien à notre recherche

La recherche a débuté par une prise de notes progressivement standardisée, en parallèle d'une revue de la littérature. Les méthodes ont fortement évolué en fonction de la complexité du problème et au rythme des nouvelles connaissances engrangées par la lecture de la littérature. Des outils spécifiques de médecine générale (index de gravité, index fonctionnel) ont été mobilisés, ainsi que le questionnaire *ComPaRe* pour identifier les symptômes. Tous ces instruments ont été transposés en *Google Forms*.

La construction d'une base *Excel* est devenue rapidement lourde ; Serhan Soylu, étudiant en médecine (aujourd'hui médecin) a apporté un soutien technique. L'équipe a pris conscience qu'il s'agissait d'une entité morbide nouvelle, méconnue des patients comme des médecins. Le patient devenant expert de sa maladie, la relation de soins se fonde sur un **partenariat** permettant d'explorer de manière minutieuse les dimensions physique, psychique, sociale et économique.

Un rapport provisoire est envoyé au patient avant la consultation, puis discuté en profondeur lors d'une rencontre d'une heure environ. L'entretien est ensuite transcrit (système intégré sur *Google Pixel 6* puis du système en ligne vook.ai qui donne une meilleure qualité), analysé selon l'ontologie HPO, et alimente progressivement une base de recherche au format *OMOP CDM*.

À ce jour, nous assurons le suivi de deux cohortes cliniques distinctes de patients atteints de COVID long. La première cohorte, dite interne (cfr infra) se compose patients issus de notre patientèle historique, majoritairement originaires de quartiers à faibles revenus. (Codes postaux représentés en rouge sur le graphe de des figures 2.3 et 2.4).

La seconde cohorte, constituée de patients venus de l'extérieur, est composée de personnes ayant un niveau d'éducation élevé (Codes postaux représentés en bleu sur la figure 2.3 et 2.4). Avec certains patients néerlandophones, les consultations se font en anglais. (situation au 15/08/2025).

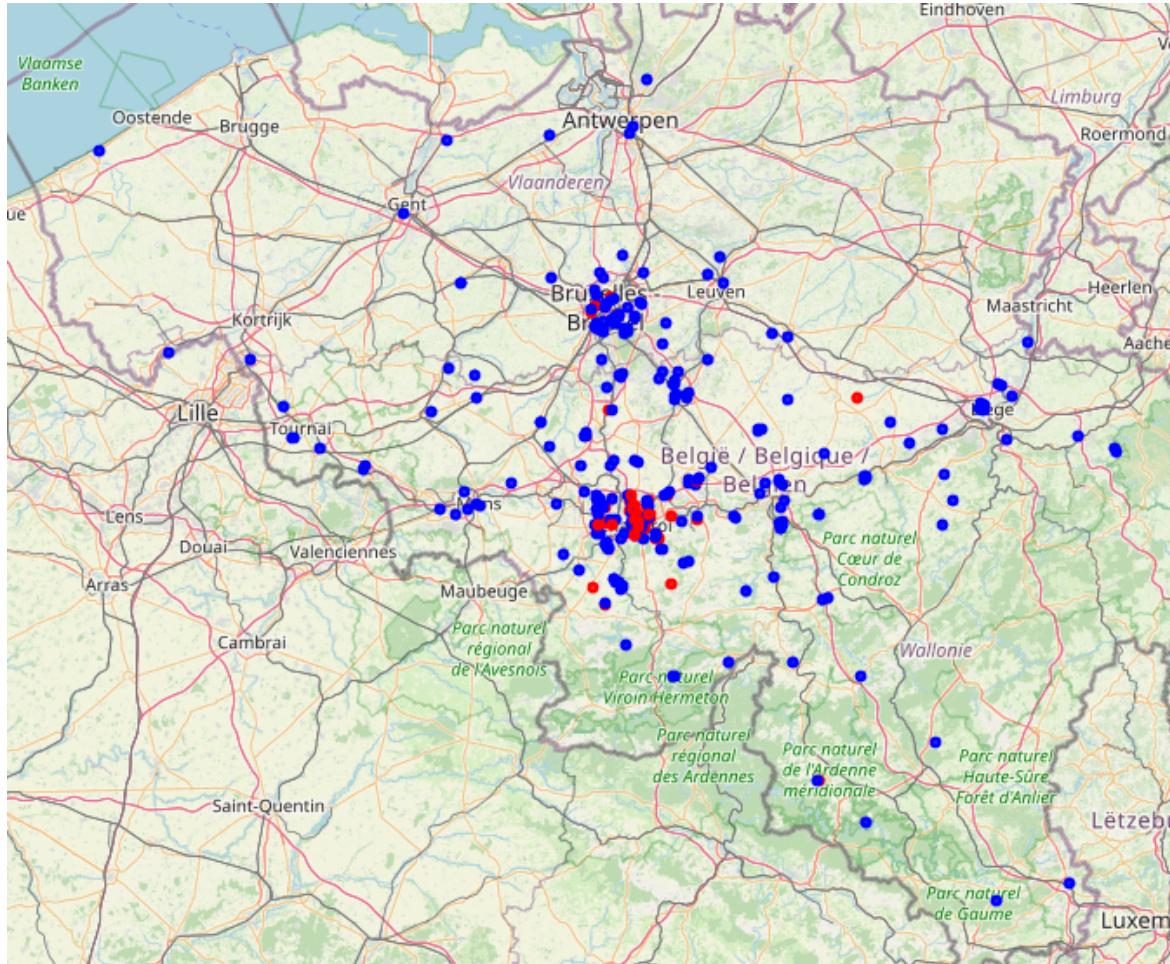
Il peut sembler surprenant qu'un médecin généraliste implanté dans un quartier accueille une patientèle provenant de l'ensemble du territoire belge. D'autres praticiens, bien que peu nombreux, rapportent une expérience similaire (voir § 3.16 ). Cette situation interroge l'organisation actuelle du système de santé en Belgique, ainsi que sa capacité à prendre en charge des situations cliniques atypiques ou émergentes.

## Ecrire l'histoire du patient

Pour chaque patient COVID-19 long, selon la méthode décrite ci-dessus, nous élaborons un rapport narratif structuré : (1) anamnèse pré-infection et relevé des morbidités antérieures ; (2) épisodes aigus (dates de symptômes et/ou RT-PCR) ; (3) calendrier vaccinal et effets indésirables éventuels ; (4) Questionnaire ComPaRe et Coop Wonca-Charts ; (5) liste phénotypique HPO ; (6) synthèse des avis spécialisés (protocoles hub RSW) ; (7) recommandations de suivi. Les sources sont les dossiers cliniques et un long entretien avec le patient

Le rapport est transmis au patient. Il est ensuite pseudonymisé : toutes les données identifiantes sont supprimées, un code alphanumérique non signifiant est attribué et la clé de correspondance est conservée uniquement par le médecin investigator (en

FIGURE 2.3 – Consultation médecine générale, Centre Médical Janson, Charleroi. Distribution des codes postaux des patients ayant consulté pour suspicion de Long COVID. En rouge, 76 patients appartenant à la patientèle historique du cabinet (certains ayant migré vers la capitale). En bleu, 249 patients identifiés comme Long COVID ayant un autre médecin traitant. Situation au 29 août 2025 (Courtesy Tarik Jamouille, data engineer).



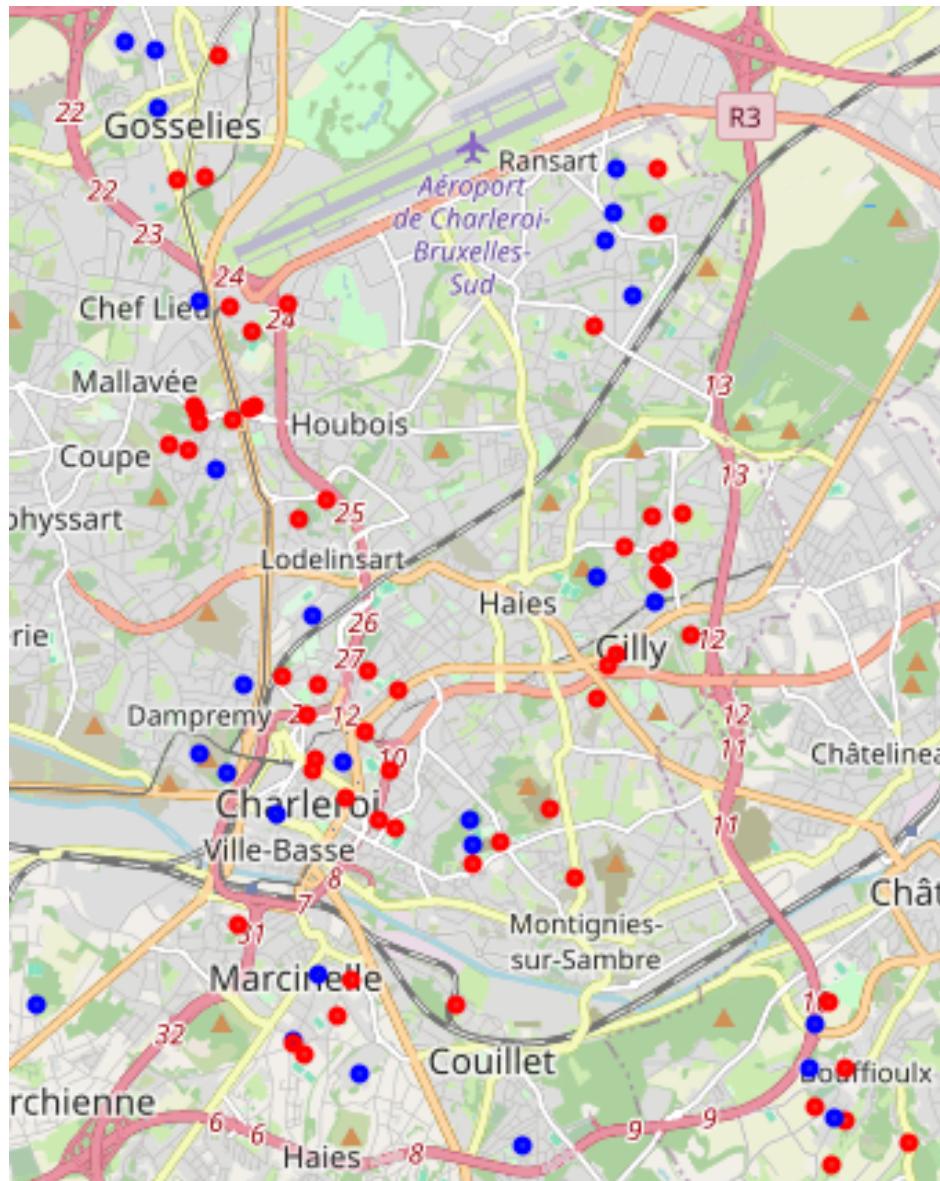
conformité avec le RGPD). L’ensemble des rapports pseudonymisés est ensuite déposé dans une base sécurisée et mis à disposition des chercheurs accrédités (exemple voir Annexe 6.1).

Les patients sont orientés, en fonction de leurs besoins spécifiques, vers les prises en charge prévues dans le cadre du trajet de soins organisé par l’assureur national [48], incluant notamment des consultations en neuropsychologie, kinésithérapie, diététique ou ergothérapie. Pour les patients résidant en Wallonie, un diagnostic d’encéphalite permet l’accès à l’accompagnement spécialisé de l’association Le Ressort [49] , qui offre un soutien professionnel aux personnes cérébrolésées.

## 2.3 Recevoir les patients, acquérir et gérer leurs informations

Pour les patients de la cohorte interne, celle des patients habituels, l’orientation diagnostique vers un COVID long repose principalement sur les observations cliniques

FIGURE 2.4 – Les patients connus du cabinet Medical Janson sont répartis surtout sur Charleroi et sa région. En bleu, les patients ayant un autre médecin traitant. (Courtesy Tarik Jamoulle, data engineer).



formulées par les médecins eux-mêmes. [50] À l'inverse, au sein de la cohorte externe, ce sont plus fréquemment les patients qui initient la démarche diagnostique. Ces derniers, souvent familiers des ressources disponibles en ligne, voire issus du milieu scientifique, développent progressivement la conviction d'être atteints de COVID long et cherchent activement un professionnel de santé capable de reconnaître et de nommer leur condition.[51] Ils sont aussi plus malades, depuis plus longtemps et terriblement affectés par leur errance médicale. Cette dynamique s'inscrit dans le cadre d'une relation thérapeutique fondée sur le consentement mutuel, caractéristique de la médecine générale. Dans ce contexte, la confidentialité est implicite et le respect du secret professionnel demeure pleinement en vigueur.

### **2.3.1 Acquérir l'information**

Dans la prise en charge des patients externes, un courriel leur est adressé afin de recueillir les informations personnelles nécessaires à l'accès sécurisé à leur dossier médical en ligne. Il leur est ainsi demandé de transmettre leur numéro national ainsi que celui de leur carte d'identité, dans le strict respect du cadre légal et déontologique encadrant le secret médical en Belgique.

L'utilisation d'un logiciel labellisé de médecine générale — en l'occurrence Medispring — permet une consultation sécurisée du Hub du Réseau Santé Wallon. Un dossier médical est alors constitué pour chaque patient. Les rapports émanant des spécialistes consultés sont téléchargés et analysés. Un index des problèmes de santé préexistants est établi, ainsi qu'un relevé des épisodes de COVID aigu et des vaccinations antérieures et de leurs complications éventuelles. Pour les problèmes de santé c'est la Classification Internationale des Soins Primaires, deuxième révision (CISP-2). [52, 53] qui est utilisée. Sur cette base, un rapport d'observation est rédigé à partir des données médicales collectées et des réponses fournies par les patients à deux questionnaires décrits par ailleurs, transmis par voie électronique. Une consultation en présentiel est ensuite proposée, et le rapport final est envoyé au médecin traitant. Une version anonymisée est conservée à des fins de recherche (voir l'Annexe 6.1).

Les logiciels labellisés par les autorités belges intègrent un système sécurisé d'exportation des données, le Patient Migration Format (PMF) en XML, permettant le transfert complet du dossier médical d'un médecin à un autre en cas de changement de médecin traitant. Ces fichiers PMF, une fois anonymisés, peuvent être réutilisés dans le cadre de projets de recherche.

Enfin, les méthodes de recherche ont connu une évolution significative au cours de l'année 2023. Alors que l'analyse des dossiers médicaux était initialement réalisée de manière entièrement manuelle — impliquant un investissement en temps considérable — l'intégration d'un modèle de langage de grande taille (LLM), en l'occurrence ChatGPT, a profondément transformé les pratiques. Utilisé principalement pour ses capacités d'analyse textuelle, cet outil a permis d'alléger sensiblement la charge de travail liée à la production de dossiers médicaux détaillés, tout en améliorant la rapidité et la précision du traitement des données symptomatiques.

### **2.3.2 Recueil d'information standardisée par questionnaires**

Un questionnaire a été élaboré sur la base de l'étude française ComPaRe [54], une cohorte prospective regroupant des patients adultes atteints de COVID long. Cette cohorte a notamment permis le développement et la validation d'un outil scientifique de mesure de la sévérité du COVID long, fondé sur l'expérience rapportée par les patients eux-mêmes et la description fine et longitudinale de l'évolution quotidienne des symptômes de la maladie.[13] Le questionnaire a été mis en ligne sous la forme d'un formulaire électronique (Google Forms) et est complété par chaque patient externe sollicitant un avis concernant son état de santé. Un identifiant alphanumérique unique est attribué à chaque participant, assurant l'anonymat des données recueillies, à l'exception de l'investigateur principal, seul habilité à effectuer le lien avec l'identité du patient. Mais la vision du patient sur son propre problème est aussi déterminante et est ici sollicitée de façon organisée. Le questionnaire de premier contact ainsi que celui de l'indicateur fonctionnel (cfr infra) sont disponibles sur le site ORBI de l'université de Liège [**Jamoulle2025LongCOVID**].

### 2.3.3 Des indicateurs globaux de gravité et de statut fonctionnel

La nécessité de pouvoir quantifier tant la gravité évaluée par le médecin que la perte de fonction ressentie par le patient, deux instruments typiques de la médecine générale sont utilisés.

#### Le DUSOI

Parallèlement aux Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) centrés sur l'expérience du patient, l'indice Duke Severity of Illness (DUSOI) apporte une indispensable mesure clinique de la gravité, établie par le médecin. Cet outil, validé par Parkerson et al.[55, 56], combine quatre dimensions – état symptomatique, complications, risque pronostique et difficulté thérapeutique – chacune cotée de 0 (absence) à 5 (extrême) ; le score global traduit donc à la fois l'intensité actuelle du tableau et la complexité attendue du suivi. Chez les patients COVID-19 long, le DUSOI permet de hiérarchiser objectivement la sévérité des présentations souvent pluri-systémiques (dyspnée, dysautonomie, dysfonction cognitive, troubles cardio-vasculaires) et de détecter les comorbidités qui alourdissent le pronostic. Utilisé de concert avec des cartes COOP/WONCA renseignées par le patient, il offre un double regard : l'impact vécu et la gravité médicale. Cette complémentarité facilite la stratification des priorités, la planification des examens spécialisés et l'allocation raisonnée des ressources de rééducation, tout en fournissant des repères reproductibles pour la recherche et pour l'évaluation de l'efficacité des interventions. Cet outil se révèle particulièrement pertinent dans le contexte du *Long COVID*, marqué par la polymorbidité, la fluctuation symptomatique et l'absence de biomarqueurs fiables. Il offre ainsi un cadre standardisé pour **objectiver la gravité perçue par le clinicien**, hiérarchiser les problèmes de santé et suivre l'évolution des situations complexes au cours du temps.

#### Les cartes COOP WONCA

Dans la prise en charge des patients souffrant de COVID-19 long, l'intégration systématique des Patient-Reported Outcome Measures (PROMs)[57] est indispensable, car elle permet d'appréhender la maladie sous l'angle du vécu et de la fonctionnalité réelle du patient, au-delà des seuls paramètres biologiques ou d'imagerie. Les symptômes dominants du COVID-19 long – fatigue fluctuante, dyspnée d'effort, troubles cognitifs ou douleurs diffuses – sont profondément subjectifs et varient dans le temps ; ils impactent la qualité de vie, la participation sociale et le retour au travail, dimensions que seule la parole du patient peut pleinement quantifier.

Parmi les instruments disponibles, les cartes COOP WONCA constituent un choix particulièrement pertinent : brèves (six items), validées en soins primaires [58], spécifiquement conçus pour la médecine générale, faciles à auto-administrer ou à remplir en consultation, elles couvrent les domaines clés (condition physique, activités quotidiennes, performance sociale, douleur, état émotionnel et santé perçue) sans surcharge cognitive. [59, 60, 61] Les cartes COOP/WONCA expriment la perception subjective qu'a le patient de son propre état de santé. Leur format visuel simple favorise la compréhension, même chez des patients épuisés ou poly-symptomatiques, et leur sensibilité au changement permet de suivre l'évolution et de guider un plan de soins personnalisé, fondé sur la décision partagée.

La mise en ligne (disponible ici ; [62] des cartes COOP WONCA sur un formulaire

Google Form, que le patient complète depuis son domicile en utilisant le même identifiant que pour le questionnaire ComPaRe, apporte un double bénéfice méthodologique : d'une part, elle garantit la continuité et la traçabilité des données entre instruments, facilitant ainsi les appariements et analyses longitudinales ; d'autre part, l'auto-administration en dehors du cabinet élimine l'influence – consciente ou non – du professionnel de santé, réduisant le biais de désirabilité sociale qui pousse fréquemment les patients à présenter un état de santé plus favorable qu'il ne l'est réellement [63]. Cette procédure renforce donc la validité interne des mesures, tout en préservant la simplicité et la rapidité d'usage qui font la force des cartes COOP WONCA dans le suivi des patients COVID-19 long.

Ainsi, l'association d'une évaluation clinique d'un indice de gravité et d'un PROM comme les cartes COOP WONCA assure une évaluation holistique et reproductible, indispensable pour répondre aux défis posés par cette affection prolongée et hétérogène.

### 2.3.4 Gérer l'information

#### Limites de la CISP-2 et recours à l'HPO pour le long COVID

La *Classification Internationale des Soins Primaires – deuxième révision (CISP-2)* constitue avant tout une classification, c'est-à-dire un outil de rangement conceptuel qui repose sur la réflexion et l'interprétation des médecins. L'Human Phenotype Ontology (HPO) [64] relève du domaine des ontologies : il s'agit d'un ensemble structuré de concepts, accompagnés de leurs synonymes et de relations hiérarchiques, conçu pour être exploité directement par des systèmes informatiques (voir figure 2.7).

La CISP-2 présente des limites lorsqu'il s'agit de décrire la complexité clinique du long COVID, caractérisé par une hétérogénéité symptomatique importante, souvent marquée par des manifestations subjectives, évolutives et multisystémiques. Pour pallier ces contraintes, nous avons eu recours à une indexation fine des symptômes en utilisant l'HPO, qui offre une terminologie riche et spécifiquement conçue pour la description des phénotypes humains. Cette indexation n'est pas intégrée nativement dans les dossiers médicaux informatisés ; elle a été réalisée a posteriori à l'aide d'un modèle de langage (Large Language Model, LLM), en l'occurrence ChatGPT, après anonymisation rigoureuse des données textuelles des dossiers patients, selon la méthode développée par l'AP-HP [65].

La figure 2.5 illustre le pipeline de validation des étiquettes phénotypiques générées par LLM. Les termes proposés par le modèle sont comparés aux entrées de l'HPO par calcul de similarité sémantique (cosinus) ; les correspondances valides (seuil  $> 0,80$ ) sont ensuite mappées à SNOMED CT et intégrées dans le modèle OMOP CDM 5.4. Cette méthode, développée et validée par O. Latignies (URSP-ULB) et V. Angenot (Université de Liège), permet de limiter les erreurs de codage liées aux hallucinations des modèles de langage.

Ainsi, le codage automatisé par LLM se révèle globalement satisfaisant sur le plan sémantique, les termes de l'HPO correspondant bien aux formulations des patients. Cependant, les erreurs de codage et les faux positifs nécessitent une validation semi-automatique, garantissant la conformité aux standards ontologiques utilisés en recherche clinique.

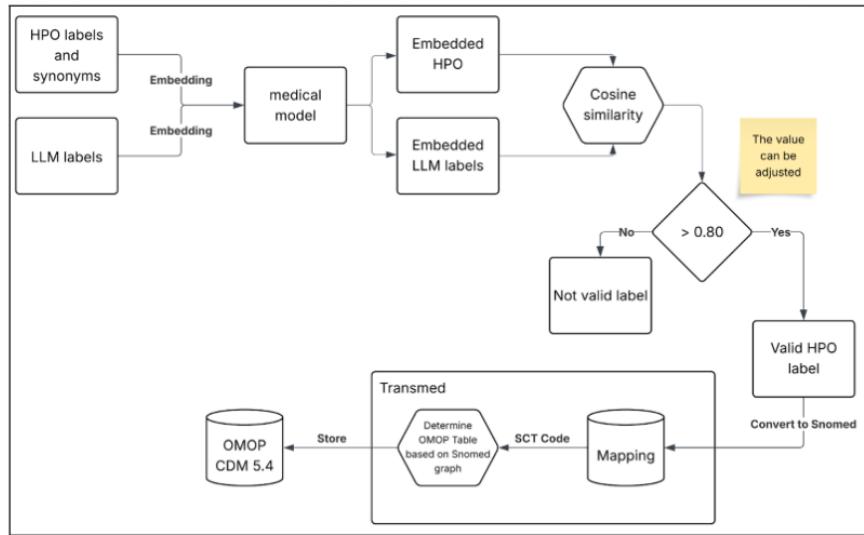


FIGURE 2.5 – Pipeline de validation des étiquettes HPO générées par LLM à l'aide de similarités sémantiques. Les correspondances valides sont mappées à SNOMED CT puis intégrées dans le modèle OMOP CDM 5.4 (travail réalisé par O. Latignies).

## La parole des patients transformée par une ontologie de symptômes

Face à la répétition de manifestations cliniques inexplicées chez des patients bien connus de leur médecin et dont le parcours de vie se trouve profondément altéré, une exploration approfondie de la littérature et des terminologies médicales s'est imposée. C'est par ce travail que le tableau inédit du COVID long s'est progressivement révélé.

Une ontologie, au-delà d'un simple dictionnaire, est une structure formelle et explicite qui décrit les concepts d'un domaine et les relations qui les unissent [66]. Elle intègre des axiomes logiques permettant un raisonnement automatisé et une interopérabilité sémantique, en particulier dans le domaine du traitement automatique du langage (TALN). Les ontologies telles que SNOMED CT, HPO ou ORDO fournissent ainsi un ancrage conceptuel aux entités extraites de textes cliniques, garantissant une interprétation uniforme indépendamment des variations linguistiques [67].

En 2021, Deer *et al.* ont proposé une ontologie spécifique du COVID long, basée sur l'HPO, après analyse de 47 publications scientifiques [68]. Ce travail a conduit à la construction de la *Long COVID Phenotype Ontology (LCPO)*, comprenant 286 entrées. L'ontologie a ensuite été croisée par nos soins avec la CISP-3, version en anaglais [69], offrant une passerelle entre les phénotypes du COVID long et les codes de la médecine générale.

Cette mise en correspondance des concepts présents dans HPO et dans la CISP met en évidence le caractère multisystémique du COVID long. A l'examen de la figure 2.6 on voit que les citations bibliographiques couvrent l'ensemble des systèmes corporels y compris Psychologique (P) et social (Z) avec une nette prééminence pour le cerveau (P et N). et souligne la prédominance des manifestations neurologiques et psychiatriques. C'est cette étude qui nous a aussi amné à utiliser ces mêmes codes pour le classement de la bibliographie.

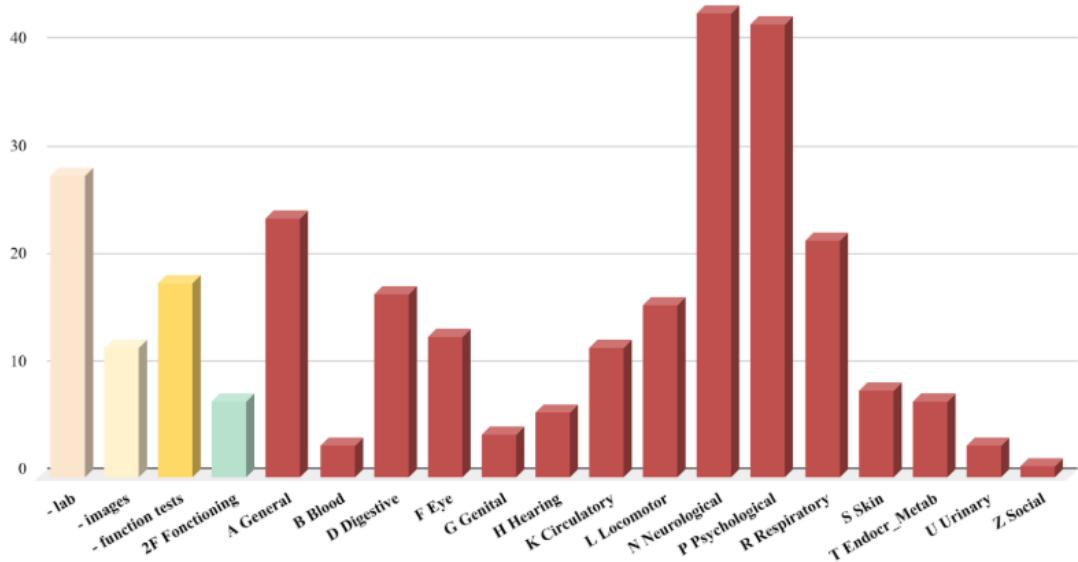


FIGURE 2.6 – Les 286 entrées de l’ontologie développée par Deer et al. (2021) [68] mappées aux chapitres de la CISP-3 [69]. Ce travail (M. Jamoulle et K. van Boven, Université de Nimègue) révèle une forte prévalence des symptômes neurologiques, psychologiques, respiratoires et digestifs.

### 2.3.5 Analyse du verbatim et des courriels des patients

Dans le cas de la cohorte externe, les courriels adressés par les parents contiennent fréquemment des descriptions cliniques déjà très évocatrices. Pour les deux cohortes, les éléments relatifs aux symptômes issus des échanges avec les patients sont enregistrés de manière anonyme, avec leur consentement explicite. Cette collecte lors des interviews des patients est réalisée à l’aide d’un smartphone Google Pixel 6, équipé d’un système de transcription automatique ou par un enregistreur Sony et une retranscription par [voook.ai](#).

Les transcriptions textuelles anonymisées (verbatim) sont d’abord centralisées dans un document Google Docs afin de garantir la traçabilité et la facilité de relecture. Elles sont ensuite transférées vers le modèle ChatGPT au moyen d’un prompt spécialement conçu pour cette tâche (reproduit à l’annexe 6.2). Ce prompt guide le modèle dans l’identification des symptômes décrits, leur indexation et leur classification selon une ontologie médicale de référence, en l’occurrence l’ Human Phenotype Ontology (HPO) [70, 64].

L’utilisation de l’HPO répond à un double objectif :

- **Structurer la diversité clinique** observée dans les verbatims, grâce à un langage contrôlé qui réduit l’ambiguïté des descriptions spontanées des patients.
- **Assurer l’interopérabilité sémantique**, en permettant aux données recueillies d’être utilisées de manière cohérente par différents cliniciens, chercheurs et systèmes informatiques.

Le *Human Phenotype Ontology* (HPO) est un vocabulaire hiérarchisé et normalisé, conçu pour décrire de façon exhaustive les anomalies phénotypiques humaines. Chaque terme correspond à une manifestation clinique précise, dotée d’un identifiant unique (par ex. : dyspnée HP:0002094) dans lequel HP: constitue le *domain space* (ou espace de domaine), spécifique à l’ontologie *Human Phenotype Ontology*. Il est suivi de 7

**chiffres numériques**, attribués de manière unique pour identifier chaque terme. Ainsi, un terme est relié à un concept, et ce concept est identifié par une suite alphanumérique intangible permettant aux systèmes informatiques de communiquer entre eux. Les termes sont organisés par des relations de généralité et de spécificité, ce qui permet de naviguer du symptôme le plus global à ses sous-catégories les plus fines.

FIGURE 2.7 – Exemple de cellule Excel listant les symptômes et signes d'une rencontre patient. Chaque item, séparé par un point-virgule, combine le terme HPO standardisé (anglais), son code HPO (URI) et le verbatim du patient entre parenthèses. Illustration issue d'une base de plus de 300 ensembles similaires.

Fatigue chronique;HP:0012432;(Je ne récupère pas l'énergie nécessaire, obligé de dormir 1h à 1h30 par jour);Brouillard cérébral;HP:0031869;(J'ai la mémoire brouillée, besoin de pense-bêtes, perte concentration, perte mots);Somnolence diurne excessive;HP:0001262;(Pique du nez après déjeuner, obligé de faire sieste);Réveils nocturnes fréquents;HP:0032104;(Réveil 2 à 3 fois par nuit);Pollakiurie nocturne;HP:0000017;(Obligé uriner 2 à 3 fois par nuit);Faiblesse musculaire proximale membres inférieurs; HP:0008994;(Jambes sans force, flanchent, peine à relever); Douleurs musculaires; HP:0003326; (Douleurs coudes, cheville gauche, trapèze, cou);Vertiges;HP:0002321;(Vertiges lors des efforts); Diarrhée épisodique;HP:0002014;(Diarrhées épisodiques soudaines); Essoufflement à l'effort;HP:0002875;(Vite essoufflé reprise exercice); Vision trouble intermittente;HP:0007663;(Vision trouble soir)

Ainsi, le recours à l'HPO facilite non seulement une description clinique standardisée mais aussi une exploitation informatique avancée (indexation automatique, analyses comparatives, intégration avec d'autres bases biomédicales). Cette approche constitue une étape essentielle pour transformer les récits de patients en données structurées, exploitables à la fois en pratique clinique et en recherche. On reproduit à la figure 2.7 l'analyse par LLM et HPO de l'interview d'un patient.

### 2.3.6 Imagerie et prélèvements sanguins à visée de recherche

En fonction de l'état clinique des patients, différents examens paracliniques ont été prescrits afin de documenter le COVID long et de dépister d'éventuelles complications. Il s'agit notamment d'analyses biologiques ciblant l'émergence d'un diabète de novo, de marqueurs de maladies auto-immunes ou de troubles de la coagulation, ainsi que d'examens d'imagerie cérébrale.

#### Documenter le COVID long par l'imagerie

L'analyse de l'ontologie du Long COVID par Deer et al [68] citée plus haut (voir figure 2.6) montrait une affection à forte composante neuropsychiatrique. L'exploration cérébrale s'est dès lors imposée comme un axe central de recherche. La littérature récente de 2021, en particulier les travaux de Verger et Guedj [71, 72], met en évidence, grâce à la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (18F-FDG PET), des hypométabolismes régionaux significatifs corrélés aux troubles cognitifs et aux symptômes persistants. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'une atteinte fonctionnelle diffuse du cerveau, notamment dans les zones impliquées dans l'attention, la mémoire, la régulation émotionnelle et la perception somatique. D'autres techniques, comme le [11C]PBR28 PET, permettent quant à elles d'évaluer l'inflammation neurogliale et sa corrélation avec des marqueurs périphériques [73].

Les IRM cérébrales conventionnelles restent le plus souvent normales, ce qui contraste avec l'intensité des symptômes neurologiques rapportés. De nombreuses équipes rap-

portent toutefois l'intérêt potentiel de l'IRM fonctionnelle, examen non disponible en routine clinique en Belgique.

En Belgique, l'indication du PET au 18F-FDG est limitée aux cas de suspicion de maladie d'Alzheimer sur demande d'un neurologue. Dans notre pratique, une alternative a consisté à prescrire des scintigraphies cérébrales au technétium, qui se sont révélées particulièrement informatives : plusieurs patients présentaient des troubles évidents de perfusion cérébrale, compatibles avec une encéphalite vasculaire. Ces observations ont pu être reproduites à de nombreuses reprises. La différence entre scintigraphie et PET est discutée au chapitre 3.11.

La tomoscintigraphie au technétium couplée à la tomodensitométrie (SPECT-CT), plus accessible que le PET, permet également d'objectiver des anomalies métaboliques cérébrales comparables à celles observées dans la maladie d'Alzheimer ou après un accident vasculaire cérébral [74]. L'imagerie SPECT-CT ECD Tc-99m, décrite dès 1988 [75], repose sur l'utilisation du technétium-99m, dont la fixation est proportionnelle au débit sanguin cérébral [76, 77]. Ce traceur, largement utilisé en pratique clinique, peut être éliminé selon les procédures standard.

Dans certains cas, des scanners cérébraux (CT) et des IRM ont été intégrés à la collecte de données. En l'absence d'IRM préalable, leur réalisation est recommandée afin d'écartier un accident vasculaire ou d'autres lésions silencieuses. Enfin, grâce à la collaboration du Dr Jean-Marc Constans, chef de pôle de neuroradiologie à l'hôpital d'Amiens, certains patients ont pu bénéficier d'une spectroscopie par résonance magnétique (SRM) (voir section 3.12). D'autres types de RMN strucurels ou fonctionnels permettent de voir les altérations cérébrales mais ils ne sont pas accessibles en Belgique. [78, 79, 80]

La participation au congrès international sur le COVID long, organisé à Barcelone en 2023, s'est révélée déterminante. C'est à cette occasion que nous avons rencontré Jean Marc Constans et découvert les travaux de recherche menés sur la spectroscopie par résonance magnétique [81]— un examen actuellement indisponible en Belgique. Cette technique apporte une confirmation objective de l'encéphalopathie post-COVID. La résonance magnétique (fRMN) fonctionnelle dans le Long COVID est très contributive et a fait l'objet de nombreux travaux [82, 78]. Plusieurs patients de la cohorte ont décidé de se rendre à l'étranger pour en bénéficier, à leurs propres frais, l'INAMI ayant refusé le remboursement de l'examen au motif qu'il n'est pas reconnu dans le cadre des prestations médicales belges.

## **Diminuer l'incertitude par la biologie moléculaire**

Les patients sont invités à participer à un prélèvement sanguin à visée de recherche, dans le respect d'un protocole éthique validé (cf. infra). Ce prélèvement est réalisé selon des modalités standardisées au laboratoire de l'Institut Rega, sous la responsabilité du Dr Van Weyenbergh, qui conduit des analyses transcriptomiques dans le cadre de l'étude COVID Resistance Study dont la direction est assurée par le Dr Isabelle Meyts. La biobanque ainsi constituée est utilisée dans le cadre de collaborations avec d'autres laboratoires spécialisés en Belgique et en Europe, dans les domaines de la protéomique (Dr Van Puyvelde, UGent), de la génomique (Dr Aurélie Cobat, Necker, Paris) et de l'immunologie approfondie (Brodin Lab, Stockholm) sous l'égide du réseau COVID Human Genetic Effort [83].

Au sein du service de neurobiologie de l'Université de Namur, le professeur Charles Nicaise et sa doctorante, Mme Margaux Mignolet, mènent activement des recherches

visant à mettre en évidence la présence d'anticorps auto-immuns induits par le SARS-CoV-2. Un avenant à leur protocole éthique leur a permis d'accéder à la même biobanque que celle utilisée dans le cadre de la cohorte de Charleroi, afin de poursuivre leurs travaux sur les patients concernés.

Depuis le début 2025, la collaboration avec le Dr Bernard Bihain et la société GENCLIS SA, Vandoeuvre-les-Nancy, France, permet une recherche approfondie en biologie moléculaire et le recours au laboratoire de recherche virologique de l'Université de Lorraine à Nancy sous la conduite du Dr Hélène Jeulin. La aussi c'est la bio-banque de l'institut Rega qui sert de source pour de nombreuses recherches approfondies pour lesquelles nous attendons des résultats pour fin 2025.

### **2.3.7 Le suivi thérapeutique personnalisé : une innovation issue de la pratique**

En médecine usuelle, l'instauration d'un traitement repose sur un équilibre entre bénéfices attendus et risques connus, dans un cadre balisé par des données dites probantes quoique souvent basées sur des croyances, des recommandations partagées et un encadrement réglementaire. Le monitoring thérapeutique individualisé est rarement requis, sauf pour certains médicaments à marge thérapeutique étroite ou à toxicité potentielle.

Cependant, dans le contexte du COVID long, pathologie encore mal comprise et sans lignes directrices consolidées, ces repères sont largement absents. Les thérapeutiques explorées relèvent d'une approche empirique, personnalisée, nécessitant une observation étroite de l'évolution symptomatique et un partenariat avec le patient.

C'est dans ce contexte incertain qu'une patiente experte a proposé la mise en place d'un suivi longitudinal innovant, combinant outils numériques simples et observation fine des effets ressentis. Le dispositif repose sur une *heatmap* symptomatique personnalisée, construite à partir d'une liste de symptômes sélectionnés par la patiente elle-même. Chaque symptôme est coté quotidiennement de 0 (absence) à 6 (très sévère) dans un tableau partagé de type Google Sheet, complété par un journal narratif des ressentis sur Google Docs.

Ce double outil, mis à jour quotidiennement par la patiente, est consulté en temps réel par le médecin via son smartphone, permettant une lecture rapide de l'évolution et un ajustement réactif de la stratégie thérapeutique. Cette méthode, simple mais puissante, instaure une communication directe, continue et symétrique entre les partenaires de soins. Elle illustre la capacité d'innovation des patients dans un contexte de médecine participative et ouvre des perspectives intéressantes pour le suivi d'autres maladies chroniques émergentes. (voir au chapitre Résultats les figures 3.11 et 3.12)

## **2.4 Enquête qualitative : une approche centrée sur le vécu des patients**

Face à la complexité de la problématique du COVID long et au désarroi exprimé par de nombreux patients, il est apparu indispensable de compléter les données cliniques par une analyse qualitative du vécu des malades. Une telle approche permet de mieux comprendre l'impact subjectif de la maladie, au-delà des seuls indicateurs biomédicaux.

S'appuyant sur une expérience de terrain déjà acquise et sur l'étude de la littérature existante dans ce domaine [84, 85], une enquête qualitative a été mise en place au sein du cabinet de médecine générale. Cette démarche a bénéficié de la participation active de Madame Gisele Kazeneza-Mugisha, alors étudiante en troisième baccalauréat en médecine à l'Université de Mons, en stage d'observation.

Dans le cadre de ce stage, Mme Kazeneza-Mugisha a accepté de rencontrer six patients suivis en consultation pour des symptômes persistants post-COVID. Elle les a interviewés à l'aide d'une grille d'entretien semi-structurée, spécialement conçue pour explorer leur vécu, leurs attentes, leurs difficultés et leur rapport aux soins. Par ailleurs, dans le cadre de sa formation de master à l'Université Libre de Bruxelles (ULB), elle a également accompagné pendant trois ans l'évolution de la patiente princeps, dans une optique d'apprentissage de la qualité des soins et du suivi longitudinal. Un projet de revoir les patients 4 ans plus tard avec les mêmes questionnaires est toujours en cours.

## 2.5 Crédit du Réseau de Recherche Long COVID

Le *COVID Human Genetic Effort* (<https://www.COVIDhge.com/>) est un consortium international visant à découvrir les bases génétiques et immunologiques humaines des différentes formes cliniques de l'infection par le SARS-CoV-2. En prenant contact avec ce réseau, nous avons pu mettre au service des patients et de la recherche les acquis récents de la biologie moléculaire, dans une tentative de combler le fossé entre les nouvelles sciences et la pratique clinique.

Grâce au professeur Jean-Laurent Casanova, l'un des fondateurs du consortium, nous avons pu établir un lien avec des chercheurs en biologie moléculaire en Belgique, en Suède et en France. La rencontre entre un clinicien de première ligne et des laboratoires de recherche s'est révélée très fructueuse, et a initié notre propre réseau de recherche. La collaboration avec la professeure Isabelle Meyts, pédiatre généticienne, et le professeur Johan Van Weyenberghe, immunologue senior au Rega Institute, a également permis d'ouvrir la voie vers un réseau élargi de chercheurs en multiomique et neurobiologie.

La biobanque des échantillons de patients provenant de Charleroi constitue une ressource précieuse pour plusieurs études : en protéomique (Pr. Bart Van Puyvelde, UGent), en immunologie de pointe (Brodin Lab, Karolinska Institute, Suède), et en génomique (Dr. Aurélie Cobat, Necker, Paris).

Le professeur Charles Nicaise, neurobiologiste à l'Université de Namur et Mme Margaux Mignolet, doctorante, ont également rejoint le groupe pour une étude sur les auto-anticorps de patients et la genèse de la douleur.

Depuis le début 2025, le Dr Bernard Bihain, biologiste moléculaire et Pierre Florian, ingénieur de recherche, société Genclis, Vandoeuvre-les-Nancy, France ainsi que Mme Hélène Jeulin, Virologue, Université de Lorraine, Nancy, France apportent un nouveau savoir faire au réseau.

L'analyse qualitative du vécu des patients est assurée par une étudiante en médecine, Mme Kazeneza-Mugisha (ULB), et par M. Olivier Schmitz, anthropologue au CAMG (UCLouvain). Par ailleurs, la spectroscopie par résonance magnétique est effectuée chez un échantillon de patients par le professeur Jean-Marc Constans, chef du pôle de neuroradiologie du CHU d'Amiens. Ce réseau s'est construit de façon informelle, par nécessité partagée, autour de la clinique et des patients participants à la recherche. tout cela s'est fait sans planification préalable ni budget de coordination. Seule la curiosité et

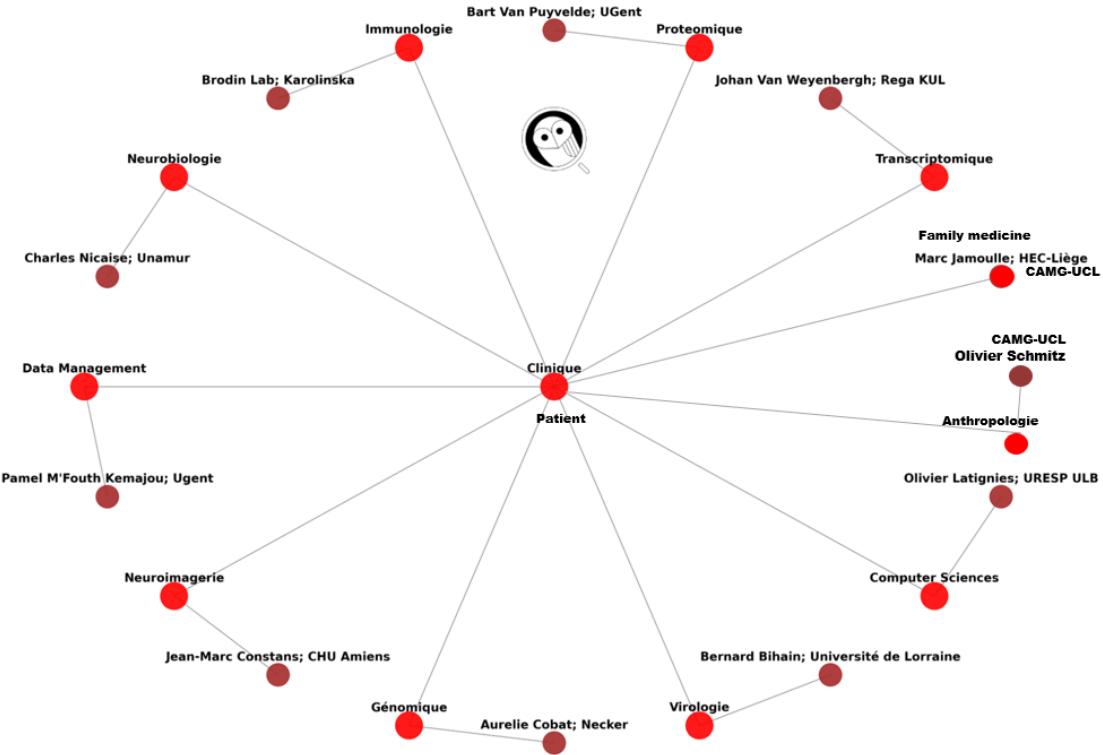


FIGURE 2.8 – Réseau de Recherche Long COVID. Le hibou est l'épistémologue en observation : symbole du questionnement scientifique.

la passion de savoir et de comprendre ont soudé les participants qui ont tous contribué au présent ouvrage.

Dans l'image du réseau, derrière le hibou qui scrute le réseau sous sa loupe se dissimule l'épistémologie — ce questionnement sur la science qui devrait animer tout chercheur.

## 2.6 Aspects éthiques

### 2.6.1 Financement et conflits d'intérêt

#### Une aventure scientifique portée par l'engagement bénévole

L'histoire de cette recherche est avant tout celle d'un engagement à la fois personnel et collectif, porté par un volontariat sincère, souvent discret. En 2022, la Fondation Roi Baudouin a accordé un subside personnel au Dr Marc Jamouille afin de lancer ce projet. Cette aide n'a malheureusement pas été reconduite, le COVID étant alors considéré comme « passé de mode ». Grâce au soutien des Drs Guy Baele et Emmanuel André, qui nous ont invités à contribuer à un numéro spécial de la revue *Viruses*, nous avons néanmoins pu publier nos avancées dans le domaine de la scintigraphie.[47]

Face à ce désengagement institutionnel, le Dr Johan Van Weyenbergh a mobilisé les ressources restantes de son laboratoire au Rega Institute pour poursuivre les travaux. Il s'est investi sans relâche, sacrifiant ses soirées et ses nuits pour analyser les cinquante premiers échantillons sanguins généreusement donnés par les patients. Ce travail acharné a abouti à une publication en 2024 dans *The Lancet Microbe*[86], qui a suscité l'intérêt

de deux organisations américaines dédiées au soutien de la recherche sur le COVID long.

À ce stade, notre équipe a été contrainte de mettre en pause les analyses par manque de fonds pour acquérir les réactifs nécessaires. Une centaine d'échantillons sont ainsi restés en attente, conservés au congélateur, dans l'espoir de jours meilleurs. Ce n'est qu'à l'automne 2024, grâce à un financement conséquent en provenance de la PolyBio Research Foundation (US), que nous avons pu commander les réactifs requis pour les analyses transcriptomiques et reprendre les investigations.

Nos appels répétés aux différentes instances belges — ministères de la santé, KCE, Sciensano et autres organismes — sont malheureusement restés sans réponse. La recherche sur le COVID long, dans notre pays, semblait vouée à l'indifférence. Comme un mot d'ordre implicite : « le COVID, c'est du passé ».

Depuis 2025, la société GENCLIS SA, de Nancy (France), dont le CEO est le Dr Bernard Bihain, a montré son intérêt et supporte nos travaux.

**Déclaration de conflits d'intérêts** Johan Van Weyenbergh a reçu des financements de la Fondation flamande pour la recherche (FWO), via les subventions GOA0621N et G065421N, de la PolyBio Research Foundation, ainsi que du financement participatif LCAP/LCF. Marc Jamoulle a reçu une subvention de la Fondation Roi Baudouin (2022-J51708200-F001). JVW a également perçu des honoraires d'intervenant de la part de Pfizer. Depuis août 2025, le Dr Jamoulle est devenu consultant de Genclis SA et perçoit un financement de même que le Dr Soylu. Les auteurs déclarent ne présenter aucun autre conflit d'intérêt.

**Déclaration de financement** Cette étude a été financée par les subventions 1278023N, GOA0621N et G065421N de la FWO, les subventions CDR J.0147.22, 1.E.140.24F et 1E14024F2 du FNRS, une subvention de la Fondation Roi Baudouin (2022-J51708200-F001), ainsi que par le programme Horizon Europe UNDINE. Margaux Mignolet est soutenue par une bourse doctorale FNRS/FRIA.

## 2.6.2 Éthique de la recherche

### Comité d'éthique ULg – Étude descriptive Long COVID

Le Comité d'éthique hospitalo-facultaire universitaire de Liège a indiqué, par un avis daté du 27 janvier 2022, que l'étude descriptive et narrative de cas de COVID long en médecine générale n'entrant pas dans le champ de la loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations humaines. Aucun avis éthique négatif n'a été formulé.

### Comité d'éthique indépendant UZ/KU Leuven

L'étude de résistance au COVID-19, coordonnée à Leuven par le Pr Isabelle Meyts (UZ/KU Leuven) en collaboration avec le consortium international COVID-HGE, a pour objectif d'identifier les facteurs génétiques et immunologiques conférant une protection contre le SARS-CoV-2. Elle vise notamment à comprendre pourquoi certains individus, bien que fortement exposés, ne développent pas l'infection ou ne présentent que des formes asymptomatiques.

Cette recherche s'appuie sur le recueil de données cliniques et biologiques à partir de questionnaires et de prélèvements sanguins effectués auprès de patients infectés ou

de leurs proches. Les échantillons sont analysés pour détecter la présence d'anticorps et évaluer des marqueurs immunogénétiques potentiellement protecteurs. L'étude est rigoureusement encadrée sur le plan éthique et juridique, conformément aux exigences du RGPD et à la législation belge, avec pseudonymisation des données et traçabilité des consentements éclairés.

Aucune procédure médicale risquée n'est impliquée, hormis un prélèvement veineux unique. Les résultats, codés et anonymisés, pourront être publiés à des fins scientifiques. Les échantillons biologiques sont conservés jusqu'à 10 ans pour d'éventuelles recherches connexes. La participation est volontaire, gratuite, et peut être interrompue à tout moment sans conséquence pour les soins. Une assurance couvre tout préjudice potentiel. L'investigateur principal, le Dr Marc Jamouille, s'engage à respecter les principes de la Déclaration d'Helsinki et les bonnes pratiques cliniques.

### **Comité d'éthique UNamur – Auto-anticorps et séquelles neurologiques**

Cette étude pilote, conduite par le CHU UCL Namur et l'Université de Namur, vise à rechercher la présence d'auto-anticorps dirigés contre le système nerveux chez les patients souffrant de COVID long avec séquelles neurologiques. Elle combine une évaluation neuropsychologique standardisée et un prélèvement sanguin (120 mL) destiné à des analyses en laboratoire. Les données et échantillons sont traités de manière anonyme et conservés pendant 10 ans. La participation est volontaire, sans incidence sur la qualité des soins, et encadrée par la réglementation belge et européenne en matière de protection des données et d'expérimentation humaine. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU UCL Namur.

Le Comité d'éthique hospitalo-facultaire du CHU UCL Namur (site de Godinne) a approuvé, en mai 2023, un amendement au protocole de l'étude monocentrique intitulée « Étude de la pathogénicité des (auto-)anticorps de patients atteints de COVID long avec séquelles neurologiques », portée par les Prs Pierre Bulpa et Charles Nicaise. Cette approbation concerne la version actualisée du protocole et des documents d'information et de consentement, dans le respect de la législation belge du 7 mai 2004 sur l'expérimentation humaine et des directives ICH/GCP. Le comité rappelle la responsabilité personnelle de l'investigateur principal dans la conduite de l'étude.

### **2.6.3 Confidentialité, pseudonymisation et recherche**

#### **Extraction sécurisée des données de santé**

La recherche sur le COVID long repose sur la capacité à recueillir et analyser des données personnelles de santé, souvent sensibles, issues des consultations de médecine générale. Cette réalité soulève des enjeux cruciaux de confidentialité, de sécurité et d'éthique. En Belgique, l'extraction de telles données à partir des logiciels utilisés en première ligne, comme Medispring, rend indispensable l'usage d'outils de pseudonymisation ou d'anonymisation, qu'il s'agisse d'informations quantitatives (résultats, scores, chronologies) ou qualitatives (symptômes exprimés, récits, transcriptions d'entretien).

## Entités identifiables dans les documents cliniques recherchées par le système EDS Pseudo

• <b>ADRESSE</b>	Street address, e.g. 33 boulevard de Picpus
• <b>DATE</b>	Any absolute date other than a birthdate
• <b>DATE_NAISSANCE</b>	Birthdate
• <b>HOPITAL</b>	Hospital name, e.g. Hôpital Rothschild
• <b>IPP</b>	Internal AP-HP identifier for patients, displayed as a number
• <b>MAIL</b>	Email address
• <b>NDA</b>	Internal AP-HP identifier for visits, displayed as a number
• <b>NOM</b>	Any last name (patients, doctors, third parties)
• <b>PRENOM</b>	Any first name (patients, doctors, etc)
• <b>SECU</b>	Social security number
• <b>TEL</b>	Any phone number
• <b>VILLE</b>	Any city
• <b>ZIP</b>	Any zip code

À cet égard, les initiatives mises en place par l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) constituent une référence utile. L'AP-HP a développé un Entrepôt de Données de Santé (EDS), rassemblant les données de plus de 13 millions de patients. Pour en garantir la sécurité, deux approches sont employées :

- La pseudonymisation, qui remplace les données identifiantes par des codes, tout en conservant la possibilité de réidentification par les seuls gestionnaires autorisés.
- L'anonymisation, qui supprime toute information permettant d'identifier un individu, rendant toute réidentification impossible.

En 2023, l'AP-HP a validé un algorithme de traitement du langage naturel destiné à pseudonymiser automatiquement les documents cliniques. Ce système hybride, combinant apprentissage profond et règles expertes, atteint une performance remarquable (F1-score de 0,99). Il permet un accès sécurisé aux données textuelles, dans le respect du secret médical, et favorise ainsi une recherche responsable.[87] Les détails techniques et le code source de cet outil sont disponibles en libre accès sur la plateforme GitHub de l'AP-HP <https://github.com/aphp/eds-pseudo>, ouvrant la voie à des adaptations dans d'autres contextes cliniques, y compris en médecine générale.

Dans ce cadre, et lors de l'extraction de données issues des consultations ou des dossiers médicaux informatisés, notre équipe utilise des procédés analogues pour garantir la protection des patients. Les rapports structurés ou transcrits à partir d'entretiens cliniques font l'objet d'un traitement rigoureux visant à préserver la vie privée, conformément aux meilleures pratiques européennes en matière d'éthique et de sécurité des données.

# Chapitre 3

## Résultats

### 3.1 Description des cohortes de patients Long COVID suivies au Cabinet Médical Janson, Charleroi

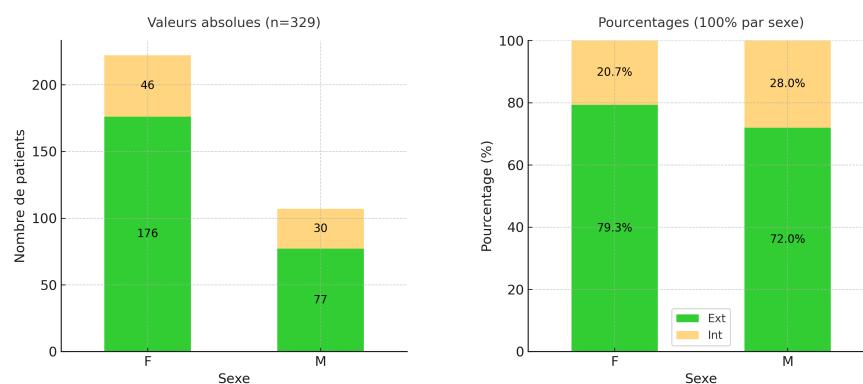
par Marc Jamoulle

#### 3.1.1 Distribution des cohortes

Au **15 août 2025**, la cohorte débutée en **juillet 2021** comprend un total de **329 patients**, dont **222 femmes** (67,5%) et **107 hommes** (32,5%).

La figure 3.1 illustre la répartition des patients selon le sexe et le type de médecin traitant. Chez les **femmes**, 79,3% (176/222) sont suivies par des médecins **externes** et 20,7% (46/222) sont **internes**, soit suivis par des médecins du Cabinet Médical Janson. Chez les **hommes**, 72,0% (77/107) sont suivis par des médecins **externes** et 28,0% (30/107) par des médecins du Cabinet Janson.

FIGURE 3.1 – Répartition de la cohorte (n=329) au 15 août 2025 par sexe et par type de médecin traitant. Les valeurs absolues sont présentées à gauche et les pourcentages (100% par sexe) à droite.



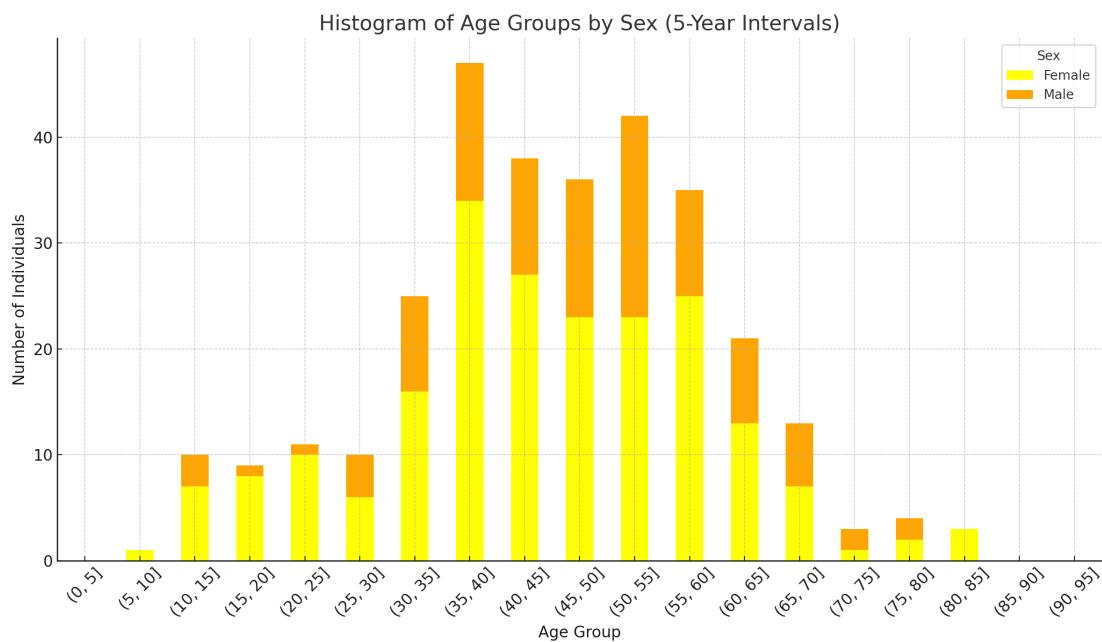
La figure 3.1 illustre la situation observée au moment de la rédaction de ces lignes.

Les analyses présentées ci-dessous portent spécifiquement sur l'état de la cohorte au 1er juillet 2025, comptant à ce moment 307 patients, tel qu'illustré dans les figures 3.2, 3.3 et 3.9.

Au premier juillet, la première cohorte est composée de 70 patients dits « internes », suivis de longue date au Centre médical Janson, situé dans un quartier populaire de Charleroi marqué par les séquelles de la désindustrialisation. Ces patients, bien connus de leurs médecins généralistes, vivent majoritairement dans une situation de précarité matérielle, souvent aggravée par la toxicomanie ou la dépendance aux dispositifs d'aide sociale. Leur niveau d'instruction demeure globalement faible, peu d'entre eux ayant accédé à l'enseignement supérieur. Cette proximité avec leurs soignants a cependant permis une détection rapide des dégradations survenues après l'épisode aigu de COVID-19.

Chez 70 patients identifiés comme atteints de COVID long parmi nos patients, l'évolution trois ans après la phase aiguë s'est révélée hétérogène : environ un tiers a retrouvé un état de santé satisfaisant, la fatigue post-COVID et les symptômes associés n'étant plus qu'un souvenir ; un autre tiers a repris une vie quasi normale mais conserve des séquelles, principalement des troubles mnésiques ; enfin, près d'un tiers reste gravement atteint, totalement incapable de reprendre une activité professionnelle ou sociale.

FIGURE 3.2 – Répartition par âge et par sexe de l'ensemble de la population consultante atteinte cliniquement par le COVID long (307 personnes au 1er juillet 2025). Femmes : 67 %). Patient le plus jeune : 6 ans, le plus âgé : 83 ans. Consultation, Charleroi. Dr Jamoule et Dr Zayane, 2021-2025



La seconde cohorte est constituée de 237 patients dits « externes » qui, après un parcours souvent long pour accéder à une prise en charge, sont venus consulter à Charleroi. Leur profil socio-économique contraste nettement avec celui des patients internes : il s'agit majoritairement de personnes diplômées et insérées dans des professions à forte valeur cognitive — avocats, médecins, architectes, informaticiens, psychologues ou cadres d'entreprise. Avant l'apparition des symptômes, aucun signe de vulnérabilité économique n'était perceptible. Disposant d'importantes ressources intellectuelles, ces patients ont multiplié les recherches en ligne et mobilisé leurs réseaux afin de comprendre une symptomatologie sévère mais longtemps ignorée par la médecine de première ligne. Lors de leur première consultation au Centre médical Janson, la majorité se trouvait en arrêt de travail prolongé, signe d'une incapacité fonctionnelle importante malgré un

capital socio-culturel élevé.

Ainsi, les deux cohortes se distinguent clairement, tant par leur contexte socio-économique que par leur trajectoire clinique post-COVID-19. L'analyse par tranches d'âge montre par ailleurs que la majorité des patients appartiennent à la population active.

Au sein de la cohorte, on recense également :

- 1 nourrisson (né après une infection COVID de la mère durant la grossesse),
- 1 enfant de 6 ans,
- 8 enfants âgés de 10 à 15 ans,
- 9 adolescents entre 15 et 20 ans.

Ces enfants et adolescents sont malades en moyenne depuis environ 4 ans, ce qui reflète une chronicité marquée.

### **3.1.2 Analyse genrée de la répartition des patients atteints de COVID long dans deux cohortes cliniques**

L'analyse de deux cohortes cliniques, internes et externes, permet de mieux comprendre les dynamiques de genre à l'œuvre dans l'épidémiologie et la reconnaissance du COVID long. Les résultats mettent en évidence une surreprésentation féminine. La proportion est de plus de deux femmes pour un homme. Cette distribution genrée confirme les tendances observées dans d'autres études sur le COVID long. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette disparité :

- Facteurs biologiques : Les femmes présentent une réactivité immunitaire plus intense, ce qui pourrait favoriser des réponses inflammatoires prolongées.
- Facteurs sociétaux : Les femmes consultent plus fréquemment pour des troubles fonctionnels, et sont plus enclines à verbaliser la souffrance chronique.
- Facteurs médicaux et structurels : La reconnaissance du COVID long repose souvent sur l'auto-déclaration des symptômes ; or, les représentations médicales du « patient crédible » tendent à privilégier certains profils genrés.

Ce biais de genre, loin d'être uniquement un artefact méthodologique, souligne les inégalités structurelles en matière de santé. Il doit être pris en compte dans l'organisation du soin, la recherche et la politique de santé publique.

L'analyse de ces deux cohortes révèle un biais de genre significatif, avec une prédominance nette de femmes dans les diagnostics et suivis de COVID long. Cette observation appelle à une approche différenciée et sensible au genre, tant sur le plan clinique que sur le plan sociétal, afin de mieux comprendre et traiter les personnes affectées par cette pathologie encore méconnue.

### **3.1.3 Courbe de contamination des patients de la cohorte par le Sars Cov 2**

Nous avons pu obtenir la date de contamination avec PCR + chez un certain nombre de patients. Toutefois de nombreux patients n'ont pas de PCR, soit que cette analyse n'existe pas encore, soit qu'on n'a pas pu ou pas pensé la faire, soit qu'elle n'était plus remboursée, soit même, dans de rares cas, que le patient n'ait aucun souvenir d'avoir fait un COVID aigu alors même qu'il y avait eu un COVID familial. Nous montrons a

la figure 3.3 la courbe de contaminations de nos patients. L'analyse de la courbe issue d'un suivi de 200 patients montre que la dynamique des cas épouse les grandes vagues épidémiques européennes.

En mars 2020, plus de 30 cas ont été enregistrés, correspondant à la première vague liée à la souche ancestrale de Wuhan. À l'automne 2020, le nombre de cas a culminé à près de 35, en phase avec la seconde vague et l'émergence du variant Alpha [88, 89]. Une nouvelle hausse a été observée à l'automne 2021 (environ 20 cas), concordant avec la vague Delta qui dominait alors la transmission en Europe [90]. Enfin, à partir de décembre 2021, les cas se sont stabilisés à un niveau faible, en lien avec la diffusion du variant Omicron et de ses sous-lignées, plus transmissibles mais de sévérité moindre et associées à une probabilité réduite de COVID long [[study\\_omicron\\_less\\_longCOVID](#)].

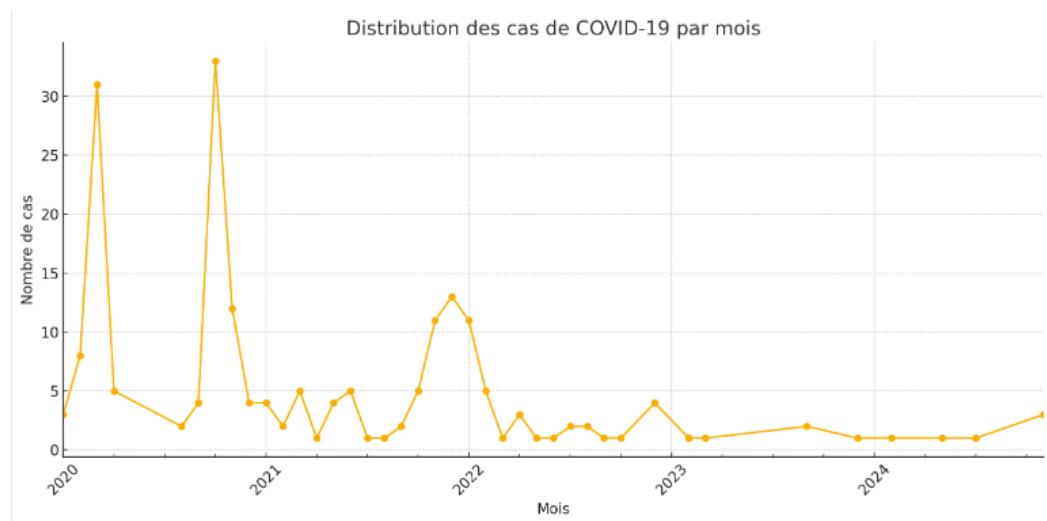


FIGURE 3.3 – Courbe de contamination par mois de 200 patients cliniquement atteints de COVID aigu ayant développé un COVID long. Consultations, Charleroi. Dr Jamoulle et Dr Zayane, 2021-2025

## 3.2 Evaluation de la gravité et l'état fonctionnel des patients malades de COVID long

par Marc Jamoulle

### 3.2.1 Indice de gravité clinique à l'entrée de la cohorte

L'appréciation de la sévérité clinique a été réalisée par le médecin lors de la consultation préventive initiale, à l'aide de l'indice de gravité DUSOI. Celui-ci permet de qualifier la situation rencontrée selon quatre degrés principaux : modérée, sévère, très sévère et extrême.

La catégorie **modérée - cotée 2** (38 patients) regroupe des personnes présentant des symptômes inhabituels tels que céphalées récurrentes, acouphènes ou paresthésies, mais sans retentissement majeur sur leur quotidien.

La catégorie **sévère - cotée 3** (122 patients) correspond à des situations où la vie quotidienne est perturbée par l'association de symptômes multiples, en particulier une fatigue récurrente ; les activités demeurent possibles, mais parfois seulement à temps partiel.

La catégorie **très sévère - cotée 4** (154 patients) inclut des patients qui ont perdu la capacité de mener une vie autonome. Ils ne sont plus actifs professionnellement, ou seulement de manière épisodique pour les plus résilients, et nécessitent un soutien dans la gestion de leurs activités quotidiennes.

Enfin, la catégorie **extrême - cotée 5** (2 patients) regroupe les formes les plus graves : l'une des patientes est décédée des suites d'une récidive de cancer hématologique, et l'autre est hospitalisée pour une affection polymorphe débilitante sans diagnostic établi à ce jour.

Cet indice de gravité, estimé par le clinicien, apporte ainsi un repère essentiel pour la compréhension de la polymorbidité et des trajectoires évolutives observées dans le cadre du long COVID.

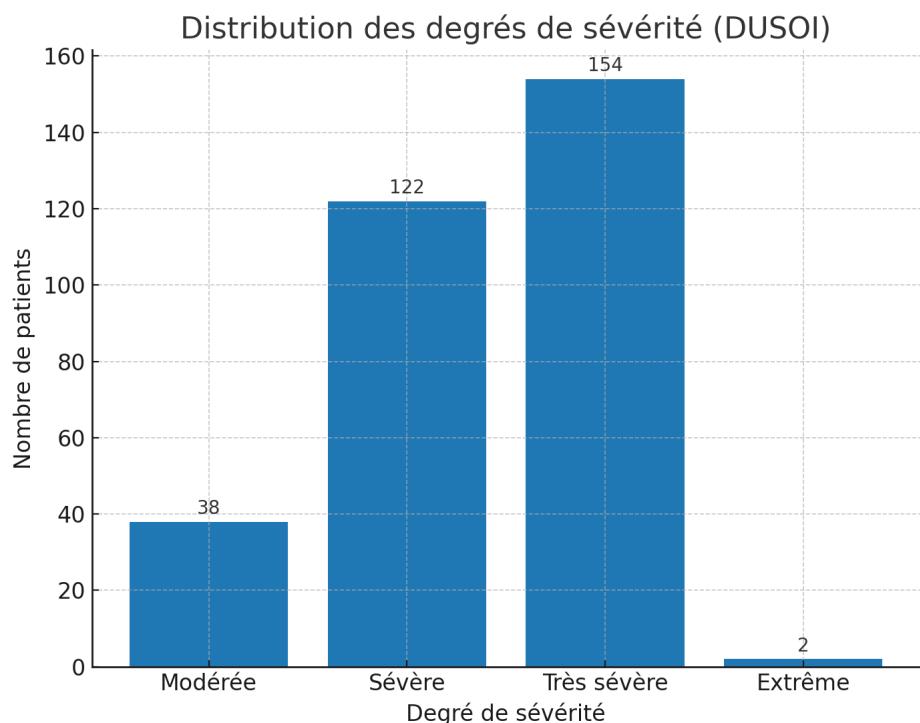


FIGURE 3.4 – Degré de sévérité de l'ensemble de la cohorte selon le DUSOI. Données disponibles pour 316 patients sur un total de 337 inclus (au 15/01/2025, consultations Dr Jamoule 2021–2025).

### 3.2.2 Évaluation par les patients eux-mêmes par les cartes COOP/WONCA

L'évaluation fonctionnelle des patients à l'aide des *COOP/WONCA Charts* (Patient-Reported Outcome Measures, PROMs) met en évidence une altération sévère et généralisée dans plusieurs dimensions clés de la vie quotidienne. Une analyse fine des résultats obtenus sur un échantillon de patients révèle une concentration marquée des scores dans les catégories les plus sévères, avec des conséquences majeures sur la capacité à maintenir une activité professionnelle, éducative ou sociale. Cette situation soulève des enjeux importants de santé publique, tant sur le plan clinique que sur le plan économique et sociétal.

L'utilisation des échelles *COOP/WONCA* permet une évaluation globale du fonctionnement perçu par le patient dans des domaines clés tels que la santé générale, la

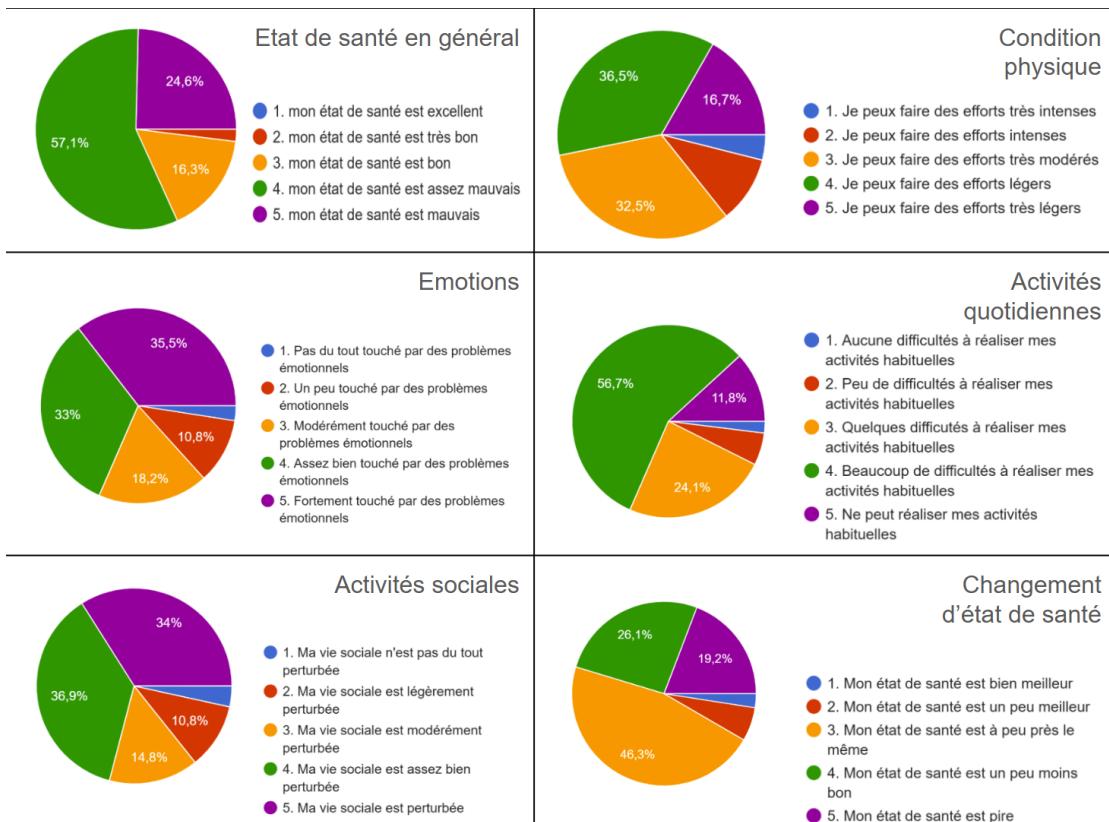


FIGURE 3.5 – Ressenti des patients exprimés par réponse à 6 COOP Charts. Cotes de 1 (état excellent) à 5 (état très altéré). Un patient en excellente santé aurait un score de 6/30. On montre ici le pourcentage de chaque score. La maladie affecte gravement l'état fonctionnel des patients

condition physique, l'état émotionnel, les activités sociales et les capacités quotidiennes. Les figures 3.5 et 3.6 montrent l'analyse des données recueillies. On constate une prédominance des scores 4 (très sévère) et 5 (extrêmement sévère) dans toutes les dimensions évaluées. La moyenne pondérée des réponses par dimension varie de 3,8 à 4,2, témoignant d'une altération fonctionnelle majeure.

Ces résultats traduisent un fardeau fonctionnel massif, difficilement compatible avec la poursuite d'une activité normale. En pratique, un score cumulé de 20 sur 30 ou plus sur les cinq dimensions des *COOP/WONCA* (soit une moyenne supérieure à 4/5 par item) correspond à une situation de décompensation fonctionnelle grave. Les patients dans cette situation ne sont plus en capacité de travailler, même à temps partiel sauf à faire appel à une résilience ou une volonté exceptionnelle. Les étudiants et les lycéens ne peuvent plus poursuivre leurs études ou leur scolarité dans des conditions normales. Le quotidien est marqué par une dépendance accrue à l'entourage ou aux structures d'aide sociale.

- 81,7 % des répondants se perçoivent en état de santé très sévèrement ou extrêmement altéré.
- Les dimensions émotionnelles et sociales affichent une perte de fonctionnement significative, avec plus de deux tiers des patients dans les scores les plus élevés.
- Les activités quotidiennes sont compromises chez près de 70 % des personnes interrogées.

Les conséquences sont économiques (perte de revenu, précarité), mais aussi sociales et familiales : isolement, tensions relationnelles, parfois désorganisation familiale complète.

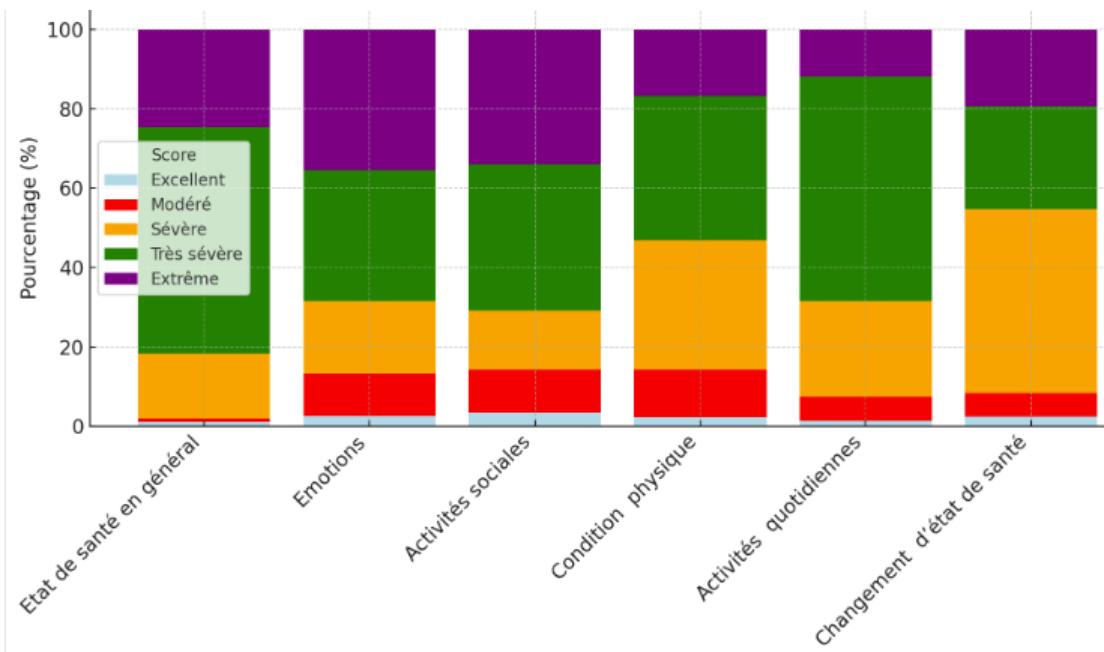


FIGURE 3.6 – Distribution des scores de gravité des 6 Coop charts perçus par 203 patients. On voit que l'état de santé est gravement altéré, ne change pas ou s'aggrave. Dans ces conditions, les patients ne sont plus capables de travailler et les écoliers ne vont plus à l'école.

Des cas de détresse économique et psychique sont régulièrement rapportés dans ce contexte.

Ces données appellent à une reconnaissance formelle du handicap fonctionnel induit par le COVID long, et à une adaptation des dispositifs d'accompagnement social, éducatif et professionnel. L'absence de biomarqueurs objectifs ne doit pas occulter la réalité vécue des patients, que les outils de mesure fonctionnelle comme les *COOP/WONCA* permettent de documenter avec rigueur.

### 3.2.3 Une nouvelle posture clinique : l'observation partagée

Dans le contexte d'une nouvelle maladie, personne de sait rien, ni le patient, ni le médecin. La relation médecin–patient doit être réinventée. Il est nécessaire de prendre le temps d'écouter, de documenter, de cartographier les symptômes rapportés. Le médecin devient alors une sorte de Humboldt explorant un territoire clinique nouveau, dans lequel le patient est l'expert de son expérience vécue.[1] Ce type de relation fondée sur la réciprocité et l'expertise partagée s'inscrit dans une approche de partenariat clinique [91].

Ce partenariat requiert des outils pour organiser et croiser les savoirs : d'une part, les connaissances issues de l'expérience subjective des patients ; d'autre part, celles issues de la littérature scientifique et de l'expertise collective des soignants.

Concernant l'expérience des patients, des outils comme les textes des patients (dossiers personnels, histoires vécues, courriels), le dossier médical informatisé, la transcription automatique d'entretiens cliniques et l'annotation des symptômes selon l'ontologie HPO sont mobilisés.

Un exemple de ce matériel est représenté à la figure 3.7 . La patiente a synthétisé en un dessin apporté à la consultation son état fonctionnel (c'est comme nager sans

jambe) et la liste de ses symptômes.

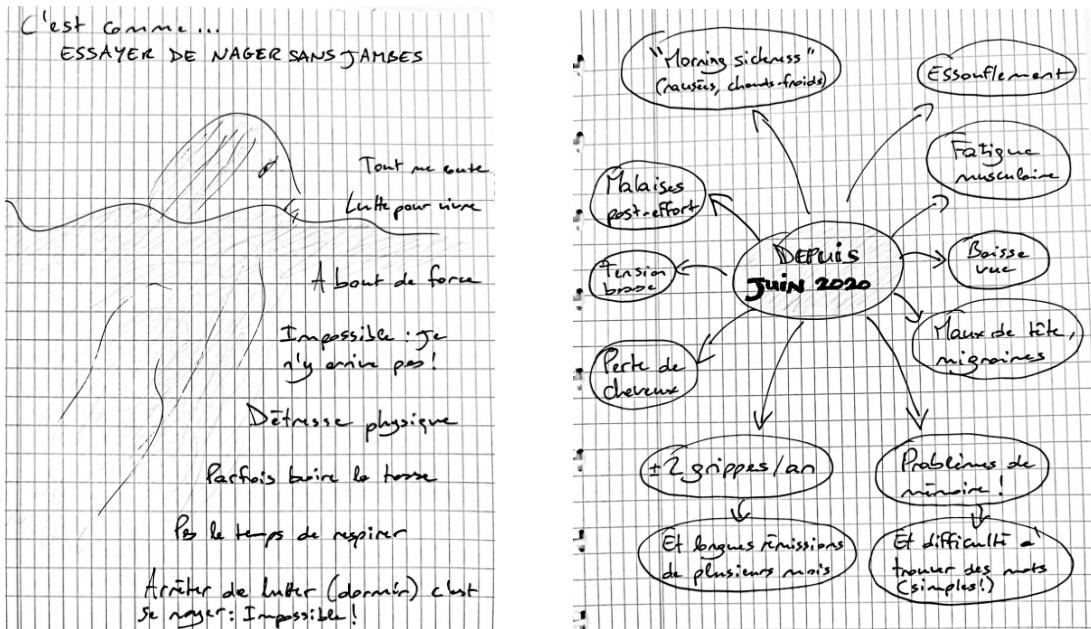


FIGURE 3.7 – Le patient est l'expert de sa maladie. Feuillets apportés par une patiente à la consultation. Reproduit avec l'autorisation de la patiente. M.Jamoule. Consultation. 2024

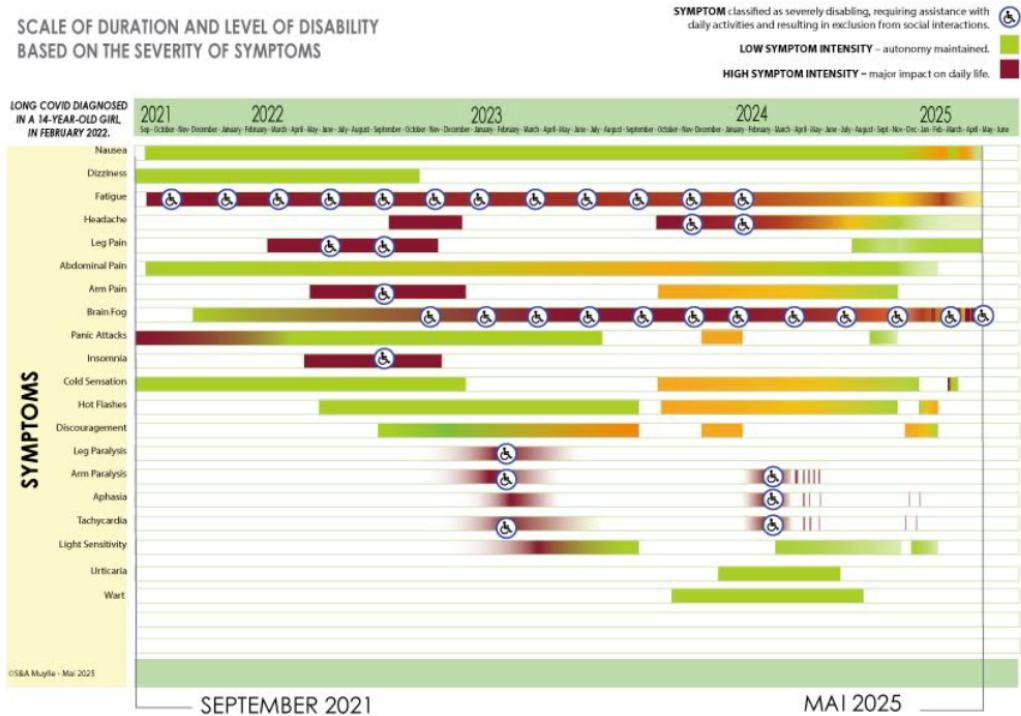


FIGURE 3.8 – Diagramme illustrant l'évolution des symptômes du COVID long chez une adolescente ayant présenté sa première infection aiguë à la COVID-19 en 2021, à l'âge de 14 ans. Les symptômes représentés en vert sont les moins invalidants, en bordeaux les plus invalidantes. Le symbole PMR indique un handicap sévère empêchant la vie sociale. (Document transmis par la patiente, avec autorisation de diffusion).

L'absence de biomarqueurs spécifiques complique davantage le diagnostic, entraînant une dépendance aux auto-évaluations rapportées par les patients, lesquelles peuvent être

subjectives et variables. Ce contexte souligne l'importance de développer des approches innovantes pour identifier et prendre en charge efficacement le COVID long en soins de première ligne. La fluctuation des symptômes dans le temps peut par ailleurs altérer profondément le statut fonctionnel des patients, alternant entre phases d'aggravation et périodes de rémission.

Le partenariat avec les patients revêt dès lors une grande importance, tout en reconnaissant leur contribution exceptionnelle à la compréhension de la maladie. Pour illustrer cette démarche, nous reproduisons à la figure 3.8 ci-après une cartographie symptomatique réalisée par une patiente qui avait 14 ans lors de sa première infection à la COVID-19. En collaboration avec son père, informaticien, elle a tenu un journal détaillé de ses symptômes et de son état général, présenté de manière didactique. Chaque symptôme est suivi dans le temps, la couleur de la ligne représentant son intensité (voir figure 3.8)

Les patients atteints de COVID long présentent une grande diversité de symptômes, tels que la fatigue, les troubles cognitifs (souvent décrits comme du “brouillard cérébral”), la dyspnée ou encore des manifestations neurologiques. Ces symptômes sont susceptibles de fluctuer dans le temps, de se superposer, et de varier considérablement d'un individu à l'autre, rendant difficile l'application de critères diagnostiques standardisés. Déjà en 2021, une revue systématique a mis en évidence que le COVID long se manifeste par plusieurs centaines de signes et symptômes physiques et psychologiques, dont la prévalence diffère selon les patients [92].

Les symptômes dominants sont la fatigue et le brouillard cérébral. Les céphalées, bien que parfois très invalidantes, sont inconstantes. Les attaques de panique bien compréhensible devant la perte du soi, ont pu être prises en charge grâce à une approche psychothérapeutique. En 2023, un épisode transitoire évoquant un accident vasculaire cérébral est survenu, avec paralysie des membres, aphacie, tachycardie et photophobie ; un épisode plus bref s'est reproduit en 2024.

Dès 2021, de nombreuses études ont tenté de décrire la symptomatologie du COVID long [93, 94, 95]. Le tableau qui s'est progressivement dessiné s'est révélé déroutant : plus de 100 symptômes différents ont été associés à cette condition, affectant l'ensemble des systèmes corporels et s'accompagnant d'un retentissement psychologique, familial, social et économique majeur.

### 3.3 Identification du syndrome de COVID Long par l'ontologie phénotypique HPO

La Figure 3.9 présente la distribution des cinquante symptômes les plus fréquemment rapportés chez 307 patients (situations au 1er juillet 2025) vus depuis 2021 en consultation de médecine générale à Charleroi (Belgique), classés selon l'HPO. Le codage a été effectué à l'aide d'un LLM (ChatGPT-4o), puis vérifié par un expert informaticien. Cette cartographie révèle un profil symptomatique inhabituel, impliquant simultanément des domaines aussi variés que la mémoire, la respiration, le sommeil ou la fonction cardiaque. Ces mêmes patients ont fait l'objet d'une étude transcriptomique suggérant fortement la persistance virale.

### 3.3.1 Exploitation des grands modèles de langage (LLMs) pour l'analyse des symptômes

Cette étude mobilise les capacités des grands modèles de langage (Large Language Models, LLMs) afin d'analyser les données narratives issues des patients, permettant ainsi de dégager des informations précieuses sur les schémas symptomatiques. L'utilisation innovante de ces outils linguistiques avancés améliore significativement la capacité à classifier et à comprendre des tableaux cliniques complexes, soutenant des stratégies de prise en charge individualisées et optimisant la gestion du COVID long en pratique clinique.

L'intégration des LLMs dans le champ de la santé s'est révélée prometteuse pour aborder la complexité de pathologies telles que le COVID long. Ces modèles, tels que GPT-4 développé par OpenAI, sont capables de traiter de grandes quantités de données cliniques non structurées, facilitant ainsi l'identification de motifs symptomatiques parfois peu apparents à l'examen clinique conventionnel.

Fatigue (HPO : HP :0012378)	Maux de tête (HPO : HP :0002315)
Faiblesse musculaire (HPO : HP :0001324)	Difficultés de concentration (HPO : HP :0100543)
Perte de mémoire à court terme (HPO : HP :000235)	Dyspnée (HPO : HP :0002094)
Douleur thoracique (HPO : HP :0100749)	Douleur dans les jambes (HPO : HP :0002378)
Douleur musculo-squelettique (HPO : HP :0003326)	Troubles cognitifs (HPO : HP :0100543)
Troubles du sommeil (HPO : HP :0031608)	Anxiété (HPO : HP :0000739)
Extrémités froides (HPO : HP :0003703)	Hypersensibilité à la douleur (HPO : HP :0033211)
Ecchymoses (HPO : HP :0000978)	Tachypnée (HPO : HP :0002789)
Capacité réduite à effectuer les activités quotidiennes (HPO : HP :0007349)	Altération de l'odorat (HPO : HP :0000458)
Altération du sens du goût (HPO : HP :0012724)	Malaise gastro-intestinal (HPO : HP :0003279)
Irrégularités menstruelles (HPO : HP :0000858)	Dysfonctionnement sexuel (HPO : HP :0000137)
Douleurs articulaires (HPO : HP :0002829)	

TABLE 3.1 – Consultation en médecine générale – septembre 2024. Retranscription d'un entretien de 10 minutes avec une patiente de 36 ans, mère de deux enfants, au cours de sa troisième année de COVID long. La liste détaillée des symptômes évoqués a été établie et mise en correspondance avec les termes de l'Human Phenotype Ontology (HPO) à l'aide d'un modèle de langage (ChatGPT-4o).

#### Exemples d'applications des LLMs dans l'analyse des symptômes

- \* **Extraction de symptômes à partir de textes cliniques :** Les modèles de langage de grande taille (LLMs) sont capables d'extraire automatiquement des symptômes pertinents à partir de notes cliniques non structurées, ce qui permet de construire des profils symptomatiques détaillés et personnalisés pour chaque patient. Cette capacité facilite l'identification de motifs récurrents associés au COVID long, même lorsque ceux-ci ne correspondent pas à des entités nosologiques classiques.

La Table 3.1 présente les symptômes extraits par ChatGPT à partir de la retranscription d'une consultation en médecine générale. Le schéma symptomatique

observé ne correspond à aucune pathologie bien caractérisée à ce jour, illustrant la complexité et l'originalité clinique du COVID long.

- \* **Renforcement de l'aide à la décision clinique** : les LLMs peuvent contribuer à la décision médicale en suggérant des hypothèses diagnostiques à partir des schémas symptomatiques identifiés, apportant ainsi un soutien précieux aux professionnels de santé dans la gestion de pathologies complexes telles que le COVID long. (cf. MDPI)

Dans un deuxième exemple, le courriel qu'elle la patiente rédigé pour décrire son état de santé est reproduit avec l'accord explicite de la patiente. La retranscription de cet échange a permis, grâce à l'analyse d'un modèle de langage de grande taille (LLM), d'identifier et d'encoder les symptômes selon les descripteurs de l'Human Phenotype Ontology (HPO). L'ensemble du tableau clinique de la table 3.2 évoque, de manière cohérente, un syndrome post-viral.

#### Mail reçu d'une patiente, septembre 2024

La situation a été vraiment catastrophique entre septembre 2023 et février 2024. J'ai passé plus de 70 % de cette période au lit, incapable de travailler ou de m'occuper correctement de mes enfants. Puis, en mars, je me suis soudain sentie beaucoup mieux. J'avais déménagé et j'ai associé mon amélioration à ce changement. Je me sentais tellement bien que j'ai repris le travail à 40 % de mes capacités le 1<sup>er</sup> juillet, très heureuse. Mais à la fin du mois d'août, je me suis à nouveau effondrée après avoir attrapé le COVID. Je suis restée au lit jusqu'en novembre, ne travaillant qu'à 20 %. Le mois de novembre a été excellent, mais les choses se sont à nouveau dégradées après un léger rhume la semaine dernière (autotests négatifs).

Quand je tombe en panne, ce sont presque toujours les mêmes symptômes : une fatigue écrasante, une sensation de brûlure dans le cerveau, l'impression que du plomb fondu coule dans mes veines, des douleurs dans les mains et les pieds, des problèmes de mémoire et d'élocution, des difficultés à me déplacer, une perte de cheveux occasionnelle, des douleurs dans la poitrine près du cœur et, depuis septembre, des difficultés à respirer. Mais il y a des moments où je me sens tout à fait bien, et j'en profite au maximum :) Dans l'ensemble, les choses s'améliorent, lentement mais sûrement. J'ai été infectée pour la première fois en octobre 2020.

Fatigue	Douleur au pied (HP :0012530)
Fatigue (HP :0012378)	<b>Symptômes dermatologiques</b>
Fatigue à l'effort (HP :0012570)	Perte de cheveux (HP :0001596)
<b>Symptômes neurologiques</b>	<b>Symptômes cardiovasculaires</b>
Sensation de brûlure (HP :0012200)	Douleur thoracique (HP :0100749)
Dysesthésie (HP :0030278)	<b>Symptômes respiratoires</b>
Troubles de la mémoire (HP :0002354)	Dyspnée (HP :0002094)
Difficultés d'élocution (HP :0001260)	<b>Syndrome post-viral</b>
Difficulté à se déplacer (HP :0002355)	Syndrome post-infectieux (HP :0032166)
<b>Symptômes musculo-squelettiques</b>	
Douleur à la main (HP :0009473)	

TABLE 3.2 – Répartition des symptômes selon les catégories cliniques et leur code HPO identifié par ChatGPT dans le mail de la patient décrit ci-dessus.

### 3.3.2 Cartographie des symptômes

En reliant les symptômes extraits à une terminologie structurée telle que l'*Human Phenotype Ontology* (HPO), le LLM produit une documentation cohérente et permet une analyse systématique, facilitant l'identification de clusters symptomatiques typiques du COVID long. Les étiquettes phénotypiques générées par le modèle de langage (LLM) à partir de descriptions cliniques contenues dans les textes, courriels, récits personnels ou entretiens cliniques de 215 patients ont été agrégées.

Les tableaux 3.3 et 3.4 illustrent un exemple d'information structurée issue de l'analyse d'un dossier patient. Il s'agit d'une jeune femme, âgée de 26 ans au moment de sa première infection par le SARS-CoV-2 en octobre 2020, connue de longue date en médecine générale. Son histoire médicale débute avec une thalassémie mineure, codée en 2016 (B78), suivie en 2016 également d'un épisode de lithiase rénale (U95). En 2018, un asthme à l'effort est diagnostiqué (R96). En 2020, elle accouche de son premier enfant (W90), quelques mois avant une première infection à la COVID-19 (A77). Une deuxième infection est documentée en juillet 2021. Le diagnostic de syndrome post-COVID (Long COVID) est évoqué en février 2023 (MGA.xxx), suivi d'un nouvel épisode infectieux en février 2024. Elle est actuellement enceinte de son deuxième enfant, ce qui, dans le contexte de son état post-COVID, justifie une classification en grossesse à haut risque (W94). Tous les événements médicaux sont codés selon la classification CISP-2 dans la table 3.3

Liste des problèmes de santé de la patiente
U95 – Lithiase rénale – 01/2016
B78 – Thalassémie mineure – 08/2016
R96 – Asthme à l'effort – 06/2018
W90 – Accouchement normal – 06/2020
A77 – Infection COVID-19 – 07/2020
A77 – Infection COVID-19 – 07/2021
MGA.xxx – Long COVID – 02/2023
A77 – Infection COVID-19 – 02/2024
W94 – Grossesse confirmée chez LC – 03/2025

TABLE 3.3 – Historique médical de la patiente. 3 COVID aigu dont un après le diagnostic de COVID long.

La table 3.4 présente l'étiquette phénotypique patiente de la table 3.3, telle qu'établie en février 2023. Chaque énoncé commence par le terme normalisé en anglais issu de l'*Human Phenotype Ontology* (HPO), suivi de son identifiant alphanumérique. Le verbatim du patient, qui a permis l'alignement sémantique entre le récit et le concept ontologique, est indiqué entre crochets. Il convient de souligner que si les correspondances sémantiques proposées par le modèle de langage sont dans la majorité des cas pertinentes, les identifiants HPO attribués ne sont pas toujours exacts. La validation de ces correspondances automatiques fait l'objet d'un protocole de vérification, présenté au chapitre 3.5.

L'agrégation des 307 vignettes phénotypiques issues de notre cohorte permet d'établir une base de données structurée contenant plus de 350 phénotypes distincts, encodés selon les descripteurs de l'*Human Phenotype Ontology* (HPO). Cette structuration

rend possible une analyse quantitative de la fréquence d'apparition des symptômes. La figure 3.9 présente les 50 symptômes les plus fréquemment observés dans l'échantillon.

<b>Étiquette phénotypique de la patiente (symptômes codés en HPO)</b>
<p>Severe fatigue (HPO :0012378) [Fatigue extrême, accablante, incapacité à effectuer des tâches quotidiennes] ;</p> <p>Non-restorative sleep (HPO :0012459) [Sensation de lourdeur au réveil, non restaurateur] ;</p> <p>Reduced multitasking ability (HPO :0012442) [Incapacité à être multitâche comme avant] ;</p> <p>Impaired attention (HPO :0000739) [Difficultés de concentration et d'attention] ;</p> <p>Memory impairment (HPO :0002354) [Pertes de mémoire, oubli fréquents] ;</p> <p>Reduced ability to follow conversations (HPO :0001338) [Incapacité à suivre une conversation ou un film] ;</p> <p>Word-finding difficulties (HPO :0002451) [Difficultés à trouver les mots] ;</p> <p>Sleep disturbance (HPO :0031046) [Difficultés à dormir malgré une fatigue intense] ;</p> <p>Restless legs (HPO :0002375) [Agitation nocturne, mouvements fréquents des jambes] ;</p> <p>Dysregulated thermoregulation during sleep (HPO :0032228) [Sensations de chaud et froid alternées, sans prise de température] ;</p> <p>Reduced appetite (HPO :0004396) [Perte d'appétit, diminution de l'envie de manger] ;</p> <p>Weight loss (HPO :0001824) [Perte de poids apparente] ;</p> <p>Paresthesia of the hands (HPO :0003401) [Picotements et fourmillements dans les mains] ;</p> <p>Muscle cramps (HPO :0003394) [Crampes musculaires fréquentes, notamment dans les mains, bras et mâchoire] ;</p> <p>Orthostatic dizziness (HPO :0002321) [Vertiges en position debout, souvent liés aux changements de posture] ;</p> <p>Reduced sense of smell (HPO :0002103) [Réduction occasionnelle de l'odorat] ;</p> <p>Reduced sense of taste (HPO :0002165) [Réduction occasionnelle du goût] ;</p> <p>Tinnitus (HPO :0000360) [Acouphènes fréquents] ;</p> <p>Dyspnea (HPO :0002090) [Essoufflement même en l'absence d'effort significatif] ;</p> <p>Decreased physical activity tolerance (HPO :0004322) [Incapacité à pratiquer des activités physiques] ;</p> <p>Palpitations (HPO :0001627) [Palpitations occasionnelles associées aux vertiges] ;</p> <p>Decreased sexual activity (HPO :0002984) [Diminution de la spontanéité dans la sexualité due à la fatigue]</p>

TABLE 3.4 – Symptômes de Long COVID identifiés et encodés selon l'Human Phenotype Ontology (HPO). Terme HPO ; code HPO ; verbatim. Phenotypes relevés chez la patiente de la table 3.3. M.Jamouille, consultations, 2024

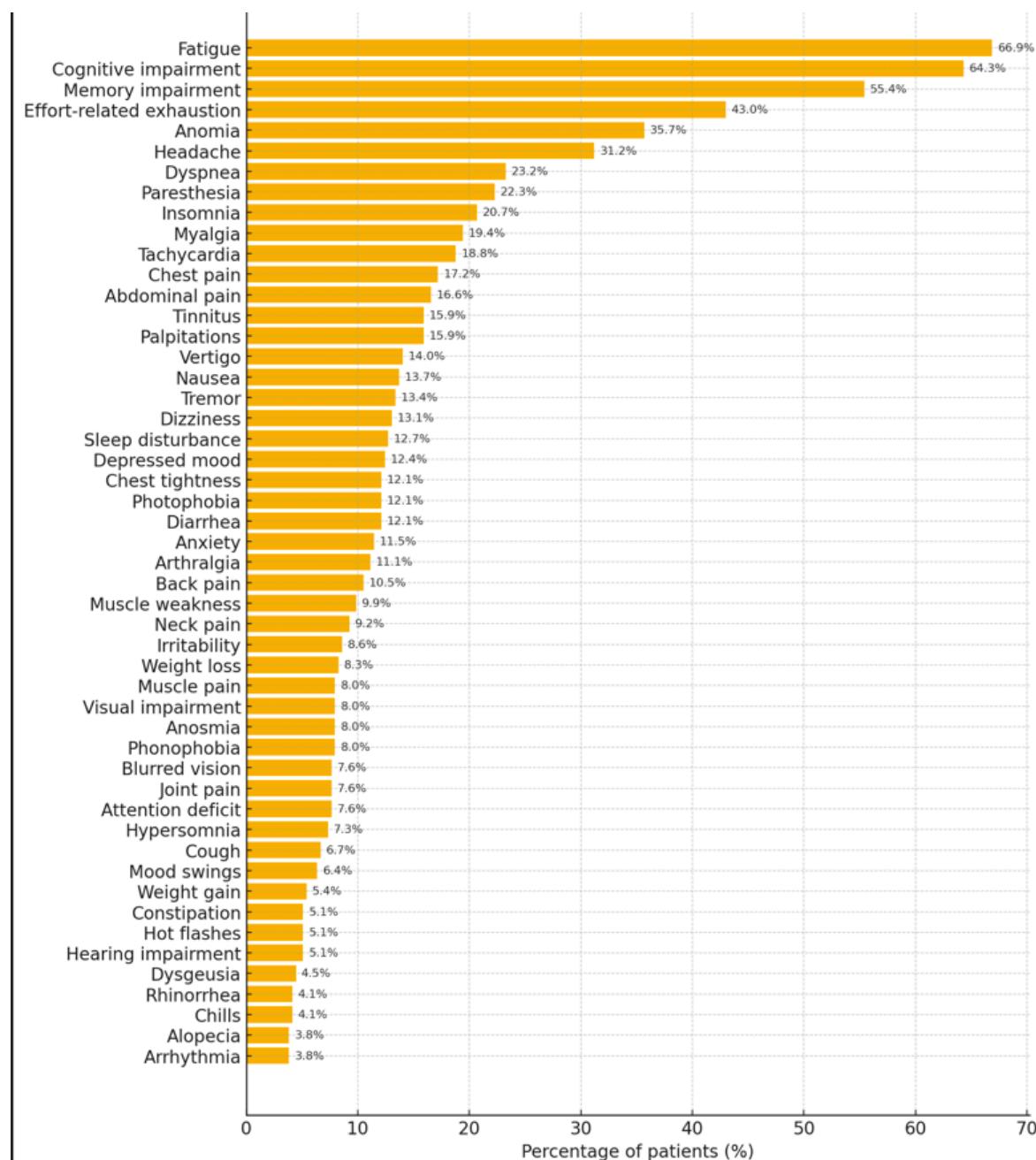
L'analyse de ces données montre que le tableau clinique du COVID long est dominé par les troubles mnésiques. Les symptômes suivants les plus fréquemment rapportés incluent les céphalées, l'anomie aphasique — terme standard désignant la difficulté à retrouver ses mots —, les troubles de la concentration, ainsi que la dyspnée. Il convient de souligner que cette hiérarchie symptomatique est, en partie, dépendante de l'interprétation de l'observateur. L'ensemble des 307 vignettes ont en effet été construites par un même intervenant, fort de quatre années d'expérience dans l'accompagnement et la documentation clinique de patients atteints de COVID long.

La distribution générale des symptômes ainsi observés correspond globalement aux tendances rapportées dans la littérature épidémiologique existante sur le COVID long [96]. Toutefois, le profil symptomatique qui en résulte ne se superpose à aucune autre entité nosologique connue. De ce fait, l'organisation des symptômes encodés selon l'ontologie HPO peut être envisagée comme un véritable **biomarqueur terminologique**, traduisant la spécificité clinique de ce syndrome encore mal défini.

### 3.3.3 Distribution des symptômes de Long COVID

L'analyse sémantique des entretiens et des dossiers médicaux, réalisée selon la méthode décrite, a permis d'identifier à ce jour des ensembles de symptômes chez 307 patients. La figure 2.7 illustre ce processus de codage, tandis que la figure 3.9 présente la distribution des **50 symptômes principaux** rapportés par la cohorte. Il convient de noter que ces symptômes ne sont pas regroupés par systèmes organiques, mais suivent directement le verbatim des patients, reflétant ainsi de manière plus fidèle leur expérience vécue.

FIGURE 3.9 – Distribution des 50 principaux symptômes exprimés en termes HPO parmi 307 patients consultés en médecine générale en Belgique au 1<sup>er</sup> juillet 2025 (Marc Jamoule. Consultations, 2021–2025.).



La distribution observée est cliniquement significative. L’association récurrente de fatigue, de troubles cognitifs (incluant les troubles mnésiques), d’épuisement à l’effort, d’anomie (perte de mots), de céphalées, de dyspnée et de paresthésies ne correspond à aucun tableau pathologique classique connu. Ce regroupement symptomatique s’inscrit toutefois de manière cohérente dans les descriptions cliniques du *syndrome post-COVID*. Même pour un clinicien expérimenté, l’atteinte multisystémique ainsi mise en évidence peut se révéler déroutante, d’autant que chaque patient présente une configuration symptomatique spécifique. Certains n’expriment que quelques manifestations du COVID long, ce qui contribue à la complexité du diagnostic.

Un constat majeur ressort des entretiens : la grande majorité des patients rapportent une détérioration nette de leur état de santé après l’épisode aigu de COVID-19. La distinction entre un « avant » et un « après » infection est un thème récurrent, les patients exprimant fréquemment le sentiment de ne jamais avoir retrouvé leur état de santé initial. Cet élément subjectif, absent des tableaux statistiques, constitue néanmoins une donnée fondamentale des récits cliniques.

Enfin, il apparaît que l’infection aiguë touche aussi bien des personnes auparavant en excellente santé que des patients porteurs de multiples comorbidités. Chez ces derniers, la différenciation entre les effets liés à la morbidité préexistante et ceux attribuables au COVID long s’avère particulièrement délicate. Cette difficulté est particulièrement marquée chez les patients présentant déjà une maladie auto-immune, telle que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde, ou encore une affection chronique comme le diabète ou certains troubles urologiques (par exemple la rétention urinaire). Les manifestations de ces pathologies peuvent en effet se superposer à celles du COVID long, rendant l’attribution étiologique des symptômes plus complexe.

en langage clair

## Comprendre le COVID long : une enquête clinique en médecine générale

Au fil des consultations, des médecins de famille ont commencé à observer, chez certains patients qu'ils suivaient de longue date, des changements profonds et durables dans leur état de santé, sans explication claire.

Ces personnes, souvent en bonne santé auparavant, se plaignaient de fatigue intense, de troubles cognitifs, de douleurs diffuses ou encore de difficultés respiratoires, bien après une infection à la COVID-19.

Face à cette situation nouvelle et déroutante, les soignants ont dû adopter une autre manière de penser : écouter attentivement les récits des patients, noter tous les symptômes et chercher des liens dans la littérature scientifique.

C'est ainsi qu'un nouveau tableau clinique, aujourd'hui connu sous le nom de **COVID long**, a commencé à émerger. En 2021, des chercheurs ont utilisé une base de données appelée **Human Phenotype Ontology (HPO)**, qui permet de classer les symptômes de manière précise et standardisée.

Ils ont ainsi pu organiser les nombreux symptômes décrits dans les études (plus de 200 !) et constater que cette maladie peut toucher tous les systèmes du corps — *physique, neurologique, psychologique* — avec des impacts importants sur la vie quotidienne.

Pour aller plus loin, les chercheurs ont aussi fait appel à des outils d'intelligence artificielle (comme **ChatGPT-4o**) capables d'analyser automatiquement les récits des patients et de repérer les symptômes dans leurs messages ou leurs comptes rendus médicaux.

Cela permet de mieux comprendre les schémas communs, de suivre leur évolution dans le temps, et d'adapter les soins en conséquence.

Dans cette approche, le patient devient un véritable partenaire : c'est son vécu, son expérience et sa manière de raconter les choses qui ouvrent la voie à une meilleure connaissance de cette maladie encore mal comprise.

Le rôle du médecin de famille est alors de **documenter, écouter et créer du lien** entre ces récits personnels et les données scientifiques.

## **3.4 Traiter les symptômes et accompagner les patients**

### **3.4.1 La relation thérapeutique : socle fondamental du soin en contexte de COVID long**

Traiter un patient commence par la rencontre. L'écoute attentive, dans une atmosphère d'empathie active, constitue le fondement de toute démarche médicale digne de ce nom. Dans le cas du COVID long, où les repères diagnostiques et thérapeutiques sont souvent incertains, nommer la maladie et reconnaître l'expérience vécue représentent déjà un acte thérapeutique majeur. Cette reconnaissance permet de valider la souffrance, de rompre l'isolement et d'initier un processus de réparation.

La deuxième étape est celle de la construction d'un partenariat de confiance, nourri par le partage honnête des incertitudes et par l'engagement réciproque dans la recherche de pistes de soins. Le médecin devient alors compagnon de route, guide attentif plus que prescripteur, dans une relation soignante qui fait appel à l'intelligence collective, à l'adaptation continue et au respect mutuel.

Enfin, dans un contexte où les conséquences du COVID long sont souvent socialement et économiquement dévastatrices, il est nécessaire d'élargir la démarche thérapeutique au champ de la défense sociale des patients. Aider ces derniers à faire reconnaître leur maladie par les organismes d'assurance, à accéder à leurs droits et à être protégés face à l'incertitude administrative constitue une composante à part entière de l'accompagnement thérapeutique.

Des relais sociaux peuvent être mobilisés pour soutenir cette approche globale. En Wallonie, l'ASBL Le Ressort, soutenue par l'Agence Wallonne pour une Vie de Qualité (AViQ), joue un rôle central dans l'accompagnement des personnes atteintes de lésions cérébrales, y compris les patients atteints de COVID long présentant des troubles cognitifs persistants. Leur action est essentielle pour renforcer la résilience des personnes touchées et favoriser leur maintien dans la vie sociale, familiale et professionnelle. Ainsi, soigner ne se réduit pas à prescrire : c'est aussi reconnaître, soutenir, défendre et relier.

### **3.4.2 Des soins symptomatiques multiples dans un paysage thérapeutique désorganisé**

Même en l'absence de traitement étiologique validé pour le COVID long, l'accompagnement des patients repose sur une combinaison de mesures pharmacologiques et non pharmacologiques, adaptées à la complexité et à la variabilité des symptômes. Cette approche intégrée vise à soulager la souffrance, soutenir la résilience et restaurer, autant que possible, les capacités fonctionnelles altérées.

Il ne s'agit pas ici de détailler les nombreuses prescriptions symptomatiques couramment utilisées — antalgiques, traitements antimigraineux, modulateurs de l'humeur ou anxiolytiques — qui sont souvent indispensables pour répondre aux douleurs chroniques, abdominales ou périphériques, aux céphalées invalidantes, à l'anxiété, ou encore à cette tristesse profonde et silencieuse, typique des patients « en deuil d'eux-mêmes ». Ces prescriptions doivent être personnalisées, évaluées dans la durée, et intégrées dans une relation de soin centrée sur l'écoute.

Parmi les mesures non médicamenteuses, certaines approches — telles que l'oxygénothérapie hyperbare, la stimulation transcutanée du nerf vague ou encore les perfusions de kétamine en contexte spécialisé — ont été proposées, chacune avec des indica-

tions spécifiques, souvent hors AMM, et des résultats encore très hétérogènes dans la littérature. En Belgique, l'assureur national a instauré une offre de soins théoriquement accessible aux patients atteints de COVID long, incluant des séances de neuropsychologie, kinésithérapie, diététique et ergothérapie.

Cependant, cette initiative se heurte à de nombreuses limites structurelles : les informations disponibles sur ces prestations sont rarissimes, les noms des prestataires ne sont pas publiquement connus, l'offre est limitée dans le temps et conditionnée à des procédures peu transparentes, le nombre de professionnels formés est largement insuffisant, et aucune coordination nationale ni formation spécifique n'ont été proposées aux soignants de première ligne.

Les professionnels agissent donc le plus souvent isolément, selon leurs moyens et leurs intuitions, sans référentiel partagé ni cadre structurant. À la cinquième année de la pandémie, alors même que la recherche internationale progresse, notamment en neuropsychologie [97] et en réhabilitation fonctionnelle [98], les acteurs belges restent privés de toute ligne directrice nationale. Cette absence de vision coordonnée, à la fois pour les soignants et pour les patients, rend la situation extrêmement préoccupante.

### 3.4.3 La nécessité d'une information fiable dans un contexte d'incertitude thérapeutique

Le désarroi des patients atteints de COVID long est immense. Face à la chronicité des symptômes, à l'absence de prise en charge standardisée et au manque de réponses claires, nombreux sont ceux qui se tournent vers les réseaux sociaux à la recherche d'expériences similaires, de témoignages ou de solutions alternatives. Cette consultation constante d'informations en ligne reflète une quête de compréhension et de soulagement, mais expose également les patients à une multitude de propositions thérapeutiques non validées, souvent inefficaces, parfois potentiellement dangereuses. Dans ce contexte,

LC-50 (therapeuti...)		
02	Heparine	Piracetam
Acetylcystéine	ivabradine	Serotonin
Amantadine	IVIG	Sipabivart
Anticytokines	Ketamine	Sirolimus
Arginine	mélatonine	Sulodexide
Aspirin	Mesalazine	Truvada PrEP
BFHX	Metformine	
Bupivacaïne	methylphenidate	
Echinacea	monoclonal an...	
endothelin rec...	NAD	
Ensitrelvir	Naltrexone	
guanfacine	Paxlovid	
	Pentoxifylline	

FIGURE 3.10 – Revue bibliographique classée de substances et protocoles thérapeutiques explorés dans le Long COVID le plus souvent à la demande des patients Bibliothèque ouverte Long COVID sur Zotero

il est important de protéger les patients en leur fournissant une information fiable,

compréhensible et actualisée, fondée sur des données vérifiées. Cela implique non seulement de corriger les idées reçues ou les discours non fondés, mais aussi de proposer des conduites sûres, c'est-à-dire des orientations thérapeutiques prudentes, transparentes et proportionnées à la connaissance scientifique du moment.

Un tel accompagnement suppose un travail de recherche conséquent : revue critique de la littérature, veille scientifique, consultation d'experts et croisement des sources. Sur la figure 3.10, sont présentés quelques exemples de substances ou protocoles ayant fait l'objet d'une recherche bibliographique approfondie, menée dans le but d'éclairer les choix thérapeutiques, de mieux informer les patients et d'ancrer les décisions cliniques dans des données scientifiquement contrôlées.

### 3.4.4 Sipavibart : une approche innovante dans le cadre du COVID long, à usage ciblé

Le *Sipavibart* est un anticorps monoclonal humain recombinant (IgG1) ciblant le domaine de liaison de la protéine Spike du SARS-CoV-2. En bloquant l'interaction avec le récepteur ACE2, il permet une immunisation passive transitoire qui peut être bénéfique tant en prévention qu'en contexte de persistance virale. Son mécanisme, proche d'une vaccination passive, diffère cependant par l'absence de stimulation durable de la réponse immunitaire [99].

Dans le cadre d'un protocole compassionnel coordonné par le Dr Gilles Force, infectiologue à l'hôpital franco-britannique de Paris, trois patientes françaises de notre cohorte, atteintes de COVID long sévère avec réinfections répétées ont reçu une injection de Sipavibart. Cette démarche a donné lieu à un suivi rigoureux, fondé à la fois sur des auto-évaluations quotidiennes des symptômes (via des tableaux de type "heatmap" renseignés par les patientes) et sur un protocole d'analyse transcriptomique (réalisé par le Pr Johan van Weyenbergh), avec prélèvements pré- et post-injection (temps 0 et à trois mois).

Les résultats cliniques observés sont très encourageants : après une phase transitoire d'aggravation symptomatique (durant environ 3 à 4 semaines), les trois patientes ont connu une amélioration nette et prolongée, marquée notamment par la disparition des "crashes" post-effort, symptômes particulièrement invalidants du COVID long. Les effets positifs semblent stabilisés à trois mois, sans rechutes majeures, ce qui constitue un tournant après plusieurs années d'évolution chronique invalidante. Les patientes impliquées considèrent cette intervention comme une expérience thérapeutique prometteuse.

Toutefois, plusieurs limites importantes doivent être prises en compte. L'efficacité du *Sipavibart* dépend fortement du variant en circulation. Alors qu'il reste actif contre certaines souches (comme JN.1.1), il perd sa capacité neutralisante face à des variants récents tels que KP.1.1, LB.1 ou KP3.3. Une utilisation massive pourrait favoriser une pression sélective sur le virus et accélérer l'émergence de mutations résistantes, comme cela a été observé avec d'autres anticorps monoclonaux. L'analyse critique d'un essai clinique publié en 2025 dans *The Lancet Infectious Diseases* (SUPERNOVA, conduit chez des patients immunodéprimés) a montré que l'apparition rapide de la mutation Phe456Leu avait rendu le Sipavibart inefficace dans plus de 90 % des cas étudiés, avant même sa mise à disposition large [100, 101].

En somme, l'expérience menée auprès de ces trois patientes ouvre des perspectives importantes pour la prise en charge personnalisée du COVID long, mais appelle à la

MGA054	TEST	20/12/2024	21/12/2024	22/12/2024	23/12/2024	24/12/2024	25/12/2024	29/03/2025	30/03/2025	31/03/2025	01/04/2025
	Jour	8	9	10	11	12	13	107	108	109	110
Malaise post-effort	4	3	1	1	4	6	2	0	0	1	1
Fatigue	4	4	2	2	5	6	3	1	0	1	1
Essoufflement	4	3	3	2	3	3	3	0	0	0	0
Nausées	2	1	0	1	0	5	1	0	0	0	0
Douleur nuque	3	2	5	5	5	4	3	1	1	0	0
Difficultés à rester debout	3	3	1	1	1	2	3	0	0	0	0
Tachycardie / Arrhythmie	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Dyspnée / Hyperventilation	4	5	5	4	4	4	5	0	0	0	0
Insomnie	5	6	5	0	1	3	3	0	0	0	1
Brouillard cérébral	2	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0
Maux de tête	4	3	1	2	0	0	2	0	0	0	0
Problèmes de mémoire	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Problèmes de langage	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Secheresse oculaire	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1
Acouphènes	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Total symptoms	42	38	30	21	27	37	28	5	4	6	7
Degré d'activité physique	2	3	5	5	6	5	5	5	4	5	6

FIGURE 3.11 – Essai clinique de Sipavibart. La patiente liste ses symptômes, leur donne une cote de 0 (absent-vert) à 6 (très sévère-rouge). Injection de Sipavibart en décembre 2024 (Dr Gilles Force, Hôpital Franco-Britannique, Paris). La patiente donne chaque jour une cote à ses symptômes. (Google Sheet partagé avec son généraliste qui suit le cas sur son smartphone.) En avril, on voit une amélioration remarquable mais l'effort reste impossible (cote 6). Des prélèvements sanguins pour analyse transcriptomique sont effectués avant et au troisième mois du traitement.

prudence dans la généralisation du recours au Sipavibart, compte tenu de l'évolution rapide des variants du SARS-CoV-2 et de l'équilibre délicat entre bénéfice individuel et risque collectif.

### 3.4.5 Paxlovid ; recours encadré à un antiviral chez des patients atteints de COVID long

Dans la continuité de la méthode de suivi collaboratif par heatmap symptomatique décrite précédemment, et en réponse à une demande très pressante de certains patients, un protocole exploratoire a été mis en œuvre en 2023 concernant l'usage du Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) chez des personnes atteintes de COVID long. L'objectif était de tester l'hypothèse d'une persistance virale active chez ces patients, en observant l'effet d'un traitement antiviral sur la symptomatologie chronique.

Au total, 17 patients sélectionnés ont reçu du Paxlovid pendant une durée prolongée de 15 jours, avec un suivi clinique rigoureux comprenant : une évaluation quotidienne des symptômes via heatmap personnalisée sur Google Sheets, un journal de bord parallèle, et des analyses transcriptomiques avant et après traitement, réalisées en collaboration avec le laboratoire de Johan van Weyenbergh (KUL Leuven).

Chez quatre d'entre eux, une amélioration aussi spectaculaire qu'inattendue a été observée dans la semaine suivant la prise, avec une diminution rapide et marquée des symptômes. Cependant, cette amélioration fut de courte durée : au bout de trois semaines, la symptomatologie est réapparue de manière quasi identique, ce qui suggère une possible réactivation virale après interruption du traitement, ou une inefficacité sur les réservoirs persistants. Les patients qui ont expérimenté cet état de grâce s'en rappelle encore deux ans plus tard.

Cette variabilité de réponse, combinée au coût élevé du traitement et à son absence de prévisibilité thérapeutique, a conduit à ne pas reconduire l'expérience à plus large échelle. Une seule patiente a interrompu la cure prématurément en raison d'une

MGA_124 (adapter les dates) (retour au journalier)		TEST ce jour 19/01/2024	1/2/2024	2/2/2024	3/2/2024
Jour			13	14	15
Fatigue extrême	4	6	5	5	
Fatigue oculaire	0	0	0	0	
Rhinorhée	5	0	0	0	
Mal de gorge	5	0	0	0	
Toux	4	0	0	0	
Insomnie	6	6	6	6	
Sensation vertigineuse	3	2	2	3	
Acouphène	1	2	1	2	
Inappétence	4	1	1	2	
Diarhée	0	0	0	0	
total symptômes	32	11	10	13	

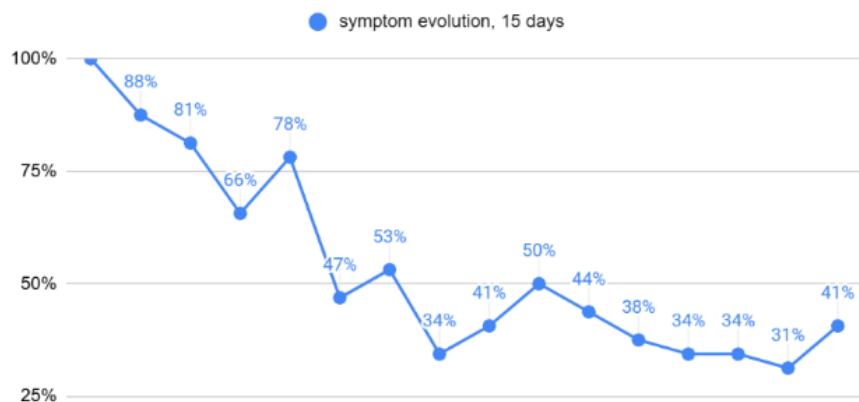


FIGURE 3.12 – Un des 4 résultats positifs sur 17. L'évaluation quotidienne est réalisée par la patiente elle-même, qui attribue une cote de 0 (symptôme absent – vert) à 6 (symptôme très sévère – rouge) à chaque symptôme listé. Le traitement par Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) a débuté à la mi-janvier 2024. Au 3 février, date de fin de la prise biquotidienne pendant 15 jours, on observe une diminution nette de l'intensité globale des symptômes, avec toutefois une persistance de la fatigue et des troubles du sommeil. Dans les semaines suivantes, l'effet bénéfique s'est estompé, avec une recrudescence progressive de la symptomatologie. (Heatmap for LC symptoms, © mj & el).

intolérance digestive, sans effet indésirable grave reporté chez les autres participants.

Malgré son échec clinique partiel, cette initiative a permis un progrès notable sur le plan de la recherche fondamentale : les échantillons biologiques recueillis avant et après traitement ont été conservés en biobanque à la KU Leuven et servent déjà de base à des travaux de biologie moléculaire. Ils contribuent notamment à éclairer les mécanismes de persistance du SARS-CoV-2 et les signatures immunitaires associées.

## 3.5 Épidémiologie et biostatistique

Par Pamela Mfoutch, MD, MSP, doctorante en biostatistique UGent , Olivier Laignies informaticien et terminologiste et Marc Jamouille MD, PhD, médecin de famille (CAMG-UCL & HEC-ULg)

## 3.6 Rôle de l'immunité innée et adaptative dans les pathologies inflammatoires virales et post-virales : vers une médecine de précision

par Johan Van Weyenbergh, chercheur senior en immunologie virale, spécialisé dans l'étude des interactions hôte-pathogène, des réponses inflammatoires et de la transcriptomique appliquée aux maladies infectieuses. (KU Leuven – Rega Institute for Medical Research, Laboratory of Clinical and Epidemiological Virology, Department of Microbiology, Immunology and Transplantation)

Alors que la biologie cellulaire classique a permis de nombreuses avancées dans la compréhension des mécanismes fondamentaux du vivant, elle montre certaines limites lorsqu'il s'agit de caractériser l'agression complexe exercée par le SARS-CoV-2. En effet, les mécanismes pathogéniques associés à ce virus nécessitent une approche intégrative mobilisant des disciplines complémentaires telles que la transcriptomique, la génétique, l'immunologie systémique, ainsi que la bioinformatique.

Afin d'illustrer la complexité et l'étendue des connaissances émergentes dans ce domaine, un schéma est proposé à la Figure 3.13, mettant en relation trois des disciplines mobilisées dans l'étude du SARS-CoV-2 et de ses effets à court et long terme. Le texte illustre aussi la complexité de la biologie moléculaire. Afin qu'un lecteur non expérimenté puisse saisir cette complexité, la Figure 3.13 liste également les acronymes utilisés.

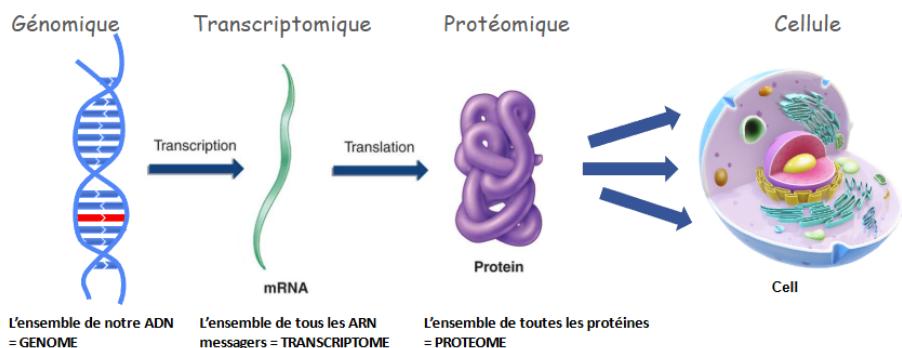


FIGURE 3.13 – La biologie moléculaire, par la génomique, la transcriptomique et la protéomique, permet d'explorer la réponse globale d'un organisme à une agression.

Les récentes avancées en biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre les mécanismes immunitaires sous-jacents aux infections virales complexes, telles que celles induites par le virus HTLV-1, les co-infections virales-fongiques chez les patients COVID-19 ou grippés, ainsi que les syndromes post-viraux prolongés tels que le COVID long. Cette revue s'appuie sur quatre études récentes pour illustrer l'intégration des données transcriptomiques, génétiques et immunologiques dans le décryptage de la pathogenèse et dans l'identification de biomarqueurs et de cibles thérapeutiques.

Dans une étude menée par Assone *et al.* (2022), les auteurs ont analysé des biomarqueurs inflammatoires chez des patients atteints de myélopathie associée au HTLV-1 (HAM/TSP) [102]. Ils identifient *IL-17A* et *IFN-γ* comme marqueurs de la neuroinflammation active, tandis que *GlycA* et *TNF* apparaissent comme prédicteurs de la réponse aux corticostéroïdes. Le recours à des algorithmes d'apprentissage machine a permis de classer les patients avec une précision de 90,7 %, ouvrant la voie à une approche de médecine de précision dans cette pathologie chronique.

En parallèle, l'étude de Feys *et al.* (2022) a exploré les mécanismes de l'immunité innée dans les co-infections pulmonaires virales-fongiques (IAPA et CAPA) [103]. Une altération des fonctions phagocytaires, notamment une diminution des neutrophiles et une répression du signal *IFN-γ*, a été observée chez les patients avec aspergillose invasive. L'analyse transcriptomique spatiale a mis en évidence une rupture de la barrière épithéliale et un affaiblissement de la réponse antifongique locale, suggérant que l'*IFN-γ* exogène pourrait constituer une thérapie adjuvante prometteuse.

Dans un contexte post-infectieux, Menezes *et al.* (2024) ont mis en évidence la persistance de l'ARN du SARS-CoV-2 dans le sang de patients atteints de COVID long [86]. L'analyse transcriptomique a révélé des signatures inflammatoires persistantes et identifié des biomarqueurs candidats permettant de différencier les états post-aigus. Ces résultats suggèrent un état inflammatoire résiduel pouvant contribuer à la symptomatologie prolongée.

Enfin, l'étude génétique dirigée par Schuermans *et al.* (2024) apporte une preuve directe du lien entre prédisposition génétique au thromboembolisme et risque accru de développer un COVID long [104] . L'identification du récepteur PAR-1 comme médiateur potentiel renforce l'hypothèse d'une implication de la coagulation et de l'endothélium dans la pathogenèse du COVID long.

Ces travaux convergent vers une meilleure compréhension des interactions entre immunité innée, inflammation chronique et génétique. L'utilisation conjointe de la transcriptomique, de la génétique de population et de l'apprentissage automatique permet une médecine de précision, adaptée aux spécificités de chaque patient.

<b>Acronyme</b>	<b>Signification</b>
CAPA	COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis
CIBERSORTx	Cell-type Identification By Estimating Relative Subsets Of RNA Transcripts
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
FC GR1A	Fc Gamma Receptor Ia
GlycA	Glycoprotein Acetylation
HAM/TSP	HTLV-1-Associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis
HTLV-1	Human T-cell Leukemia Virus Type 1
IFN- $\gamma$	Interféron Gamma
IL	Interleukine (ex : IL-2, IL-6, IL-10, IL-17A)
IAPA	Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis
nCounter	Plateforme NanoString de mesure de l'expression génique
NMR	Résonance Magnétique Nucléaire
PAR-1	Protease-Activated Receptor 1
PBMC	Cellules Mononucléées du Sang Périphérique
PL HTLV-1	Personnes Vivant avec le HTLV-1
RNA	Acide ribonucléique
RNAScope	Technologie d'hybridation in situ de l'ARN
SARS-CoV-2	Virus du syndrome respiratoire aigu sévère de type 2
STAT1	Transducteur de signal et activateur de la transcription 1
TNF- $\alpha$	Facteur de Nécrose Tumorale Alpha

en langage clair

### Comprendre les effets du SARS-CoV-2 grâce à la biologie moléculaire

La biologie classique a beaucoup aidé à comprendre comment fonctionne le corps humain. Mais avec un virus aussi complexe que le SARS-CoV-2, cela ne suffit plus. Il faut aujourd’hui combiner plusieurs domaines : la génétique, l’étude des gènes activés dans les cellules (transcriptomique), le fonctionnement du système immunitaire, et l’analyse informatique de grandes quantités de données.

Des chercheurs utilisent ces techniques pour mieux comprendre pourquoi certaines personnes développent des formes graves du COVID, ou des symptômes qui durent longtemps après l’infection (le COVID long).

- Chez des personnes infectées par d’autres virus comme le HTLV-1, certains marqueurs dans le sang permettent de savoir qui répondra bien aux traitements.
- Chez des patients atteints de COVID-19 et d’infections pulmonaires à champignons, le système immunitaire est affaibli, et une molécule (IFN- $\gamma$ ) pourrait les aider à mieux se défendre.
- Chez des patients atteints de COVID long, des éléments du virus sont encore présents dans le sang longtemps après la maladie, ce qui pourrait expliquer les symptômes persistants.
- Des gènes liés à la coagulation du sang pourraient aussi jouer un rôle dans le développement du COVID long.

Ces recherches permettent de mieux comprendre ce qui se passe dans le corps et d’adapter les traitements à chaque patient. Cela s’appelle la *médecine de précision*.

### 3.7 Protéomique et exploration multi-omique du COVID long : une stratégie intégrée portée par le Réseau Long COVID Belgique

*Bart Van Puyvelde, PhD. Chercheur postdoctoral — Laboratoire de biotechnologie pharmaceutique, Département de pharmacie (Faculté des sciences pharmaceutiques, Université de Gand)*

La protéomique, à l'aide de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), permet la mesure à grande échelle du complément protéique de l'organisme, offrant une lecture en temps réel des processus biologiques impliqués dans le COVID long [105]. Contrairement à la génomique ou à la transcriptomique, la protéomique cible directement les molécules fonctionnelles, notamment celles impliquées dans l'inflammation, l'immunité et la coagulation.

Parmi les voies biologiques identifiées, le système du complément apparaît comme anormalement activé chez les patients atteints de COVID long. Une élévation des complexes solubles *C5bC6* et une diminution des complexes membranaires contenant *C7* indiquent une augmentation de l'activité du complexe d'attaque membranaire (MAC), susceptible d'induire des lésions cellulaires et tissulaires. Ces altérations s'accompagnent de marqueurs thrombo-inflammatoires, de signes de dysfonction endothéliale et d'indices de réactivation virale [106].

Les profils protéiques et immunitaires mesurés durant la phase aiguë de l'infection se sont également révélés prédictifs de l'apparition ultérieure du COVID long, soulignant leur intérêt diagnostique et pronostique [107]. Néanmoins, les études actuelles restent limitées par la taille restreinte des cohortes, l'absence de suivis longitudinaux, et une approche mono-omique qui ne reflète pas la complexité du COVID long, maladie systémique aux multiples facettes [108].

Le Réseau Long COVID Belgique s'emploie à dépasser ces limites en combinant une analyse multi-omique intégrée (protéomique, transcriptomique, métabolomique, immunophénotypage) à une collecte approfondie de données cliniques, incluant des questionnaires standardisés, des évaluations cognitives et des suivis réguliers. Cette approche permet une compréhension systémique du COVID long.

Dans ce cadre, nous avons mis en place une stratégie protéomique duale :

- **Approche ciblée** : elle vise à détecter des protéines virales résiduelles dans le plasma, grâce à des réactifs immuno-affins hautement spécifiques. Ce test, initialement développé pour le dépistage du SARS-CoV-2 dans des échantillons nasopharyngés, est en cours d'adaptation pour explorer une éventuelle persistance virale chez les patients atteints de COVID long [109].. Certaines analyses ont déjà révélé la présence circulante de la protéine nucléocapside, fournissant une preuve moléculaire directe de persistance antigénique virale. Ces résultats corroborent une étude transcriptomique antérieure du consortium, qui identifie également la présence de protéines virales circulantes (spike ou nucléocapside), renforçant l'hypothèse de réservoirs viraux persistants contribuant à l'activation immunitaire chronique [86].
- **Approche non ciblée** : une analyse exploratoire de la protéomique plasmatique est utilisée afin de profiler de manière non biaisée les réponses de l'hôte et de découvrir de nouvelles voies physiopathologiques associées aux symptômes

persistants [110]. Des jeux de données initiaux ont déjà été collectés et fournissent des informations précieuses. Au fur et à mesure de l’élargissement de la cohorte et de l’accumulation des données de suivi, notre compréhension des fondements moléculaires du COVID long s’enrichit considérablement.

Pour interpréter et contextualiser ces données complexes, la contribution du groupe pluridisciplinaire du consortium sera essentielle. Cliniciens, immunologistes, neurologues, virologues et *data scientists* uniront leurs expertises pour traduire les découvertes moléculaires en avancées concrètes pour la prise en charge et le traitement des patients.

en langage clair

### **COVID long : quand l’analyse des protéines éclaire la maladie**

Pour mieux comprendre le COVID long, des chercheurs belges utilisent une technologie appelée protéomique, qui permet d’analyser les protéines présentes dans le sang. Ces protéines sont les témoins directs de ce qui se passe dans notre corps : inflammation, défense immunitaire, coagulation

Grâce à ces analyses très précises, les scientifiques ont découvert des signes d’activation anormale du système immunitaire, et même, chez certains patients, la présence persistante de protéines du virus, comme la protéine nucléocapside, plusieurs mois après l’infection. Cela pourrait expliquer pourquoi les symptômes durent chez certaines personnes.

Cette approche innovante, menée par le consortium Long COVID Belgium, est combinée à un suivi clinique approfondi. Elle pourrait ouvrir la voie à un meilleur diagnostic du COVID long, et à terme, à des traitements plus ciblés.

### 3.8 Neurobiologie : Implication des IgG dans les symptômes neurologiques du COVID-long

Charles Nicaise, Professeur d’Histologie et de Neurosciences, Université de Namur  
Équipe LNR, URPhyM, NARILIS, Université de Namur

**Chercheurs principaux :**

Charles Nicaise (PI), Margaux Mignolet (doctorante FRIA)

**Collaborations :**

Pierre Bulpa (Soins intensifs, CHU UCL Namur),  
Catherine Deroux (Neurologie, CHU UCL Namur),  
Nicolas Gillet (Université de Namur),  
Johan Van Weyenbergh (KU Leuven),  
Marc Jamouille (médecin généraliste, HEC-ULg & CAMG-UCL)

**Résumé :** Résultats préliminaires et pistes de recherche sur l’implication des immunoglobulines de type G (IgG) dans les troubles neurologiques persistants observés chez les patients atteints de COVID-long.

#### Implication des IgG dans les symptômes neurologiques du COVID-long

Sur base de la définition consensuelle et actualisée de l’Organisation mondiale de la santé (OMS), nous recrutons des patients atteints de COVID-long présentant au minimum deux séquelles neurologiques parmi les suivantes : troubles cognitifs, douleurs musculaires ou articulaires, fatigue, anxiété ou dépression.

Dans le cadre de nos recherches sur l’étiopathogénie du COVID-long, nos résultats

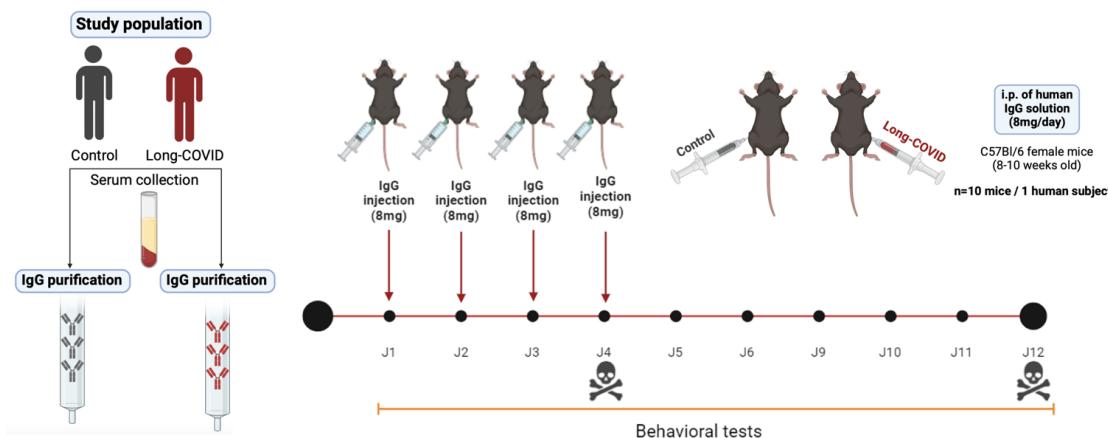


FIGURE 3.14 – Schéma expérimental. Les IgG sont purifiées et isolées à partir du sérum de patients atteints de neuro-COVID long ou d’individus sains appariés pour l’âge et le sexe. Ces IgG (8 mg) sont injectées par voie intrapéritonéale à des souris femelles C57Bl/6J âgées de 8 semaines. Durant les deux semaines suivant les injections, des tests comportementaux sont réalisés afin d’évaluer les fonctions cognitives et la douleur chez les souris.  $N = 10$  souris/patient.

suggèrent que la symptomatologie douloureuse expérimentée par les patients est, au moins en partie, médiée par des auto-anticorps circulants. Ceci a été démontré par le transfert passif des immunoglobulines G (IgG) de patients ( $n = 10$ ) à des souris de laboratoire. Ces résultats se fondent sur l’apparition de réponses anormales aux stimuli mécaniques (allodynie tactile) et thermiques (hyperalgésie thermique) chez les animaux. Ces réponses se normalisent après destruction enzymatique préalable des IgG ou après

injection de sérum déplété en IgG.

En revanche, nous n'avons pas mis en évidence d'effets cognitifs liés au transfert d'IgG pathogéniques dans ce modèle animal. Bien que des auto-anticorps aient été identifiés dans les formes sévères de COVID aigu ou dans les cohortes COVID-long [111, 112], leur persistance, leur fonctionnalité dans le temps, et leur potentiel pathogénique envers les cellules ou structures du système nerveux central ou périphérique restent à déterminer. Notre démonstration d'un effet douloureux médié par des IgG est soutenue par des résultats convergents d'équipes indépendantes aux États-Unis et aux Pays-Bas [113, 114].

Nous travaillons actuellement à identifier, tant dans notre modèle animal de COVID-long que sur des prélèvements humains post-mortem, les sites de fixation des IgG pathogéniques, ainsi que les épitopes potentiellement reconnus. En parallèle, nous explorons des traces de séquelles dans le système nerveux des animaux, en recherchant des marqueurs de neuroinflammation ou d'activation gliale.

Dans ce protocole expérimental, des immunoglobulines G (IgG) humaines sont purifiées à partir du sérum de patients atteints de neuro-COVID long ainsi que de témoins sains appariés pour l'âge et le sexe. Ces IgG sont ensuite injectées par voie intrapéritonéale à des souris femelles C57Bl/6J âgées de huit semaines, à raison de 8 mg par jour pendant quatre jours consécutifs. À la suite de ces injections, les animaux sont suivis pendant deux semaines, au cours desquelles des tests comportementaux sont réalisés afin d'évaluer les fonctions cognitives et les réponses liées à la douleur. Chaque lot de souris ( $N = 10$ ) correspond aux IgG d'un donneur humain unique. Ce modèle vise à explorer l'éventuelle implication des IgG humaines dans la physiopathologie du COVID long.

Un second axe de recherche porte sur la mise en évidence de biomarqueurs de séquelles neurologiques dans le sérum de patients atteints de COVID-long, à l'image des travaux de Peluso et al. [115]. Nos résultats préliminaires, obtenus sur plus de 130 patients belges, montrent une élévation des taux de GFAP (glial fibrillary acidic protein), tandis que les taux de Nf-L (neurofilament light chain) et de UCH-L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1) restent comparables à ceux de la population contrôle (données non publiées). Nous visons à corrélérer ces biomarqueurs sériques avec les tableaux cliniques des patients, et à évaluer leur potentiel pronostique.

en langage clair

### Que montrent nos recherches neurobiologiques sur le COVID long ?

- Nous étudions des patients atteints de COVID long qui présentent des symptômes neurologiques comme la fatigue, les douleurs ou les troubles de la mémoire.
- Nos résultats suggèrent que certains anticorps produits par le corps pourraient être en cause. Quand on injecte ces anticorps à des souris, elles développent une sensibilité anormale à la douleur, mais pas de troubles cognitifs.
- Nous cherchons à savoir où ces anticorps agissent dans le système nerveux et s'ils causent de l'inflammation cérébrale.
- Par ailleurs, dans le sang de plus de 130 patients, nous avons détecté un marqueur d'inflammation du cerveau (GFAP), ce qui pourrait aider à mieux comprendre la maladie et à prédire son évolution.

## 3.9 Profilage immunologique : Démêler les formes sévères du COVID long

Par Petter Brodin, Chef du groupe de recherche en immunologie systémique, Imperial College, Royaume-Uni & Karolinska Institutet, Suède. Traduit de l'anglais par Marc Jamouille

### Introduction

La pandémie de COVID-19 a laissé de nombreuses personnes aux prises avec des symptômes persistants bien après la guérison de l'infection initiale, une affection désormais désignée sous le nom de *COVID long*. Alors que les manifestations cliniques varient largement, certaines personnes présentent des formes sévères et invalidantes. Cette étude examine l'hypothèse selon laquelle la persistance virale pourrait être un facteur causal majeur [116].

### Méthodologie

L'étude a été conduite dans le cadre du consortium international *COVID-Human Genetic Effort* (CHGE<sup>1</sup>), avec une cohorte de 121 patients (Belgique,  $n = 31$ ; Suède,  $n = 90$ ), principalement des femmes (87%), avec un âge moyen de 48 ans (14 à 72 ans). Les cas étudiés présentaient des anomalies mesurables comme :

- Dysfonctionnement microvasculaire (IRM cardiaque),
- Dysfonctionnement endothérial (EndoPAT),
- POTS, hyperventilation, anomalies pulmonaires (scanner, DLCO).

Les comparaisons ont été faites avec des individus totalement rétablis d'infections COVID-19 légères [117, 118].

### Résultats principaux

**1. Activité anticorps élevée** Les patients sévèrement atteints présentaient des taux significativement plus élevés d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 que les témoins. Cette persistance suggère une réponse immunitaire prolongée, en faveur d'une activation persistante par des antigènes viraux [119].

**2. Détection de fragments viraux** Des protéines virales (Spike, N) et de l'ARN viral ont été détectés dans le sang de 10–20% des patients. Toutefois, la détection n'était pas systématique, indiquant :

- soit une sensibilité insuffisante des tests,
- soit une présence virale confinée dans des tissus,
- soit une hétérogénéité réelle de la persistance virale.

Ces observations sont soutenues par des études post-mortem [120].

---

1. <https://www.COVIDhge.com/>

**3. Réponse CD8<sup>+</sup> altérée** Les patients présentant des niveaux élevés d'IgG montraient une réponse CD8<sup>+</sup> spécifique au virus réduite. Ces cellules T apparaissaient « contenues » : elles exprimaient moins de molécules cytotoxiques et plus de marqueurs de régulation/suppression immunitaire. Cela pourrait expliquer une incapacité à éliminer les antigènes viraux, maintenant une stimulation chronique du système immunitaire [121].

## Conclusion

Cette étude soutient l'hypothèse d'une persistance virale sous-jacente aux formes sévères de COVID long. L'absence d'élimination complète du virus pourrait entretenir une réponse immunitaire chronique et symptomatique. Des essais cliniques sur les antiviraux apparaissent justifiés [122].

en langage clair

### IMMUNOLOGIE APPROFONDIE DU LONG COVID

Une étude menée en Belgique et en Suède sur 121 patients atteints de COVID long montre que leur système immunitaire reste activé plusieurs mois après l'infection initiale. On observe :

- des anticorps toujours très élevés,
- parfois des traces du virus,
- et des cellules immunitaires inefficaces pour l'éliminer.

Cela suggère que le virus pourrait rester caché dans certains tissus, et que des antiviraux pourraient aider ces patients.

### 3.10 Génomique et COVID long

Par Aurélie Cobat, MD, PhD. Chargée de recherche (CRCN) à l'INSERM, au sein du Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses (Inserm U1163), Institut Imagine, Paris.

Il existe une grande variabilité interindividuelle de réponse après infection par le SARS-CoV-2, allant de formes asymptomatiques à des atteintes sévères engageant le pronostic vital. Les facteurs sociodémographiques et cliniques sont loin d'expliquer à eux seuls cette immense hétérogénéité clinique. Avec le consortium international *COVID Human Genetic Effort* (CHGE, <https://www.COVIDhge.com>), nous testons l'hypothèse que certaines formes sévères de COVID-19 (comme la pneumonie hypoxémique, le syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant (MIS-C) ou encore le COVID long) pourraient être causées, chez certains patients, par des erreurs innées de l'immunité au SARS-CoV-2 monogéniques [123, 124].

Notre stratégie générale repose sur le séquençage de l'exome ou du génome de patients présentant des formes sévères. L'identification de variants candidats repose sur une stratégie de filtrage optimisée combinant de multiples critères au niveau du variant (fréquence dans les bases de données publiques, annotation fonctionnelle, scores de prédiction de la pathogénicité) et du gène (par exemple, le niveau de sélection négative). Nous recherchons des gènes présentant un enrichissement en variants candidats chez les patients par rapport à des individus contrôles, en utilisant des méthodes statistiques d'agrégation de variants au sein des gènes. Les gènes et variants les plus prometteurs font ensuite l'objet d'études fonctionnelles afin de valider leur rôle potentiel dans la susceptibilité à la maladie [125].

Nos travaux sur la pneumonie COVID-19 ont apporté la preuve de concept que des défauts génétiques rares peuvent rendre certains individus plus vulnérables aux formes sévères. Nous avons établi le rôle central des interférons (IFNs) de type I dans la réponse immunitaire aiguë contre le SARS-CoV-2 et identifié une nouvelle erreur innée de l'immunité affectant cette voie : le déficit lié à l'X en *TLR7* [126].

Au total, des génotypes délétères dans 13 loci liés à la voie des IFNs de type I sont responsables de formes sévères de pneumonie COVID-19 : *TLR3*, *TLR7*, *UNC93B1*, *TBK1*, *TRIF*, *IRF3*, *IRF7*, *IFNAR1*, *IFNAR2*, *STAT2*, *TYK2*, *IRAK4*, *MYD88* [124, 125]. Ces erreurs innées de l'immunité représentent environ 1 à 5 % des cas de pneumonie engageant le pronostic vital, en particulier chez les patients de moins de 60 ans, le déficit lié à l'X en *TLR7* expliquant à lui seul plus de 1 % des cas graves chez les hommes [126].

Ces découvertes nous ont conduits à explorer d'autres mécanismes pouvant altérer la voie des IFNs de type I, notamment chez les patients âgés. Nous avons ainsi mis en évidence la présence d'auto-anticorps neutralisant les IFNs de type I chez environ 15 % des patients non vaccinés présentant une forme sévère de COVID-19 [127, 128]. En population générale, leur prévalence est faible avant 65 ans (1–2 %), mais dépasse 6 % après 80 ans [128]. Ces auto-anticorps représentent des facteurs de risque majeurs de formes graves de COVID-19 à tous les âges, avec des risques relatifs supérieurs à 20 [128].

À ce jour, les bases génétiques du COVID long restent encore mal connues. Dans la

continuité de nos travaux précédents, nous avons lancé une étude de séquençage chez des patients présentant un COVID long. Afin de maximiser les chances d'identification de déterminants génétiques, nous concentrons nos efforts sur les patients présentant des atteintes sévères objectivées par imagerie, examens physiologiques ou biochimiques, et non expliquées par la sévérité de la phase aiguë ou les traitements reçus [129].

L'identification de défauts génétiques prédisposant aux formes sévères de COVID long pourrait permettre de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et d'apporter des éclairages sur d'autres syndromes post-infectieux.

#### en langage clair

##### Rôle des facteurs génétiques dans la réponse au COVID-19

- + Les réactions au COVID-19 varient beaucoup d'une personne à l'autre. Si l'âge ou les maladies chroniques expliquent une partie de ces différences, des facteurs génétiques jouent également un rôle important dans la susceptibilité aux formes graves de la maladie
- + Des recherches ont montré que certaines personnes présentent des anomalies génétiques rares qui affaiblissent leur système immunitaire, notamment la production d'interférons de type I, molécules clés de la réponse antivirale. Par exemple, des mutations du gène *TLR7*, situé sur le chromosome X, rendent certains hommes plus vulnérables aux formes sévères de la maladie
- + De plus, des auto-anticorps neutralisant les interférons ont été identifiés chez environ 15 % des patients non vaccinés atteints de formes graves de COVID-19. Ces auto-anticorps sont plus fréquents chez les personnes âgées, atteignant plus de 6 % après 80 ans
- + Concernant le COVID long, les causes génétiques sont encore mal comprises. Des études sont actuellement en cours pour analyser le génome de patients présentant des symptômes persistants, afin d'identifier d'éventuelles pré-dispositions génétiques [129]. Ces recherches pourraient également éclairer la compréhension d'autres syndromes post-infectieux.

### **3.11 Scintigraphie cérébrale versus PET scan chez les patients atteints de COVID long**

#### **Explorer l'endothélite vasculaire dans le Long COVID**

Des publications récentes ont montré que l'infection par le SARS-CoV-2 induit des altérations de la fonction endothéiale vasculaire [130, 131, 132]. L'inflammation de l'endothélium, l'hyperactivation plaquettaire et la formation de micro-caillots sont caractéristiques de cette atteinte vasculaire persistante. L'endothélite chronique pourrait contribuer à l'hypercoagulabilité et aux complications vasculaires du COVID long.

#### **Le rôle de l'imagerie cérébrale**

Pour documenter ces altérations, deux examens d'imagerie nucléaire sont actuellement disponibles :

- le PET scan au fluorodésoxyglucose (18F-FDG), qui évalue le métabolisme cérébral.
- la scintigraphie cérébrale au technétium (SPECT-CT), qui explore la perfusion cérébrale.

Le PET scan a montré des hypométabolismes régionaux chez des patients présentant une atteinte neurologique post-COVID [133, 134]. Bien que considéré comme l'étalon-or, il est difficilement accessible : son coût est élevé, sa prescription réservée aux neurologues, et il n'est pas remboursé en Belgique pour l'indication du COVID long.

En médecine générale, seule la scintigraphie cérébrale au technétium reste disponible. Cette technique ancienne repose sur l'injection de traceurs marqués au technétium-99m ( $Tc-99m$ ), qui se fixent au tissu cérébral en fonction du débit sanguin. Bien qu'elle offre une résolution inférieure à celle du PET scan, elle peut révéler des anomalies compatibles avec une hypoperfusion cérébrale chronique.

#### **Interprétation clinique et limites d'usage**

En pratique, la scintigraphie cérébrale a été demandée chez les patients avec atteinte fonctionnelle sévère. L'IRM et le scanner sont souvent normaux dans ces contextes, ce qui renforce l'intérêt des méthodes nucléaires. Il faut noter qu'un patient initialement étiqueté Alzheimer a présenté deux scintigraphies cérébrales anormales alors que ses deux PET scans étaient normaux (communication personnelle, Dr Guedj).

Le choix de l'examen devrait intégrer la nature vasculaire supposée du COVID long : le PET évalue l'activité métabolique neuronale, alors que la scintigraphie au technétium permet de documenter les troubles de la perfusion — cohérents avec une endothélite chronique.

Critère	SPECT-CT (Technetium)	TEP au 18F-FDG (PET Scan)
<b>Traceur utilisé</b>	Technétium-99m HMPAO <sup>2</sup>	Fluorodésoxyglucose (18F) <sup>3</sup>
<b>Action</b>	Absorbé par le tissu cérébral proportionnellement au débit sanguin	Absorbé par le tissu cérébral en proportion du métabolisme du glucose <sup>4</sup>
<b>Cible</b>	Examiner le flux sanguin	Examiner le métabolisme
<b>Type de rayonnement</b>	Émet des rayons gamma	Émet des positrons
<b>Temps d'irradiation</b>	Demi-vie de 6 heures	Fixation corporelle prolongée, demi-vie d'environ 2 heures
<b>Transfert d'énergie linéaire (LET)</b>	Inférieur	Plus élevé <sup>5</sup>
<b>Coût économique</b>	145 à 450 €	800 à 1 200 €
<b>Coût environnemental</b>	++	++++ <sup>6</sup>

TABLE 3.5 – Comparaison entre SPECT-CT (Technetium) et TEP au 18F-FDG (PET Scan)

en langage clair

### Long COVID : que nous disent les examens du cerveau et des vaisseaux sanguins ?

- Le **Long COVID** pourrait être lié à une inflammation des vaisseaux sanguins (*endothélite*), responsable de troubles circulatoires, de la formation de micro-caillots, et de symptômes neurologiques durables.
- Des **examens d'imagerie cérébrale** permettent d'explorer ces troubles.
- Le **PET Scan (TEP)** :
  - mesure l'activité cérébrale via la consommation de glucose ;
  - est très précis, mais coûteux et peu accessible ;
  - nécessite un équipement lourd (cyclotron), générant des déchets radioactifs.
- La **scintigraphie cérébrale au technétium (SPECT-CT)** :
  - visualise le **flux sanguin cérébral** ;
  - est plus accessible, notamment en médecine générale ;
  - est moins coûteuse et moins polluante que le PET Scan ;
  - peut détecter des anomalies quand l'IRM, le scanner, ou le PET Scan sont normaux.
- Bien que parfois considérée comme dépassée, la scintigraphie a montré son **utilité clinique chez des patients Long COVID** présentant des troubles cognitifs ou une fatigue persistante.
- Dans un contexte où le Long COVID est vu comme une **atteinte vasculaire cérébrale**, la scintigraphie représente un **outil d'imagerie pertinent et pragmatique** en première ligne.

### **3.12 Altérations neuro-métaboliques observées en spectroscopie par résonance magnétique (SRM) chez des patients atteints de COVID long**

*par Jean Marc Constan MD, PhD. Service de Neuro Radiologie et Imagerie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens France*

Il est important d'évaluer les complications du COVID-19 sur le système nerveux afin d'identifier et de comprendre les certains mécanismes neuro-biochimiques qui peuvent être responsables d'une symptomatologie neurologique, parfois persistante. La Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) est une extension de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), utilisée pour analyser les métabolites présents dans les tissus de manière non invasive.

Dans le contexte du Long COVID, la SRM est particulièrement utile pour étudier les anomalies métaboliques cérébrales chez les patients présentant des symptômes neurologiques persistants [135]. La SRM permet d'identifier les altérations métaboliques associées au Long COVID, de comprendre les mécanismes biochimiques responsables des complications neurologiques persistantes et d'explorer la sensibilité de la SRM par rapport à l'IRM dans le diagnostic de ces anomalies.

Dans le cadre d'une étude menée dans le cadre du projet "N-SPECTRO-COVID" au CHU Amiens-Picardie, la SRM est utilisée pour cibler des métabolites spécifiques, tels que la choline, la créatine, le lactate, et le N-acétyl-aspartate (NAA). On procède à l'analyse comparative des spectres métaboliques des patients atteints de Long COVID par rapport à des individus témoins.

En matière de Long COVID, le CHU d'Amiens dispose déjà d'une solide connaissance des variations IRM qui objectivent les troubles neurocognitifs chez ces patients [136]. Une étude par SRM a déjà été réalisée qui a objectivé des anomalies tissulaires et métaboliques en lien avec des troubles neurologiques persistants chez des patients atteints de « COVID long ». Une douzaine de patients identifiés cliniquement comme long COVID dans notre cohorte belge a accès à un SRM à Amiens dans le cadre de cette recherche.

#### **Interprétation d'une spectroscopie par résonance magnétique (SRM) cérébrale**

La spectroscopie RM fournit un profil biochimique qui complète utilement l'imagerie morphologique classique (IRM).

- **N-acétyl-aspartate (NAA)** : marqueur de viabilité neuronale. Sa diminution suggère une souffrance neuronale ou une perte de densité neuronale.
- **Choline (Cho)** : reflet du renouvellement membranaire. Son élévation est fréquente en cas d'inflammation, de glioses ou de prolifération cellulaire.
- **Créatine (Cr)** : référence métabolique stable, utilisée pour calculer les rapports (ex. : Cho/Cr, NAA/Cr).

- **Lactate (Lac)** : indicateur de métabolisme anaérobie. Sa présence en quantité significative témoigne d'un stress métabolique, d'une hypoxie tissulaire ou d'une inflammation.
- **Glutamate-Glutamine (Glx, incluant Gln)** : reflète l'excitotoxicité, l'inflammation ou un déséquilibre neurotransmetteur, souvent observé dans les encéphalopathies.

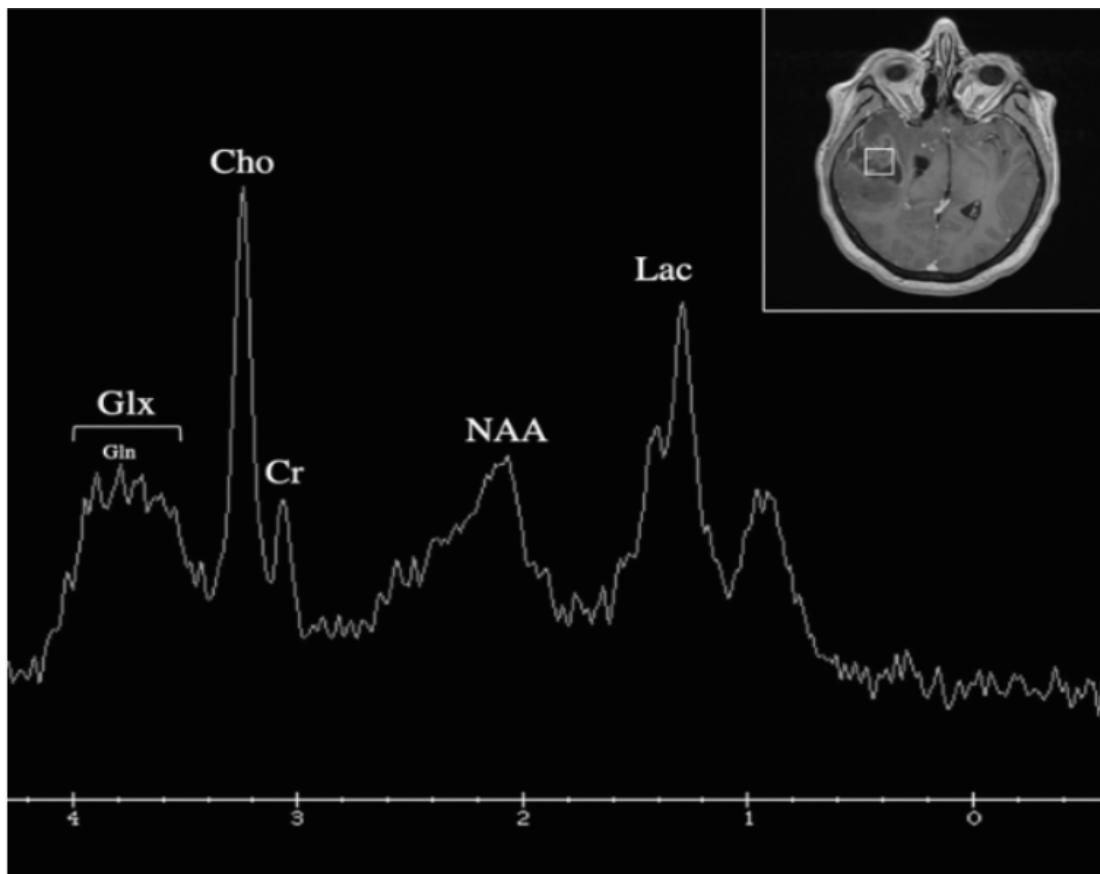


FIGURE 3.15 – Spectroscopie RM cérébrale illustrant les principaux pics métaboliques observés (Cho, Cr, NAA, Lac, Glx). L'encart en haut à droite montre la localisation anatomique du voxel étudié.

**Analyse du spectre observé.** Le spectre présenté en figure 3.15 montre plusieurs pics caractéristiques, obtenus à partir d'une région cérébrale localisée (visible sur l'IRM anatomique en encart). Les métabolites identifiés sont les suivants :

- **Choline (Cho)** : le pic est nettement élevé, ce qui suggère un processus de renouvellement membranaire accru, souvent observé dans les phénomènes inflammatoires ou de gliose.
- **Créatine (Cr)** : le pic est présent et sert de référence pour les rapports métaboliques.
- **N-acétyl-aspartate (NAA)** : le signal est modéré, inférieur à la choline, ce qui peut être interprété comme un signe de souffrance neuronale fonctionnelle ou de réduction de la densité neuronale.
- **Lactate (Lac)** : le pic est bien visible en doublet à 1.3 ppm, indiquant un métabolisme anaérobie augmenté. Cela peut refléter un stress cellulaire, une hypoxie ou une réponse immunitaire locale.

- **Glx (glutamate-glutamine)** : le signal est identifiable, notamment en amont du pic choline. Il témoigne d'un déséquilibre glutamatergique, parfois corrélé à des atteintes neuro-inflammatoires.

L'ensemble de ce profil est compatible avec une *encéphalopathie post-infectieuse* non lésionnelle. Dans le contexte du COVID long, il soutient l'hypothèse d'un processus neuro-immunitaire ou métabolique chronique, possiblement lié à une persistance virale ou à une dérégulation de la réponse inflammatoire centrale.

en langage clair

#### **Le Long COVID vu par l'imagerie cérébrale : la spectroscopie (SRM)**

- + Le COVID-19 peut laisser des traces durables dans le cerveau, comme des troubles de la mémoire, de la concentration ou de l'humeur.
- + Pour mieux comprendre ces effets, des chercheurs utilisent une technique avancée : la **Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM)**.
- + La SRM est une version améliorée de l'IRM qui ne montre pas seulement l'image du cerveau, mais aussi sa chimie interne.
- + Elle permet d'analyser des substances présentes dans le cerveau (appelées *métabolites*) et de détecter des anomalies liées au *Long COVID*.
- + Au CHU d'Amiens, une étude menée avec des patients belges atteints de Long COVID vise à repérer des déséquilibres chimiques dans certaines régions du cerveau.
- + Ces anomalies sont associées aux symptômes neurologiques persistants observés cliniquement.
- + Des comparaisons sont effectuées avec des sujets sains afin d'identifier les différences neurochimiques.
- + La SRM cible notamment des éléments comme la *choline*, la *créatine*, le *lactate* ou encore le *N-acétyl-aspartate*, dont les taux peuvent varier en cas d'inflammation ou de dommages cellulaires.
- + Ces analyses permettent d'affiner le diagnostic et d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

### **3.13 Anthropologie : impact sociétal du Long COVID, perceptions des patients et du corps médical**

*Par Olivier Schmitz (CAMG-UCL), Gisèle Kazeneza Mugisha (ULB), et Marc Jamouille (CAMG-UCL & HEC-ULg)*

#### **3.13.1 La vie avec le COVID long : une perspective sociologique**

*Il m'arrive aussi de dire des mots différents de ce que je devrais dire. L'autre jour, j'ai voulu dire : « Je ne peux pas écrire parce que je n'ai pas mes lunettes »... et j'ai dit : \*« Je ne peux pas écrire parce que je n'ai pas les oreilles*

— M.Jamouille, consultations, 2025

Entité nosologique dite « émergente », le Long COVID a désormais rejoint la classe des pathologies chroniques complexes aux effets dévastateurs sur la vie individuelle et sociale des patients. Il se manifeste à la fois comme un trouble biologique touchant plusieurs systèmes (immunitaire, musculaire, neurologique, cognitif, psychique), et comme un révélateur sociologique du dysfonctionnement de nos systèmes de santé [137].

Les patients expérimentent après un COVID aigu une transformation profonde et angoissante de leur quotidien. Parfois très actifs ou sportifs avant la maladie, ils ressentent des symptômes persistants que ni eux ni leurs médecins ne comprennent. Beaucoup ne se sentent pas crus ni pris en charge [138]. Redirigés vers la psychiatrie en raison de leur souffrance mentale, ils reçoivent souvent des diagnostics tels que dépression, burnout, anxiodépression, avec des traitements inadaptés [139].

Déconcertés, les médecins généralistes peinent à reconnaître un schéma symptomatique nouveau, stable mais atypique. Le COVID Long touche davantage les femmes, cible les vaisseaux, le système immunitaire, et l'hippocampe – altérant la mémoire de travail, berceau de l'identité individuelle. Les patients se retrouvent « hors course », exclus de leur rôle social [140].

Le long COVID ne peut être réduit à une simple pathologie biologique : il exacerber les vulnérabilités sociales, justifiant une analyse bio-sociale [141]. En accentuant les inégalités d'accès aux soins, il révèle des mécanismes d'abandon. Le terme anglais « gaslighting » décrit le déni médical des symptômes du patient, traduisible ici par « violence symbolique médicale » [142, 143].

Les systèmes de santé ne sont pas encore structurés pour faire face à des diagnostics incertains et évolutifs. Les politiques d'assurance et de reconnaissance professionnelle du long COVID restent frileuses, engendrant des injustices vécues [144].

#### **3.13.2 Une étude qualitative sur le vécu des patients belges**

En juillet 2021, Mme Gisèle Kazeneza Mugisha (étudiante en médecine générale, UMONS) a mené une étude qualitative sur six patients atteints de long COVID , vus en consultation à Charleroi. Les entretiens, guidés par un questionnaire dédié, ont été transcrits et analysés sous la direction du Pr Olivier Schmitz. L'une des patientes a fait l'objet d'un suivi longitudinal sur trois ans. Un retour aux six patients est prévu à quatre ans [145]. Certains extraits d'entretiens permettent d'appréhender la complexité du vécu des patients ; en voici quelques-uns.

« Je suis si fatiguée, je ne suis plus moi-même, je ne sais plus courir, même plus marcher vite... »

« Mon idée de mon corps et du monde médical a changé... »

« J'ai mal à la tête comme une chape de plomb... »

« Ma jambe bouge toute seule... mes pieds piquent... »

« Je déteste les docteurs, ils ne m'écoutent jamais... »

« Après 31 ans de travail, je me retrouve en invalidité et je gagne à peine 50% de mon salaire... »

Ces récits illustrent l'expérience d'un trouble à la fois médicalement incertain et socialement disqualifiant.

en langage clair

### Vivre avec le long COVID

Le COVID long est une maladie récente, encore mal comprise, qui peut durer des mois, voire des années. Il provoque fatigue extrême, douleurs, troubles de mémoire, essoufflement, anxiété... Il touche surtout les femmes et bouleverse les vies.

Mais au-delà du corps, le COVID long perturbe aussi la vie sociale et la relation à la médecine. Beaucoup disent ne pas être crus ni écoutés, ou entendre que « c'est dans leur tête ». Cela entraîne des diagnostics erronés et des traitements inadaptés.

Une étude sociologique belge suit plusieurs patients pendant plusieurs années. Objectif : comprendre ce que le COVID long révèle des failles de notre système de santé, et comment mieux accompagner ces patients.

#### Témoignages recueillis :

- « Je ne suis plus moi-même... »
- « Je n'arrive plus à marcher vite... »
- « J'ai mal à la tête comme une chape de plomb... »
- « Je ne retiens plus rien à l'école... »
- « Je déteste les docteurs, ils ne m'écoutent jamais... »

Ces récits montrent que le COVID long n'est pas seulement un problème médical, mais aussi social et humain. Il demande une approche ouverte, attentive, et une transformation du système de soins.

## 3.14 Épidémiologie, biostatistique et Long COVID

Par Pamela Mfouth Kemajou (UGent), Olivier Latignies (IRSS ULB) et Marc Jamouille (CAMG-UCL & HEC-ULg)

### Épidémiologie

Au niveau mondial, les estimations de la prévalence du **COVID** ; Coronavirus Disease

long varient en raison des différences de méthodologies, de populations étudiées et de définitions utilisées. Une méta-analyse publiée en janvier 2025, basée sur 144 études, a estimé une prévalence mondiale pondérée de 36 % parmi les personnes ayant été testées positives au COVID-19 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 33–40 %) [146]. Cette analyse a mis en évidence des variations géographiques et montre que la prévalence du COVID long ne diminue pas de manière significative avec le temps. Les facteurs de risque identifiés incluent l'absence de vaccination, la présence de comorbidités préexistantes et le sexe féminin.

Dans le contexte européen, la prévalence du COVID long est particulièrement significative. L'**OMS** ; Organisation Mondiale de la Santé a estimé qu'au moins 17 millions de personnes dans les 53 États membres de la Région européenne de l'OMS ont été affectées par le COVID long entre 2020 et 2021 [147]. Un rapport de l'**OCDE** ; Organisation de Coopération et de Développement Économiques signale que de 1/6 à 1/3 des patients présentent des symptômes persistants plus de 12 semaines après l'infection. Chaque année, plus de 7 millions d'années de vie ajustées sur la qualité de vie (**QALY** ; Quality-Adjusted Life Year) sont perdues dans les pays membres de l'OCDE [148].

En Belgique, les données restent limitées. Une étude de l'Unité de Recherche Clinique de l'Hôpital Universitaire Brugmann (Bruxelles) a identifié des clusters de patients afin d'adapter la prise en charge [149]. Une étude utilisant les données du réseau des Médecins Généralistes Sentinelles (SGP) indique qu'à fin 2023, plus de 1 000 patients avaient intégré un parcours post-COVID. Moins de 10 % ont bénéficié d'un suivi multidisciplinaire [150].

#### Exemple comparatif de données de prévalence (illustratif)

Région / Étude	Prévalence estimée	Source
Monde (144 études)	36 % (IC 95 % : 33–40)	Hou et al. (2025)
OMS Europe	17 millions de personnes	OMS, 2022
OCDE	1/6 à 1/3 des cas >12 sem.	OCDE, 2022
Belgique (SGP)	1 000 patients fin 2023	Moreels et al. (2024)

TABLE 3.6 – Comparaison internationale des estimations de prévalence du COVID long

### Gestion des données cliniques au service du réseau

La question des populations à risque de développer un COVID long a fait l'objet de plusieurs études. En Belgique, Nayani et al. ont identifié certains facteurs associés à

cette condition, notamment le sexe féminin, les antécédents de maladies chroniques ou de troubles de santé mentale, ainsi que l'hospitalisation pour une infection au SARS-CoV-2 [151]. Toutefois, une méta-analyse plus large ne retient que trois facteurs significatifs augmentant le risque de COVID long : la gravité de la maladie (notamment l'hospitalisation), la durée du séjour hospitalier et le sexe féminin, la majorité des patients touchés étant des femmes [152]. Une méta-analyse plus récente identifie également trois facteurs de risque : le sexe féminin, la présence de comorbidités préexistantes et l'absence de vaccination. Cette étude met en évidence l'hétérogénéité des estimations entre différentes populations et régions géographiques, soulignant ainsi la nécessité de mettre en place un suivi rigoureux basé sur des études représentatives à l'échelle mondiale [153].

Toutefois, la structuration hétérogène des données de santé et l'utilisation de terminologies spécifiques aux pays et aux établissements de santé constituent des obstacles majeurs à la mise en place d'études multicentriques et au partage efficace des données, des méthodes et des résultats. Une enquête récente menée dans 9 pays à revenu élevé (Belgique, Canada, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Suède, Suisse et Royaume-Uni) a analysé qualitativement 17 ensembles de données longitudinales sur le COVID long et décrié le manque d'harmonisation des données et le manque d'intérêt politique suffisant pour la création de registres de patients [154].

Par ailleurs, l'étude souligne le fait qu'aucun pays n'ait à ce jour mis au point un système complet de collecte des données à long terme pour répondre aux questions de recherche sur la prise en charge du COVID long. Dans la plupart des pays, la collecte des données s'achève, laissant ainsi un vide. Face à ces difficultés, des initiatives telles que celles menées par le consortium Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) visent à standardiser la structure des données et les vocabulaires, à promouvoir la recherche reproductible et collaborative, et à partager les méthodes, les outils et les résultats [155].

Dans cette dynamique, HL7 (Health Level 7) International et l'OHDSI collaboratif ont mis en place un modèle de données commun, l'Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP), permettant une collecte et un partage harmonisés des informations cliniques. Cette initiative vise à intégrer les données cliniques dans de vastes répertoires destinés à l'analyse avancée, tout en limitant la perte d'informations liée aux conversions successives entre différents modèles de données [156]. L'harmonisation et la normalisation des données issues de divers systèmes de santé à l'échelle internationale constituent ainsi un levier essentiel pour mieux comprendre les facteurs associés au COVID long et identifier d'éventuels traitements favorisant la rémission clinique.

La pandémie de COVID-19 a mis en exergue l'importance cruciale des données de santé électroniques dans la gestion des crises sanitaires, accélérant le développement de nombreuses solutions numériques dans ce domaine. En réponse à ce besoin croissant, la Commission européenne a présenté, le 3 mai 2022, une proposition législative visant à créer un marché uniifié de la santé numérique au sein de l'Union européenne. L'initiative European Health Data Space (EHDS) a pour objectif de renforcer le contrôle des citoyens de l'UE sur leurs données de santé électroniques et d'en faciliter l'accès afin d'encourager le développement de services et de produits innovants dans le domaine de la santé. Cette initiative prend en compte aussi bien l'utilisation primaire des données (soins de santé) que leur utilisation secondaire (recherche et innovation), nécessitant ainsi l'établissement de normes d'interopérabilité pour les infrastructures nationales de santé numérique. Ces exigences s'appliqueront également aux fournisseurs tiers issus

de l'industrie et du monde universitaire afin d'assurer une intégration homogène des systèmes [157].

Le 21 janvier 2025, le Conseil européen a adopté un règlement renforçant la protection de la vie privée des citoyens dans le cadre de l'European Health Data Space (EHDS), garantissant ainsi une plus grande confiance dans cette initiative. Par exemple, le droit de retrait a été instauré pour l'utilisation primaire des données, permettant aux patients de limiter l'accès à leurs informations de santé par les professionnels, sauf en cas de nécessité vitale. De plus, la réutilisation des données peut être restreinte par les citoyens, sauf pour certaines finalités précises, telles que la recherche dans l'intérêt public [147].

Dans cette perspective, notre projet s'inscrit dans une démarche de normalisation des données issues des soins de santé primaires de patients atteints de COVID long selon le modèle OMOP (voir figure 2.5. À long terme, cette initiative vise à faciliter l'intégration de ces données de santé dans l'EHDS, ouvrant ainsi la voie à une meilleure compréhension des facteurs de risque et à l'amélioration des stratégies de prise en charge.

#### En langage clair

#### **Notre projet : structuration des données du COVID long**

Des études montrent que certaines personnes ont plus de risques de développer un **COVID long**, c'est-à-dire des symptômes qui durent plusieurs mois après l'infection.

Les facteurs de risque incluent :

- être une femme,
- avoir des problèmes de santé chroniques (comme l'asthme ou le diabète),
- ne pas être vacciné,
- ou avoir été hospitalisé pour le COVID.
- rencontrer un médecin qui connaît le Long COVID [158]

Ces résultats varient d'un pays à l'autre.

Pour mieux comprendre cette maladie, il faut pouvoir **rassembler et comparer les données de santé à grande échelle**.

Des chercheurs ont créé des outils pour organiser les données de façon uniforme, comme le **modèle OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership)**.

En Europe, le projet **Espace Européen des Données de Santé (EHDS)** permettra à chacun de mieux contrôler ses données tout en aidant la recherche. **Notre projet** vise à structurer les données des patients atteints de COVID long pour qu'elles puissent être partagées et utilisées à l'échelle européenne.

### 3.15 Le long COVID comme révélateur : enjeux épistémologiques d'une pathologie émergente

*Par Marc Jamouille, médecin de famille, Martin Spanoghe, généticien, patient expert, Bram Rolus, ingénieur, patient expert, Paul Thielemans, interniste, Daniel Widmer, médecin de famille.*

#### Une maladie persistante aux conséquences systémiques

Le COVID long désigne un ensemble persistant de symptômes multisystémiques survenant après une infection aiguë par le SARS-CoV-2, indépendamment de la gravité initiale. Touchant environ 10 à 20 % des personnes infectées, il constitue un enjeu de santé publique majeur [159]. Il affecte des millions de patients à travers le monde, compromet leur qualité de vie, diminue leur capacité de travail, et engendre des coûts économiques, sociaux et politiques considérables. Sa reconnaissance institutionnelle reste cependant inégale, et les réponses médicales comme politiques peinent à se structurer [160, 161].

*Parfois, j'ai des soucis... J'ai des soucis pour penser à quelque chose, réfléchir à quelqu'un... Je n'arrive plus à trouver la solution comme avant : j'étais beaucoup plus rapide pour ça. Et ce que j'ai aussi comme souci, c'est d'oublier certaines choses. J'oublie et je me dis : tiens, comment ça se fait ? Qu'est-ce que je suis venu faire ici ? Je ne sais plus... Ça, ça m'arrive. Parfois, mon fils me parle de quelque chose, et après, je ne sais plus ce qu'il m'a dit. Ah oui, il m'a dit ça, mais ça... Avant, j'avais une bonne mémoire*

— M.Jamouille, consultations, 2025

#### Fracture entre science et pratique médicale

Dans ce contexte, l'attitude de la communauté médicale face au COVID long soulève de profondes interrogations et appelle à une véritable réflexion épistémologique. Alors que de nombreux scientifiques issus du champ du VIH ou de l'immunologie se tournent vers l'étude du SARS-CoV-2 et de ses conséquences prolongées, une partie du corps médical reste dans une ignorance persistante qui frôle parfois le déni scientifique [143]. De nombreux patients expriment un sentiment d'abandon, se disant ballottés de spécialiste en spécialiste, sans reconnaissance claire de leur condition [162].

Un fossé se creuse entre les malades et les soignants, mais aussi entre cliniciens et chercheurs. Jamais une pathologie n'a suscité autant de publications en si peu de temps et pourtant, la majorité des professionnels de santé — généralistes comme spécialistes — demeure dans une ignorance qui confine parfois, si pas à l'obscurantisme, à un désintérêt difficilement compréhensible. Certains adoptent ainsi des postures de défiance [163] vis-à-vis des données scientifiques, une méfiance qui, paradoxalement, nourrit une médecine de défense plutôt qu'une médecine fondée sur la confiance et le dialogue. Cette médecine défensive [164], née d'une crainte du risque et d'un climat de suspicion mutuelle, fragilise encore davantage le lien thérapeutique et contribue à éloigner la pratique clinique de la recherche, au détriment du patient.

Témoignage d'une patiente de 38 ans, professeure de langues ;  
*Quand je fais un « crash », les symptômes sont presque toujours les mêmes : une fatigue écrasante, une sensation de brûlure dans le cerveau, l'impression d'avoir du plomb fondu qui coule dans les veines, des douleurs dans les mains et les pieds, des troubles de la mémoire et de la parole, des difficultés à marcher, parfois une perte de cheveux, une douleur thoracique près du cœur et, depuis septembre, des problèmes respiratoires. Mais il y a des moments où je me sens parfaitement bien, et j'en profite au maximum. Globalement, ça s'améliore — lentement mais sûrement. J'ai été infectée pour la première fois en octobre 2020.*

— M. Jamoulle, Consultation, 2024

## Vers une révolution biologique silencieuse

Plusieurs facteurs peuvent éclairer cette situation. Du point de vue scientifique, nous assistons à un véritable saut qualitatif. Sur le plan biologique, l'essor de la génomique, de la transcriptomique, de la protéomique, de l'immunologie systémique et de la neurobiologie bouleverse les cadres traditionnels de compréhension des maladies [165]. Dans ce contexte, la prise en charge du COVID long impose de repenser les paradigmes diagnostiques. Elle conduit à réhabiliter des outils d'imagerie parfois considérés comme dépassés, tels que la scintigraphie cérébrale SPECT-CT [4] — qui reste, dans certains cas, la seule à révéler des anomalies perfusionnelles — tout en faisant appel à des technologies de pointe telles que la résonance magnétique fonctionnelle (fRMN)[78], la spectrométrie de résonance magnétique (SRM)[81] ou encore la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (18F-FDG PET scan)[166], capables de détecter des altérations métaboliques, neuroinflammatoires ou énergétiques invisibles aux examens conventionnels. Toutefois, la rapidité avec laquelle ces avancées se déploient en recherche fondamentale contraste avec leur diffusion encore limitée dans les pratiques cliniques courantes.

## Des soins fragmentés dans un système hyper-spécialisé

*Plusieurs fois, j'ai l'impression que ma maison prend feu. J'ai comme un brouillard devant les yeux, ça arrive soudainement et après... je n'y arrive plus. Après une page d'un roman, ou même si j'arrive à lire deux pages, j'ai déjà oublié : c'est qui Monsieur et Madame ? Qui fait quoi ? Je ne sais plus ce que j'aime bien. Lire un roman, je ne sais plus. Je m'égarer après un quart d'heure, vingt minutes. Reprendre une série, ce n'est pas la peine.*

— M.Jamoulle, consultations, 2025

Sur le plan de l'organisation des soins, le modèle biomédical dominant s'est construit historiquement sur une logique de spécialisation progressive. Si cette spécialisation a permis des avancées considérables dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et dans les traitements ciblés, elle a aussi contribué à une fragmentation de la prise en charge. Le patient n'est plus appréhendé comme une personne entière, mais comme une addition de systèmes biologiques, chacun relevant d'un champ de compétence distinct [167]. Cette approche par organes cloisonnés — typique de la médecine hospitalière — s'avère inadaptée face à des pathologies complexes, multisystémiques et évolutives comme le COVID long.

Ce morcellement est renforcé par une technicisation croissante du soin, où la relation clinique est souvent reléguée au second plan au profit des examens paracliniques, et par une marchandisation du système de santé [168], dans lequel les logiques économiques, de rentabilité et de productivité guident souvent l'organisation des parcours de soins. On pourrait craindre que, derrière une éthique affichée du soin, le patient soit traité avant tout comme une ressource exploitable. Le résultat est une errance médicale, où les patients circulent de généraliste en spécialistes, sans qu'aucun ne prenne en charge l'ensemble du tableau clinique ni ne se reconnaîse responsable de la coordination globale [169].

Par ailleurs, l'information médicale — qui devrait être un bien commun au service des professionnels de santé et des citoyens — est encore largement structurée et diffusée par les industries du médicament et du dispositif médical. Ce phénomène met en lumière des biais structurels qui influencent la production et la diffusion des connaissances en santé [170]. Les conflits d'intérêts, les publications fantômes (*ghostwriting*), ou la promotion sélective de données favorables à certains traitements, contribuent à une vision tronquée de la réalité clinique, et alimentent parfois une méconnaissance institutionnalisée. Dans le cas du COVID long, l'absence de rentabilité thérapeutique immédiate a pu freiner l'intérêt industriel, et donc la visibilité du phénomène dans les sphères médicales.

## Contre la fragmentation, une médecine globale et protectrice

*Je dors beaucoup plus qu'avant. Avant, je dormais seulement la nuit, maintenant je dors presque tout le temps. Même après une activité ou un jeu, je dois souvent aller dormir. Mais je me sens lourd parfois...[...]. C'est comme si tout mon corps m'aplatissait, je ne sais pas comment expliquer, tout plat... Parfois, quand je monte les escaliers, je suis fort essoufflé, comme une vieille locomotive. [...] J'ai déjà eu des malaises : je tombe par terre, je ne me rends pas compte, je vois tout noir, comme une ruche d'abeilles. Quand je me réveille, je réalise que je suis tombé... [...] Avant, j'étais bon à l'école. Maintenant, je fatigue vite. Maman me fait revoir des leçons : parfois, je dis n'importe quoi, comme «1+1=3». Puis, le lendemain, ça revient correctement.*

— M. Jamoule, Consultation 2025 (enfant de 11 ans)

Face à ces impasses, de nombreux professionnels appellent à une réorientation vers une médecine plus holistique, globale et relationnelle — centrée sur la personne plutôt que sur l'organe. Cette évolution implique une revalorisation du premier niveau de soins, dans lequel la médecine générale et le médecin de famille occupent une place essentielle. Par sa proximité, son ancrage territorial et sa connaissance fine de l'histoire des patients, le médecin généraliste est en mesure d'assurer une coordination transversale, de gérer l'information médicale fragmentée, de garantir une relation de soin continue et de contextualiser les plaintes dans la trajectoire de vie de la personne [171].

Comme l'énonce la Déclaration de WONCA Europe :

*La médecine générale [...] est centrée sur la personne, orientée vers la communauté, et gère les problèmes de santé à un stade précoce et non différencié. Elle assure une prise en charge continue, coordonnée, intégrée et globale [172].*

Ce rôle pivot est d'autant plus crucial face à des pathologies diffuses et évolutives comme le COVID long, qui nécessitent une écoute active, une posture d'acceptation de l'incertitude assumée et une capacité à naviguer entre spécialités, sans perdre le fil du sens clinique. Le médecin généraliste devient ainsi un acteur de traduction [173], au sens évoqué par Umberto Eco dans *Dire presque la même chose (Mouse or Rat?)* [174], où la traduction est toujours une négociation inévitable entre précision et perte de sens , entre les savoirs spécialisés et les vécus des patients, entre les incertitudes scientifiques et les besoins concrets

Ce positionnement s'inscrit pleinement dans la logique de la prévention quaternaire [175] qui s'est dès sa création placée au confluent du discours médical (recherchant des *diseases*) et du discours du patient (exprimant son *illness*) : une attitude critique face à la surmédicalisation, une vigilance éthique face aux risques d'iatrogénie, et une attention constante à ne pas nuire (principe de non-maleficence), même avec les meilleures intentions. Dans le contexte du COVID long, la prévention quaternaire invite à ne pas réduire la complexité à des diagnostics psychiatriques catégoriels par défaut, à ne pas disqualifier le vécu et la plainte, et à soutenir les patients dans leur parcours d'errance et de reconnaissance. Elle redonne à la médecine son rôle protecteur fondamental (principe de bienfaisance) : celui de prendre soin, dans l'incertitude, avec prudence, écoute et humilité [176].

## Une formation médicale peu réflexive et à reconfigurer

*En avril, je suis retournée chez mon médecin parce que j'étais vraiment fort, fort fatiguée, et c'est là qu'il m'a à nouveau écartée du boulot.*

*Et alors, le diagnostic qu'on a utilisé, c'était Long COVID ou pas ?*

*Non, ici, comme au début, on n'avait pas vraiment mis le doigt sur le Long COVID, le médecin avait mis troubles dépressifs... Pour la prolongation, il a gardé la même chose de peur que la mutuelle, me remette au travail. Ah non, il a mis troubles anxiо-dépressifs.*

— M.Jamoullle, consultations, 2025

La formation des soignants, en particulier celle des médecins, reste majoritairement construite sur un modèle transmissif, centré sur l'accumulation de connaissances factuelles et la répétition de protocoles standardisés. Ce modèle, hérité d'une tradition positiviste et hospitalo-centrée, tend à privilégier la mémorisation et la conformité, au détriment de la pensée critique, de l'incertitude clinique et de l'analyse contextuelle. Les étudiants sont rarement encouragés à interroger la construction des savoirs, à discuter des zones grises du diagnostic, ou à s'ouvrir à des approches interdisciplinaires.

Cette culture de reproduction — parfois renforcée par des mécanismes d'évaluation très normés — limite la capacité des futurs médecins à aborder des situations complexes, émergentes, ou mal connues, comme le COVID long. Elle freine aussi la reconnaissance des savoirs expérientiels, en particulier ceux portés par les patients. Dans ce contexte, l'enseignement médical contribue involontairement à la marginalisation de certaines pathologies dites « invisibles » ou « non objectivables ».

Pour remédier à ces limites, de nombreuses voix appellent à une réforme pédagogique de fond. L'une des pistes les plus explorées est l'introduction du Problem-Based Learning (PBL), ou apprentissage par problèmes, développé notamment à l'Université McMaster au Canada dès les années 1970 [177]. Cette méthode place l'étudiant en situation active

de résolution de cas cliniques complexes, en groupe, sans cours magistral préalable. Elle stimule la pensée critique, la collaboration interdisciplinaire, et l'intégration dynamique des savoirs fondamentaux à la pratique clinique [178].

Des études récentes ont montré que les curricula intégrant le PBL favorisent non seulement une meilleure rétention des connaissances, mais aussi une posture plus réflexive et ouverte à la complexité [179]. Face à des pathologies aussi multisystémiques et floues que le COVID long, ces compétences sont cruciales.

Repenser la formation médicale ne consiste donc pas seulement à moderniser les contenus, mais à transformer la posture cognitive des soignants dès leur entrée dans la profession : passer d'une logique d'expertise verticale à une posture d'humilité scientifique, d'écoute active et de construction partagée du savoir.

La formation médicale basée encore largement sur le modèle flexnérien [180] doit être repensée. La posture cognitive devrait se centrer davantage sur l'écoute par l'enseignement de la relation soignant-patient et les méthodologies inductives qualitatives par des modules immersifs intervenant précocément dans les études de médecine [181]. Une place doit être faite à l'anthropologie en se rappelant que le médecin praticien est un anthropologue à sa manière qui doit s'immerger d'abord dans le monde de son patient par une écoute attentive et un questionnement particulier [182] plutôt que de le classer à tout prix dans des catégories diagnostiques pré-établies.

## **Patients en position d'infériorité épistémique et émergence d'une parole collective**

Les patients occupent traditionnellement une position d'infériorité dans la relation de soin, dans la mesure où ils se présentent comme demandeurs. Leur parole est souvent considérée comme émotionnelle, subjective ou insuffisamment crédible face au savoir médical validé par la science. Elle est parfois mal formulée : soit de manière évidente et trop rapidement comprise, soit de façon moins claire, et c'est alors que surgit le véritable problème de communication. Peu enclins à contester l'autorité médicale, notamment dans des situations de vulnérabilité, les patients deviennent exposés à des discours trompeurs — émis, consciemment ou non, par les professionnels eux-mêmes [143]. Ce déséquilibre épistémique est particulièrement marqué dans le cas du COVID long, où l'absence de biomarqueurs et la normalité des examens renforcent la disqualification des récits des malades. Partant, cette situation redonne toute sa dimension et sa valeur à l'anamnèse.

Cependant, cette asymétrie du savoir a été puissamment contestée par l'irruption des patients eux-mêmes dans l'espace public et scientifique. C'est en effet de la communauté des patients — et non du monde médical — qu'est né le terme *Long COVID*, dès mai 2020, sur les réseaux sociaux [183]. Face à l'inaction institutionnelle, des patients du monde entier, souvent issus de milieux académiques, soignants ou militants, se sont organisés en collectifs, ont produit des enquêtes, constitué des bases de données, rédigé des guides, et même publié dans des revues scientifiques à comité de lecture. Ce renversement inédit des rôles traditionnels fait du COVID long l'un des exemples contemporains les plus frappants de *patient-led research*.

Les associations de patients — telles que *Long COVID Support* (Royaume-Uni), *Body Politic* or *Long COVID Foundation* (États-Unis), *Long COVID Belgium*, ou encore *ApresJ20* (France) — ont joué un rôle déterminant dans la visibilisation du phénomène, la reconnaissance institutionnelle, la structuration des demandes de soins,

et la promotion de recherches interdisciplinaires centrées sur les malades. Leur action s'est révélée essentielle non seulement pour faire émerger la catégorie diagnostique, mais aussi pour contraindre les autorités sanitaires à prendre position.

En cela, le COVID long illustre une dynamique contemporaine où les patients ne sont plus seulement des sujets de soin, mais des *acteurs du savoir* et des moteurs de transformation du système de santé.

## Entre maltraitance institutionnelle et simplification abusive

La situation des enfants et des adolescents atteints de COVID long est particulièrement alarmante [184]. Leurs symptômes — souvent invisibles aux examens classiques — sont minimisés, voire niés, par les soignants et les institutions scolaires. Faute de reconnaissance du COVID long pédiatrique, ces enfants sont soupçonnés de simuler ou d'éviter l'école, et leurs familles de surprotéger ou d'encourager la plainte [185]. Cette double disqualification — médicale et éducative — expose certains à de véritables situations de maltraitance institutionnelle [186, 187] : refus d'adaptations, orientation psychiatrique par défaut, signalements injustifiés. Il est essentiel que les institutions de santé publique, les mutualités, les écoles et les employeurs soient sensibilisés à l'impact du COVID long sur la capacité fonctionnelle réelle des individus. Le soutien à l'adaptation des rythmes, des attentes et des modalités de travail/étude devient une priorité sanitaire et sociale.

Ce réflexe de disqualification clinique s'inscrit dans une tradition de marginalisation des plaintes « médicalement inexplicées ». Il est aggravé par la radicale nouveauté du COVID long, dont les symptômes déroutent les cadres diagnostiques habituels. Faute d'outils adaptés, les soignants recourent trop souvent à des étiquettes psychiatriques par exclusion, au détriment d'une prise en charge centrée sur l'écoute.

## Effet Dunning-Kruger et méta-ignorance

Ce réflexe réducteur peut être lu à la lumière de l'effet Dunning-Kruger [188] : les professionnels peu compétents sur ce sujet, par manque de formation ou d'intérêt, surestiment leur capacité à juger la pathologie. Ils concluent ainsi hâtivement à une absence de pathologie, sans reconnaître les limites de leur propre compréhension.

À cela s'ajoute une forme plus insidieuse de méta-ignorance : non seulement certains acteurs ignorent, mais ils ignorent qu'ils ignorent [189]. Cette double couche d'ignorance, à la fois non reconnue et non questionnée, rend la reconnaissance du COVID long particulièrement difficile. Elle a été récemment décrite comme un facteur aggravant dans les politiques de santé publique lorsqu'elle entrave la perception du risque collectif [190].

## Une médecine encore aveugle au genre

Enfin, la dimension de genre est cruciale. Le COVID long affecte majoritairement des femmes, souvent jeunes, actives et jusque-là en bonne santé. Cette prévalence féminine, bien documentée dans la littérature scientifique, met en lumière un biais structurel de la médecine contemporaine, encore largement androcentrée [191]. Les plaintes féminines — douleurs diffuses, fatigue chronique, troubles cognitifs, dérèglements neurovégétatifs — sont historiquement moins prises au sérieux, fréquemment

attribuées à des causes psychologiques ou hormonales, voire renvoyées à une supposée hypersensibilité émotionnelle.

Dans le contexte du COVID long, ce biais genré se manifeste par une tendance à minimiser les symptômes, retarder les examens spécialisés, ou orienter les femmes vers des consultations psychiatriques sans exploration somatique approfondie. Ce phénomène s'inscrit dans une logique de décrédibilisation systémique des patientes, bien connue en médecine des maladies chroniques dites « invisibles » (fibromyalgie, endométriose, syndrome de fatigue chronique). Comme le souligne Woitowich et al., le sous-investissement chronique dans la recherche biomédicale sur les pathologies touchant préférentiellement les femmes contribue à une inégalité de prise en charge durable [192]. Le COVID long s'inscrit tristement dans cette continuité.

## **Une inertie politique face à une urgence sanitaire silencieuse**

À ces facteurs s'ajoute une inaction politique préoccupante dans de nombreux pays. Bien que les preuves s'accumulent sur la prévalence, la sévérité et la chronicité du COVID long, les réponses institutionnelles peinent à se structurer de manière cohérente. Ce décalage est d'autant plus alarmant que les conséquences économiques de la maladie sont majeures : arrêts de travail prolongés, désinsertion professionnelle, augmentation des demandes d'invalidité, surmenage des systèmes d'assurance maladie, et surcharge des soins primaires.

Comme le souligne Gandjour, les coûts induits par le COVID long — directs et indirects — sont susceptibles de dépasser ceux des formes aiguës de la maladie, en raison de leur caractère durable, multifactoriel et difficilement réversible [193]. Il ne s'agit donc pas uniquement d'un enjeu médical ou épidémiologique, mais d'un défi macro-économique et organisationnel pour les systèmes de santé.

Or, dans la majorité des pays, les dispositifs mis en place restent embryonnaires : absence de reconnaissance administrative du diagnostic, défaut de parcours de soins coordonnés, retard dans le financement de la recherche, et vide statistique sur la prévalence réelle. En Belgique, bien que l'assureur national ait organisé un accès aux soins, aucune diffusion d'information ni aucune formation des acteurs de terrain n'ont été mises en place par les autorités académiques ou politiques. Cette inertie est aggravée par une fragmentation institutionnelle marquée entre niveaux de pouvoir (fédéral, communautaire, régional), qui rend la gouvernance sanitaire inefficace, voire inopérante. Cette complexité structurelle alimente un sentiment d'abandon chez les patients, mais aussi une impuissance croissante chez les professionnels de santé confrontés à une pathologie qu'ils ne peuvent ni diagnostiquer aisément, ni orienter dans un circuit de soins stable.

En Suisse des recommandations aux médecins traitants ont été élaborées par un consensus d'experts [194] pour les expertises en vue de l'assurance invalidité, basées sur une description minutieuse des limites fonctionnelles plutôt que sur un diagnostic catégoriel. Ces recommandations concernent les troubles fonctionnels comme les douleurs ou la fatigue chronique auxquels on assimile le COVID long. Aux Pays-Bas, la mise en place de centres d'expertise dans chaque province constitue une réponse organisationnelle visant à structurer l'offre de soins [195]. L'Europe, elle aussi, reste en deçà, tant dans la prise en compte de l'ampleur du phénomène que dans la structuration d'une réponse concertée. Il en résulte une désorganisation systémique où l'absence de reconnaissance politique nourrit celle de la médecine, fermant ainsi un cercle vicieux de déni, de retard et de souffrance non prise en charge.

## Un révélateur systémique et une opportunité de transformation

*La plupart des commentateurs reconnaissent que la standardisation est un processus puissant. Bien utilisée, elle promet de rendre la médecine plus accessible, plus rentable et plus démocratique. Mais si elle est mal employée, elle risque d'étouffer la créativité et de transformer les soins de santé en un carcan bureaucratique.*

— Stefan Timmermans et Marc Berg. *The gold standard : the challenge of evidence-based medicine*. Temple University Press, 2010 [196].

Ainsi, le COVID long agit comme un révélateur de vulnérabilités structurelles à tous les niveaux du système de santé et au-delà. Il incarne la complexité d'une pathologie située à la croisée des sciences biomédicales — en pleine mutation —, des rapports sociaux de pouvoir, des inégalités de genre, et des inerties institutionnelles et politiques. Sa polysémie symptomatique, sa chronicité imprévisible, son hétérogénéité interindividuelle, en font une pathologie qui échappe aux cadres classiques de la médecine fondée sur les évidences, du diagnostic standardisé et du traitement ciblé.

Mais au-delà du défi médical et organisationnel qu'il représente, le COVID long constitue une opportunité inédite pour interroger en profondeur nos épistémologies de la santé. Il invite à repenser la manière dont nous formons les soignants, dont nous écoutons les patients, dont nous construisons — ou négligeons — les parcours de soins. Il oblige à dépasser les cloisonnements disciplinaires et à intégrer des approches transversales, interprofessionnelles et participatives.

Enfin, il nous confronte à une question éthique fondamentale : que devient la médecine lorsqu'elle est déstabilisée par une maladie qu'elle ne comprend pas ? Loin de n'être qu'un objet médical, le COVID long constitue un *fait social total*, au sens maussien du terme [197] : il engage la biologie, l'économie, la politique, les normes sociales, et notre rapport même à la connaissance, à la vulnérabilité et à la reconnaissance. Cette dimension globale, systémique, fait écho à d'autres crises sanitaires comme celle du VIH, où le champ médical s'est trouvé confronté à des formes inédites de souffrance, de contestation et de reconfiguration du savoir médical [198].

## Quelle position/posture pour le soignant dans sa pratique ?

«La connaissance du réel est une lumière qui projette toujours quelque part des ombres. Elle n'est jamais immédiate et complète. Elle est toujours une rectification d'une connaissance antérieure. Il faut donc faire table rase de ce que l'on croit savoir, et reprendre patiemment l'esprit même de la science, qui est une lutte contre l'illusion.»

— Gaston Bachelard, *La Formation de l'Esprit Scientifique*, 1938 [199].

Répondre au défi du COVID long, c'est refonder la confiance entre soignants et soignés, c'est reconstruire un langage commun entre science et clinique, et c'est surtout reconnaître que toute médecine, pour rester vivante, doit savoir se remettre en question.

Le COVID long nous confronte à la même incertitude que toutes les maladies chroniques pluri-systémiques d'origine inconnue. On a devant soi 2 possibilités :

1. On peut se trouver face à une maladie rare dont la reconnaissance scientifique reste incomplète. Les associations de patients atteints de maladies rares rappellent

souvent la longue errance diagnostique, parfois résolue par la découverte ultérieure d'un marqueur biologique. Une personne sur dix-sept est susceptible d'être touchée par une maladie rare au cours de sa vie, ce qui implique que le médecin généraliste en rencontrera régulièrement [200]. Ce constat incite à poursuivre les investigations et à éviter de clore prématurément les possibilités diagnostiques par une psychiatrisation réductrice [201]. L'étiquette psychiatrique constitue en effet une forme de réductionnisme, d'autant plus qu'elle résulte fréquemment de l'observation d'un état anxioc-dépressif réactionnel aux atteintes cumulées de la maladie et au défaut de reconnaissance qui l'accompagne.

2. On peut être face à une maladie complexe aux déterminants bio-psychosociaux et devant ce type d'affections on connaît l'effet délétère des investigations qui n'en finissent plus et qui éludent le versant narratif et subjectif de la souffrance du patient en lui répondant « à côté ». Le généraliste ne doit pas perdre son rôle de traducteur [173] qui permet au patient d'élaborer sa souffrance même si c'est parfois difficile.

Comment se positionner face à un tel dilemme : rester fidèle à l'héritage de Balint [202] tout en demeurant ouvert aux avancées de la science ? Cette posture exige un véritable grand écart. Suivant l'enseignement de Gaston Bachelard [199], qui a dressé l'inventaire des obstacles à la connaissance scientifique au tournant des XVIII et XIX siècles, en montrant combien les images, analogies et métaphores pouvaient faire écran à la compréhension, nous devons aujourd'hui entreprendre le même effort de *psychanalyse*, à une époque où le modèle biomédical triomphe.

Ce dernier propose une nouvelle métaphore : celle d'un monde rationnel, catégoriel, comparable à un programme informatique, où les standards sont érigés en vérités intouchables [196], ce qui laisse peu de place à la parole singulière du patient.

Nous avons tenté d'identifier ces nouveaux obstacles. Il est possible de les surmonter par une discipline de l'esprit fondée sur la mise à l'épreuve constante des savoirs acquis, leur rectification, voire une rupture, en définissant ainsi la posture éthique du médecin généraliste face à l'incertitude :

- La catharsis intellectuelle et affective nous oblige à la réflexivité et à être bien au clair sur nos tendances médicales défensives [203]
- La réforme de notre esprit nous amènera à une position plus inductive, à l'écoute du patient en devenant un anthropologue à notre manière [182].
- Le refus de l'argument d'autorité impliquera le postulat de sincérité [204] : le patient doit être cru, sinon on fait une médecine militaire à la recherche de simulateurs, ce qui n'est plus de la médecine générale.
- Les commentateurs de Bachelard ajoutaient qu'il faut laisser sa raison inquiète et continuer de se poser des questions. C'est d'ailleurs la position originale de Sackett créateur de la médecine basée sur l'évidence.
- Puisqu'il est impossible de définir ce que l'on ne connaît pas encore, il est indispensable de redonner la parole aux patients. Cette parole, lorsqu'elle est rigoureusement recueillie et structurée, constitue un fait biologique à part entière. Organisée de manière cohérente, elle peut devenir un biomarqueur terminologique [205].

Face à un patient qui *n'a rien* sur ses bilans, mais qui *ne peut plus vivre comme avant*, il est essentiel de suspendre son jugement, d'écouter activement, et d'admettre

que notre science ne sait pas encore tout. Ne pas reconnaître le COVID long, c'est ajouter de la violence médicale à la souffrance. Le rôle du médecin n'est pas seulement de diagnostiquer ce qui est visible, mais d'accompagner ce qui est invisible.

### En langage clair

**COVID long : une nouvelle maladie face à une médecine déstabilisée** Le COVID long bouscule profondément notre système de santé. Malgré les milliers d'études publiées, de nombreux médecins restent dans le flou. Les patients, eux, se sentent abandonnés, pas crus, envoyés de consultation en consultation, sans réponses. Une fracture s'est creusée : entre patients et médecins, mais aussi entre médecins et scientifiques.

**Pourquoi ?** Parce que le COVID long est une maladie nouvelle, différente de tout ce que la médecine connaît. Elle touche la mémoire, la concentration, le langage, le système nerveux et les vaisseaux sanguins — et souvent, surtout les femmes. Les examens sont souvent normaux, mais la souffrance est bien réelle. Cette situation révèle plusieurs problèmes :

- Une médecine trop centrée sur la technologie et les organes, pas assez sur la personne.
- Une formation médicale peu critique, où l'on apprend à répéter plutôt qu'à réfléchir.
- Une influence trop forte de l'industrie pharmaceutique sur l'information médicale.
- Une absence de réponse politique, malgré les conséquences sociales et économiques massives du COVID long.

Le COVID long montre à quel point la médecine et la société doivent évoluer. C'est un défi, mais aussi une opportunité pour repenser notre façon de soigner, d'écouter et de comprendre.



## **3.16 Perspectives d'autres médecins membres du Réseau Long COVID**

Le Réseau de Recherche Long COVID s'est constitué de manière progressive, en l'absence de coordination effective par les pouvoirs publics. Ce sont les patients eux-mêmes, confrontés à la méconnaissance et parfois à la négation de leur vécu, qui ont pris l'initiative de mettre en lien les professionnels de santé attentifs à leur expérience. Grâce à cette dynamique de terrain, quelques médecins se sont progressivement impliqués dans les échanges. Peu à peu, des collègues sensibles à la réalité du COVID long ont souhaité participer aux discussions et aux travaux du réseau.

### **3.16.1 COVID long et douleur chronique : une nouvelle réalité en consultation**

*Par Bernard Vanderick, MD, Anesthésiste algologue, Clinique St Anne St Rémi, Bruxelles*

Depuis l'émergence du COVID long, les consultations en algologie voient apparaître un nombre croissant de patients présentant des douleurs chroniques d'apparition récente, aux caractéristiques atypiques. Ces plaintes, un des symptômes le plus important du Long COVID [206], diffèrent nettement de celles classiquement rencontrées dans les syndromes douloureux chroniques : leur récit, leur topographie et leur évolution ne suivent pas les schémas habituels, rendant le diagnostic difficile et les choix thérapeutiques incertains.

Les tableaux cliniques rapportés incluent des céphalées persistantes, des douleurs à type neuropathique non systématisées, des myalgies diffuses ainsi que des arthralgies. Ces symptômes douloureux s'inscrivent souvent dans un contexte d'altération globale de l'état général, avec un retentissement significatif sur la qualité de vie. Il peut s'agir, dans certains cas, d'une décompensation chez des patients déjà connus pour des douleurs chroniques. Toutefois, pour un grand nombre d'entre eux, il s'agit de symptômes douloureux apparus de novo, dans le sillage d'une infection par le SARS-CoV-2.

Les premières données épidémiologiques font état d'une incidence de douleur chronique post-COVID allant de 15 à 45 %. Une étude publiée en 2023 par Gabriel T. Kubota et Felipe H. C. Soares analyse spécifiquement l'apparition de douleurs chroniques nouvelles après une infection COVID-19 [**kubota2023postCOVID**]. Les auteurs y identifient différents phénotypes douloureux, incluant notamment des douleurs musculosquelettiques et neuropathiques. Ces douleurs s'accompagnent fréquemment de fatigue, de troubles du sommeil, d'anxiété et de symptômes dépressifs.

La physiopathologie de ces manifestations reste encore mal comprise. Plusieurs hypothèses sont évoquées, allant d'un processus inflammatoire persistant à des atteintes tissulaires multisystémique. En l'état actuel des connaissances, il serait prématuré d'assimiler ces tableaux à d'autres entités bien décrites telles que la fibromyalgie ou le syndrome de fatigue chronique. Il convient également de rappeler que la douleur chronique est une expérience complexe, à la fois sensorielle et émotionnelle. Cette double composante implique que le ressenti douloureux dépend en partie du vécu

subjectif et des mécanismes cognitifs du patient [207].

L'aspect émotionnel de la douleur, particulièrement plastique, peut favoriser la chronicisation, notamment lorsqu'il coexiste avec de la fatigue, de l'anxiété ou des troubles du sommeil. La prise en charge de ces patients se révèle dès lors particulièrement complexe. Elle nécessite une approche pluridisciplinaire, centrée à la fois sur les symptômes physiques, la détresse psychique, et les limitations fonctionnelles. Toutefois, cette réalité clinique reste encore peu reconnue, en raison de la difficulté diagnostique et de l'absence de critères consensuels permettant de caractériser ces syndromes douloureux post-COVID.

### 3.16.2 Expérience à l'hôpital de Ath

*Paul Thielemans, médecin interniste, Hôpital d'Ath, Belgique*

Certaines observations issues de mon expérience hospitalière peuvent venir enrichir la compréhension du tableau clinique du COVID long. Ces constats proviennent d'une série d'environ 80 patients rencontrés à l'hôpital d'Ath entre fin 2022 et début 2025, dans le cadre de consultations spécialisées ponctuelles, sans qu'il s'agisse d'un véritable suivi longitudinal.

Les plaintes exprimées par les patients présentent plusieurs caractéristiques marquantes. En premier lieu, la chronologie de la symptomatologie est fréquemment déroulante : absence de facteur déclenchant clair au moment de l'apparition des symptômes, horaires et durées imprévisibles, fluctuations marquées avec des périodes d'amélioration suivies de rechutes inopinées. Ces variations concernent surtout la fatigue, les céphalées et les douleurs des membres.

Ensuite, les plaintes échappent souvent aux cadres nosologiques classiques. Par exemple, les céphalées ne répondent pas aux classifications usuelles, et les douleurs des membres ne s'accompagnent ni de signes inflammatoires articulaires (rougeur, œdème), ni de signes neurologiques francs évoquant une polynévrite. Il est également fréquent d'observer une réactivation de douleurs anciennes, antérieures à l'infection initiale, donnant l'impression que le COVID long agit comme un facteur de rappel douloureux : « il appuie là où ça faisait ou avait fait mal » [138].

L'évolution vers la chronicité est souvent associée à un état anxiodépressif secondaire, dont l'intensité varie selon les patients, mais qui contribue à la complexité du tableau clinique global [139].

Concernant l'incapacité de travail, une caractéristique notable est la forte motivation des patients à reprendre leurs activités. Cette volonté se manifeste spontanément, avec des tentatives concrètes de réinsertion professionnelle, hélas souvent suivies d'échecs [140].

Ces observations ont été recueillies dans un cadre particulier : n'étant ni en position ni en droit de me substituer au médecin généraliste traitant, les consultations se limitaient à des évaluations ponctuelles, motivées par des examens, des démarches administratives (attestations d'incapacité) ou la demande du patient lui-même.

Il ne s'agissait donc pas d'une prise en charge continue. Néanmoins, ces histoires cliniques confirment les descriptions existantes dans la littérature [141] et illustrent le désarroi des patients confrontés à l'absence de réponse structurée, en dépit des efforts déployés par l'INAMI.

Le bilan de cette consultation ouverte fin 2022 répondait à plusieurs objectifs :

1. identifier des diagnostics méconnus ou sous-estimés (asthme, carence martiale, diabète) [146] ;
2. fournir un compte rendu médical structuré, utile à la mémoire, à la compréhension et aux démarches administratives ;
3. constituer un registre de patients à visée de recherche ;
4. organiser une réunion mensuelle multidisciplinaire (MG, spécialistes, paramédicaux). Cette initiative a échoué après deux trimestres, sauf pour quelques collaborations fructueuses (ergothérapie, neuropsychologie, assistance sociale) et rares échanges avec les MG traitants.

### **3.16.3 Une consultation long COVID au Clinique Saint-Luc de Bouge, Belgique**

*Dr Jean-Baptiste Nicolas, interniste général*

La pandémie de COVID-19 est arrivée comme un raz de marée, submergeant les soins de santé dès le début de l'année 2020. À peine cette crise mondiale stabilisée, une autre forme de pandémie a émergé : le COVID long, plus insidieux, plus difficile à saisir.

Initialement perçu comme une simple phase de récupération post-infectieuse, il s'est révélé être une affection chronique, inattendue, persistante. Les patients, souvent jeunes, actifs et en bonne santé auparavant, ont vu leur quotidien basculer. Le moindre effort, physique ou intellectuel, devenait épuisant. La majorité se retrouvait en arrêt de travail prolongé. L'impact socio-économique est considérable.

Progressivement, les professionnels de santé ont pris conscience de l'ampleur du phénomène. Plus de 200 symptômes ont été recensés à ce jour, dont certains très fréquents : fatigue (98 %), malaise post-effort (89 %), troubles cognitifs ou « brouillard mental » (85 %), dyspnée, dysautonomie (POTS, hypotension orthostatique, déséquilibre, troubles digestifs), affectivité anxioc-dépressive [**davis2023longCOVID**, 92].

Cette symptomatologie protéiforme, aspécifique, a dérouté le corps médical. Ces patients ne rentraient pas dans les classifications classiques, et furent trop souvent redirigés vers des consultations psychiatriques.

Heureusement, la science a avancé : les études montrent une physiopathologie bien réelle, incluant dérégulation immunitaire, neuroinflammation, dysfonction endothéliale, microthromboses, persistance virale, dysbiose, phénomènes auto-immuns et *immune priming* [**davis2023longCOVID**, 208].

Ma pratique clinique a été profondément bouleversée. En 2021, j'ai commencé à recevoir quelques patients souffrant de plaintes post-COVID. Leurs examens spécialisés étaient normaux, mais les symptômes persistaient. En me documentant, j'ai noté de fortes similitudes avec l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC), tant sur le plan clinique que physiopathologique [208].

Sans protocole établi, la prise en charge était au départ très empirique. Hormis quelques conseils sur le *pacing*, le réentraînement doux, le soutien psychologique et neuropsychologique, nous étions démunis. Valider les symptômes constituait un socle éthique et clinique. En m'appuyant sur les rares données disponibles en EM/SFC et les premières recommandations sur le COVID long, j'ai prescrit, selon le profil de chaque patient, des traitements visant à réduire la neuroinflammation, améliorer la perfusion

cérébrale, réguler les neurotransmetteurs, moduler la dysautonomie, avec parfois des approches de neuromodulation. J'ai aussi insisté sur les mesures hygiéno-diététiques, la kinésithérapie douce, la revalidation cognitive et le soutien psychologique.

Une partie des patients a montré des signes d'amélioration. Ma consultation s'est rapidement retrouvée débordée via le bouche-à-oreille et les réseaux sociaux, les délais passant de 3 à 6 mois en quelques semaines. D'autres collègues wallons évoquent la même saturation.

Je suis aujourd'hui plus de 300 patients atteints de COVID long. Beaucoup développent à la suite de cette pathologie des syndromes associés : EM/SFC, douleurs chroniques, troubles neurovégétatifs. J'ai dû réorganiser entièrement mon activité pour me consacrer à cette prise en charge.

Malheureusement, nos capacités individuelles sont insuffisantes face à l'ampleur du phénomène. L'INAMI a heureusement lancé une réflexion sur la création de centres de compétences pluridisciplinaires pour les syndromes post-infectieux. Ce besoin est criant, autant pour les patients que pour les soignants submergés.

Je conclus en insistant : il est urgent de dépasser les idées reçues. Le COVID long est une réalité biologique, invalidante. L'errance médicale entraîne erreurs, retards, surcoûts sociaux, désespoir et souffrance psychique. Nous devons valider les plaintes, structurer la prise en charge, et offrir une réponse collective, rigoureuse et bienveillante.



# Chapitre 4

## Discussion

*Par Marc Jamoullé*

Notre réseau de recherche, né en médecine générale et structuré autour d'un partenariat informel entre cliniciens, patients et scientifiques, a mis en œuvre une approche intégrée combinant observations cliniques, analyses multi-omiques, imagerie fonctionnelle et sciences sociales afin de documenter et mieux comprendre le COVID long.

### 4.1 Genèse du Réseau de Recherche Long COVID

L'incertitude clinique constitue une compétence centrale des médecins généralistes, habitués à accompagner les patients dans des situations où le diagnostic n'est pas immédiatement évident. La répétition de cas présentant un ensemble de symptômes persistants et inconnus a mis en évidence cette compétence, tout en soulignant la nécessité d'une exploration plus approfondie.

C'est dans ce contexte qu'a émergé une recherche-action originale. Un pont a été établi entre les soins primaires et la recherche scientifique, donnant naissance au *Réseau de Recherche Long COVID*. Grâce aux contacts préexistants avec des équipes de génétique, ce réseau informel s'est rapidement internationalisé, établissant des liens entre la Belgique, la France, la Suède et la Suisse. Il s'est développé en marge des programmes transnationaux institutionnels, sans financement dédié, mais avec une volonté partagée : comprendre et documenter le COVID long en articulant clinique quotidienne, sciences biomédicales et sciences sociales.

### 4.2 Outils d'évaluation

En 2021, les échelles et outils spécifiquement conçus pour le COVID long étaient encore peu développés. Nous avons choisi de recourir à des instruments déjà validés en médecine générale, tels que le *DUSOI* (Duke Severity of Illness Checklist) et les *COOP/WONCA Charts*. Ces outils présentent comme atout principal une approche globale de l'état de santé, intégrant dimensions cliniques, fonctionnelles et subjectives.

Les *COOP/WONCA Charts*, par exemple, s'appliquent en deux à trois minutes, ne nécessitent pas de savoir lire, sont rapidement intégrés par les patients et fournissent des résultats comparables à des outils plus complexes de qualité de vie [209]. Leur

simplicité et leur faible coût en temps et en ressources en font des instruments adaptés à la première ligne.

De nombreuses études ont depuis analysé l'impact du COVID long avec des outils similaires, parfois centrés sur des dimensions spécifiques comme la fatigue [210, 211]. Notre choix reflète une approche pragmatique, privilégiant une vision globale de l'état de santé du patient plutôt qu'une mesure isolée. De nouveaux instruments plus ciblés sont désormais disponibles [212] ou en cours de validation, y compris pour les enfants [213, 214].

### 4.3 Recours aux modèles de langage de grande taille (LLM)

Les modèles de langage de grande taille (LLM), tels que ChatGPT, offrent des perspectives inédites pour structurer les récits cliniques et soutenir le raisonnement diagnostique dans le COVID long. Une revue systématique de plus de 760 études souligne leur potentiel en diagnostic, éducation et décision clinique [215], tandis que d'autres mettent en évidence leurs limites actuelles (risques de biais, manque d'évaluations standardisées, erreurs d'« hallucination ») [216].

Dans des études comparatives, l'assistance par LLM améliore la précision diagnostique en établissant des diagnostics différentiels complexes [217]. Leur usage pourrait donc enrichir l'analyse symptomatique et standardiser les récits via des référentiels comme l'HPO. Cependant, leur rôle doit rester complémentaire à l'expertise humaine, empathique et contextualisée des médecins généralistes.

### 4.4 Signatures biologiques et persistance virale

Les signatures biologiques identifiées par notre réseau (transcriptomiques, protéiques, immunitaires) soutiennent l'hypothèse d'une persistance virale, déjà évoquée par plusieurs travaux internationaux. La réversibilité partielle observée sous antiviraux renforce cette hypothèse, mais des essais contrôlés sont nécessaires.

Des données expérimentales récentes confirment cette perspective : à l'Institut Pasteur, la persistance du SARS-CoV-2 a été démontrée dans le tronc cérébral du hamster jusqu'à 80 jours après infection, avec présence d'ARN et de protéines virales [218]. Ces résultats confortent l'idée d'un réservoir viral actif pouvant contribuer à la symptomatologie chronique.

### 4.5 Neuro-imagerie et biomarqueurs biochimiques

La neuro-imagerie fonctionnelle et les biomarqueurs biochimiques révèlent des perturbations métaboliques et vasculaires invisibles aux examens standards, suggérant des atteintes persistantes en lien avec les symptômes. Leur place en pratique clinique reste toutefois à définir, compte tenu des coûts et de la disponibilité.

Il convient de souligner qu'en Belgique, malgré de nombreuses démarches, il n'a pas été possible de réaliser des IRM fonctionnelles, pourtant plus accessibles en France. Cette disparité illustre les inégalités d'accès à des outils diagnostiques de pointe.

## 4.6 Apports des sciences sociales et anamnèse

Les sciences sociales mettent en évidence un déséquilibre épistémique : faute de biomarqueurs établis, les récits des patients sont souvent disqualifiés, alimentant l'errance diagnostique et des explications psychologisantes. La recherche qualitative internationale a documenté avec précision la souffrance liée au COVID long et ses conséquences sociales [219, 220].

En Belgique, une enquête qualitative a été amorcée en 2021 mais n'a pu être poursuivie faute de moyens. Cette lacune limite l'intégration de l'expérience vécue dans la recherche, alors qu'elle constitue une source essentielle de connaissance.

## 4.7 Terminologie au service des patients

L'usage de l'*Human Phenotype Ontology (HPO)* illustre l'intérêt d'une terminologie clinique normalisée au service direct des patients. Elle permet de transformer les récits en un langage standardisé, facilitant leur intégration dans la recherche biomédicale et contribuant à la reconnaissance de l'expérience vécue.

D'autres applications d'ontologies ont montré leur pertinence en psychiatrie [221], en médecine narrative [222] et dans le diagnostic différentiel [223]. Ainsi, loin d'être un outil administratif, la terminologie devient un instrument de reconnaissance et de précision diagnostique.

## 4.8 Forces et limites de l'approche

L'approche pluridisciplinaire démontre sa force en croisant données moléculaires, cliniques et sociales. Mais elle confronte à la difficulté d'intégrer des informations hétérogènes dans la pratique quotidienne.

Une spécificité de cette étude réside dans le fait que la clinique a été portée principalement par un seul médecin de première ligne. Cette unicité est une force (continuité, cohérence, connaissance fine des trajectoires) mais aussi une faiblesse (risque de biais, faible reproductibilité).

L'absence de financements et de structures logistiques souligne la fragilité d'un modèle fondé sur l'engagement individuel. Pour pérenniser ces avancées, il faudra consolider les bases institutionnelles, financières et collaboratives.

## 4.9 Comparaison avec la littérature

Dès 2021, plusieurs guidelines internationales ont été publiées pour guider la médecine générale [224, 225, 226]. En 2023, une étude rétrospective sur les dossiers des généralistes anglais a confirmé le caractère multisymptomatique du COVID long [227]. Le *Patient-Led Research Collaborative* a publié des données convergentes issues de milliers de patients [228].

Des approches basées sur le traitement automatique du langage en soins primaires étaient déjà en place avant la pandémie et se sont révélées pertinentes pour le COVID long [229].

Notre étude ne peut rivaliser avec la cohorte RECOVER, financée à grande échelle aux États-Unis [230], mais nos résultats convergent largement, confirmant le COVID long comme maladie chronique, multisystémique et persistante.

À la différence des autres pays où les réseaux ont été impulsés par les pouvoirs publics et centrés sur les hôpitaux, notre démarche est ascendante (*bottom-up*), issue des soins primaires et construite avec les patients. Elle démontre que la médecine générale peut être un moteur de recherche innovant, reliant directement expérience clinique et science de haut niveau.

L'un des principaux défis rencontrés au cours de cette recherche réside dans l'accumulation progressive des données. Au lancement de l'étude, rien ne laissait présager qu'en l'espace de quatre années, le nombre de patients inclus atteindrait 320. Si la collecte des données a été réalisée de manière systématique, l'ensemble des patients n'a toutefois pas pu être revu. En raison de ressources financières limitées, il n'a pas été possible de mobiliser le personnel nécessaire à l'analyse approfondie de ce corpus. Sans financement supplémentaire, il existe un risque réel que ces données, bien que précieuses, demeurent inexploitées et alimentent ce qui pourrait devenir un « cimetière de données ».

## 4.10 L'enregistrement des consultations : enjeux éthiques et retombées cliniques dans le cadre du COVID long

### Une utilisation clinique, non une démarche de recherche *a priori*

Dans le cas qui nous occupe, l'enregistrement n'est pas utilisé dans une visée de recherche classique. Il s'inscrit dans la pratique de la médecine générale en Belgique, dans une relation thérapeutique engageant le médecin et le patient. Le médecin, responsable du dossier médical informatisé, veille à ce que les données collectées soient intégrées dans ce dossier auquel le patient peut avoir accès.

Grâce aux technologies actuelles, notamment l'usage d'un smartphone, l'enregistrement du discours du patient devient fluide. Il permet de capter un récit souvent complexe, difficile à structurer dans le fil de l'entretien.

### Transparence et collaboration

L'enregistrement est toujours réalisé avec le consentement explicite du patient, qui peut suivre en temps réel, sur l'écran du médecin, la retranscription automatique de ses propos, en français. Cette retranscription, visible, relue et corrigée, est intégrée dans l'application prévue à cet effet. Ce processus révèle une structuration nouvelle des plaintes et permet au patient de percevoir la réalité et la cohérence de sa maladie.

### Une fonction thérapeutique émergente

Il ne s'agit pas seulement de pouvoir extraire des données à des fins analytiques, mais de co-construire avec le patient une représentation claire de son vécu. Ce travail permet souvent de sortir du paradigme de la « maladie invisible », où tout est ressenti mais rien n'est objectivé. Dans ce contexte, l'enregistrement devient un outil de prévention

quaternaire [19]. Il aide le médecin à sortir le patient de ce "trou noir" diagnostique, où tout est ressenti mais rien n'est objectivé. Les examens sont normaux, les imageries non contributives, et le doute s'installe. C'est précisément ici que la médecine générale a un rôle clé à jouer : révéler, avec le patient, l'étendue et la cohérence de son vécu symptomatique.

## **Un ancrage éthique fort : la Déclaration de Cos (1992)**

Cette posture clinique rejoint pleinement les principes énoncés dans la Déclaration de Cos (1992) [231], élaborée par des professionnels de santé européens soucieux d'une médecine humaniste. Cette déclaration affirme le respect inconditionnel de la personne malade, la légitimité de toute forme de souffrance, et l'importance de la co-construction du soin. Elle invite à marcher "côte à côte" avec le patient, à refuser toute violence symbolique ou technique, et à reconnaître les incertitudes de la science sans masquer la réalité des pathologies émergentes. Dans le cadre du COVID long, ces principes prennent une acuité particulière. Ils appellent à entendre ce que vivent les patients, à accueillir leur récit dans sa complexité, et à leur offrir un espace de reconnaissance. L'usage technologique de l'enregistrement, lorsqu'il est intégré avec discernement, devient ainsi un outil au service d'une éthique de la relation, de la parole, et de la reconnaissance.

### **Informer, accompagner, reconnaître**

Une fois ce travail réalisé, le rôle du médecin est double : il doit à la fois informer le patient des limites actuelles de la connaissance médicale – notamment autour du COVID long – et l'aider à reconnaître qu'il est atteint d'une maladie chronique, souvent invisible, mais invalidante. Cette maladie affecte en profondeur les fonctions cognitives, physiques, émotionnelles, et l'organisation même de la vie quotidienne. Le patient est en outre confronté à une double négation : celle de la maladie – parce qu'elle ne se voit pas – et celle de sa propre existence en tant que sujet souffrant, remise en cause par certains professionnels de santé.«

On est ici bien loin de la recherche quantitative appliquée à des cohortes anonymes. Il s'agit d'une démarche profondément personnalisée, inscrite dans une relation de soin. Dans ce cadre, l'exigence d'un consentement formel signé devient secondaire : le patient est là, actif, engagé dans l'échange. Tant que les données restent dans le cadre confidentiel du cabinet médical et du dossier informatisé, leur usage est conforme au secret professionnel.



# Chapitre 5

## Conclusion

### Une recherche action participative

Les principales activités issues de cette démarche de recherche participative sont présentées ici à partir du savoir expérientiel des patients, considérés comme des partenaires indispensables du processus scientifique. Chaque composante du réseau est examinée successivement, en commençant par la clinique — espace primordial d'écoute, de relation et de compréhension de la souffrance vécue.

Dans ce contexte, aucune recherche ne saurait être conçue de manière abstraite ou détachée. Ce sont les patients, à travers leurs récits, leurs expériences vécues et leurs apports biologiques, qui alimentent les investigations menées par les chercheurs confrontés à la complexité des atteintes provoquées par le SARS-CoV-2. Leur expérience ne constitue pas seulement le point de départ de la recherche, mais en demeure également le fil conducteur tout au long du processus de production des connaissances.

### Principaux résultats

- Faire le pont entre les soins primaires et la recherche multidisciplinaire de pointe est possible.
- La clinique permet d'identifier, décrire, nommer la maladie, dire la souffrance.
- Le partenariat avec le patient domine la recherche.
- Des outils de biologie moléculaire de pointe ont permis le criblage à grande échelle des fluides de patients, à la recherche de biomarqueurs ou de signes de persistance virale.
- La transcriptomique identifie des ARN antisens longtemps après la dernière infection, indiquant très probablement la présence d'un réservoir viral.
- La protéomique a mis en évidence la présence persistante de protéines virales plusieurs mois après l'infection initiale.
- La neurobiologie démontre la transmissibilité des symptômes liés à la douleur chez la souris.
- Le profilage immunitaire confirme l'hypothèse virale.
- La génomique avance lentement pour montrer les origines.
- La virologie a pu isoler, identifier et cultiver le virus, même des années après l'infection aiguë.

- L'imagerie cérébrale avancée révèle une inflammation et/ou des anomalies du métabolisme ou de l'activité neuronale et/ou gliale.
- La recherche qualitative permet de comprendre la détresse et la perturbation de la vie des patients.
- Le système de santé ne réagit pas de façon efficiente devant une nouvelle maladie et les politiques sont absents des débats.
- Il y a dissociation entre les patients et les médecins, et entre la médecine et la science.

Ce rapport témoigne de l'émergence, au cœur même de la médecine générale, d'une pathologie aussi complexe qu'invisible : le COVID long. Derrière les symptômes multiples et fluctuants se dessine une maladie chronique post-virale, multisystémique, profondément invalidante, qui bouleverse les repères traditionnels de la clinique, du diagnostic et de la prise en charge.

L'approche interdisciplinaire et participative développée par le Réseau de Recherche Long COVID a permis de dépasser les impasses de l'objectivation biomédicale classique en intégrant les apports conjoints des patients, des cliniciens et des chercheurs de terrain. L'utilisation de l'ontologie phénotypique humaine (HPO), l'analyse fine des récits cliniques et l'ouverture aux sciences omiques et aux humanités numériques ouvrent une voie nouvelle vers la reconnaissance du COVID long comme une entité médicale à part entière, tout en posant les bases d'un modèle de recherche ancré dans la réalité des soins.

Il est désormais urgent que les autorités publiques belges et européennes prennent la pleine mesure de cette crise sanitaire silencieuse. Ce rapport appelle :

- ★ **À la reconnaissance officielle du COVID long** comme maladie chronique systémique par les instances sanitaires belges, avec une nomenclature dédiée, une structuration des parcours de soins et un accès facilité à l'expertise multidisciplinaire.
- ★ **À la création de centres de référence transversaux**, en lien avec les soins de première ligne, dotés de ressources humaines, techniques et numériques à la hauteur des besoins.
- ★ **À un financement public pérenne de la recherche**, orienté vers l'identification de biomarqueurs, le développement d'outils diagnostiques et l'évaluation de traitements personnalisés.
- ★ **À l'intégration proactive dans les dynamiques européennes**, telles que le European Health Data Space (EHDS), l'initiative CHGE ou les programmes Horizon Europe, afin que la Belgique prenne part à l'effort collectif de connaissance et d'innovation.
- ★ Enfin, à **une refondation éthique de la relation soignant-soigné**, centrée sur la reconnaissance du vécu des patients, la lutte contre l'errance médicale, et la prévention quaternaire comme impératif de santé publique.

Le COVID long n'est pas une exception épidémiologique, mais un signal d'alerte sur notre capacité à penser, écouter et soigner dans la durée. À l'heure où la santé numérique, la biologie de précision et la participation citoyenne redessinent les contours de la médecine, il est impératif que les décideurs politiques s'engagent avec lucidité et courage dans cette transformation nécessaire.

# Table des figures

1.1	Sac de mots des patients. Nuage de mots extraits des verbatims de 34 patients rencontrés en 2021. (M. Jamoulle)[4] (Version en anglais). Le terme Loss (Perte) domine . . . . .	2
1.2	Modèle de prévention croisant le vécu du patient et l'action du médecin. Notons que dans ce modèle, la ligne du temps oblique amène patient et médecin au point Oméga. Ils sont tous les deux mortels. Dans le Long COVID, Le patient est perdu dans la case 4, il se vit malade et le médecin ne lui reconnaît pas sa maladie. Pour éviter ce calvaire au patient, le médecin doit appliquer un processus d'autocontrôle de sa connaissance (Jamoulle, 1986) . . . . .	5
1.3	Charge de morbidité de certaines maladies aux États-Unis, mesurée en AVAI (DALYs). . . . .	6
1.4	Homme, 29 ans. Étudiant en master en sciences humaines. COVID aigu en 06/2020, 2 autres Épisodes de COVID aigu en 2021 et 2023. Patient ambulatoire. Diagnostic de COVID long posé en 02/2025. Scintigraphie au technétium 03/2025 ; Perfusion cérébrale hétérogène avec de nombreuses zones d'hyperfixation focale non systématisée signant une encéphalite à Sars Cov 2. A consulté auparavant dans 9 institutions de soins dans 7 villes différentes entre 06/2020 et 01/2025. Hors biologie, on identifie 38 médecins de 15 spécialités différentes ayant participé au processus de soins (source ; Hub du Réseau Santé Wallon, logiciel Medispring). M.Jamoulle Consultation. 2025.	10
1.5	Acrylique de Nora Jamoulle intitulée <i>Fog</i> . Cette œuvre évoque à la fois les incertitudes scientifiques auxquelles sont confrontés les médecins et le brouillard cérébral ressenti par certains patients, rendant la communication plus difficile entre un émetteur et un récepteur, comme s'ils évoluaient tous deux dans une même brume. . . . .	12
1.6	Cibles stratégiques de l'association de patients Long COVID Belgium .	13
2.1	Rubriques bibliographiques de la bibliographie Long COVID librement accessible sur Zotero. Les lettres font référence aux systèmes corporels (A général, B sanguin, K cardiovasculaire, Z social, etc.). La lettre Q identifie les concepts nécessaires à l'organisation conceptuelle.[39] . . . . .	24
2.2	Chaîne opératoire : du recueil initial à l'alimentation de la base OMOP (CDM). . . . .	26
2.3	Consultation médecine générale, Centre Médical Janson, Charleroi. Distribution des codes postaux des patients ayant consulté pour suspicion de Long COVID. En rouge, 76 patients appartenant à la patientèle historique du cabinet (certains ayant migré vers la capitale). En bleu, 249 patients identifiés comme Long COVID ayant un autre médecin traitant. Situation au 29 août 2025 (Courtesy Tarik Jamoulle, data engineer) . . .	28

2.4	Les patients connus du cabinet Medical Janson sont répartis surtout sur Charleroi et sa région. En bleu, les patients ayant un autre médecin traitant. (Courtesy Tarik Jamoulle, data engineer). . . . .	29
2.5	Pipeline de validation des étiquettes HPO générées par LLM à l'aide de similarités sémantiques. Les correspondances valides sont mappées à SNOMED CT puis intégrées dans le modèle OMOP CDM 5.4 (travail réalisé par O. Latignies). . . . .	33
2.6	Les 286 entrées de l'ontologie développée par Deer et al. (2021) [68] mappées aux chapitres de la CISP-3 [69]. Ce travail (M. Jamoulle et K. van Boven, Université de Nimègue) révèle une forte prévalence des symptômes neurologiques, psychologiques, respiratoires et digestifs. . . . .	34
2.7	Exemple de cellule Excel listant les symptômes et signes d'une rencontre patient. Chaque item, séparé par un point-virgule, combine le terme HPO standardisé (anglais), son code HPO (URI) et le verbatim du patient entre parenthèses. Illustration issue d'une base de plus de 300 ensembles similaires. . . . .	35
2.8	Réseau de Recherche Long COVID. Le hibou est l'épistémologue en observation : symbole du questionnement scientifique. . . . .	39
3.1	Répartition de la cohorte (n=329) au 15 août 2025 par sexe et par type de médecin traitant. Les valeurs absolues sont présentées à gauche et les pourcentages (100% par sexe) à droite. . . . .	43
3.2	Répartition par âge et par sexe de l'ensemble de la population consultante atteinte cliniquement par le COVID long (307 personnes au 1er juillet 2025). Femmes : 67 %). Patient le plus jeune : 6 ans, le plus âgé : 83 ans. Consultation, Charleroi. Dr Jamoulle et Dr Zayane, 2021-2025 . . . . .	44
3.3	Courbe de contamination par mois de 200 patients cliniquement atteints de COVID aigu ayant développé un COVID long. Consultations, Charleroi. Dr Jamoulle et Dr Zayane, 2021-2025 . . . . .	46
3.4	Degré de sévérité de l'ensemble de la cohorte selon le DUSOI. Données disponibles pour 316 patients sur un total de 337 inclus (au 15/01/2025, consultations Dr Jamoulle 2021–2025). . . . .	47
3.5	Ressenti des patients exprimés par réponse à 6 COOP Charts. Cotes de 1 (état excellent) à 5 (état très altéré). Un patient en excellente santé aurait un score de 6/30. On montre ici le pourcentage de chaque score. La maladie affecte gravement l'état fonctionnel des patients . . . . .	48
3.6	Distribution des scores de gravité des 6 Coop charts perçus par 203 patients. On voit que l'état de santé est gravement altéré, ne change pas ou s'aggrave. Dans ces conditions, les patients ne sont plus capables de travailler et les écoliers ne vont plus à l'école. . . . .	49
3.7	Le patient est l'expert de sa maladie. Feuillets apportés par une patiente à la consultation. Reproduit avec l'autorisation de la patiente. M.Jamoulle. Consultation. 2024 . . . . .	50
3.8	Diagramme illustrant l'évolution des symptômes du COVID long chez une adolescente ayant présenté sa première infection aiguë à la COVID-19 en 2021, à l'âge de 14 ans. Les symptômes représentés en vert sont les moins invalidants, en bordeaux les plus invalidantes. Le symbole PMR indique un handicap sévère empêchant la vie sociale. (Document transmis par la patiente, avec autorisation de diffusion). . . . .	50

3.9	Distribution des 50 principaux symptômes exprimés en termes HPO parmi 307 patients consultés en médecine générale en Belgique au 1 <sup>er</sup> juillet 2025 (Marc Jamoule. Consultations, 2021–2025).)	56
3.10	Revue bibliographique classée de substances et protocoles thérapeutiques explorés dans le Long COVID le plus souvent à la demande des patients Bibliothèque ouverte Long COVID sur Zotero	60
3.11	Essai clinique de Sipavibart. La patiente liste ses symptômes, leur donne une cote de 0 (absent-vert) à 6 (très sévère-rouge). Injection de Sipavibart en décembre 2024 (Dr Gilles Force, Hôpital Franco-Britannique, Paris). La patiente donne chaque jour une cote à ses symptômes. (Google Sheet partagé avec son généraliste qui suit le cas sur son smartphone.) En avril, on voit une amélioration remarquable mais l'effort reste impossible (cote 6). Des prélèvements sanguins pour analyse transcriptomique sont effectués avant et au troisième mois du traitement.	62
3.12	Un des 4 résultats positifs sur 17. L'évaluation quotidienne est réalisée par la patiente elle-même, qui attribue une cote de 0 (symptôme absent – vert) à 6 (symptôme très sévère – rouge) à chaque symptôme listé. Le traitement par Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) a débuté à la mi-janvier 2024. Au 3 février, date de fin de la prise biquotidienne pendant 15 jours, on observe une diminution nette de l'intensité globale des symptômes, avec toutefois une persistance de la fatigue et des troubles du sommeil. Dans les semaines suivantes, l'effet bénéfique s'est estompé, avec une recrudescence progressive de la symptomatologie. (Heatmap for LC symptoms, © mj & el).	63
3.13	La biologie moléculaire, par la génomique, la transcriptomique et la protéomique, permet d'explorer la réponse globale d'un organisme à une agression.	64
3.14	Schéma expérimental. Les IgG sont purifiées et isolées à partir du sérum de patients atteints de neuro-COVID long ou d'individus sains appariés pour l'âge et le sexe. Ces IgG (8 mg) sont injectées par voie intrapéritonéale à des souris femelles C57Bl/6J âgées de 8 semaines. Durant les deux semaines suivant les injections, des tests comportementaux sont réalisés afin d'évaluer les fonctions cognitives et la douleur chez les souris. $N = 10$ souris/patient.	69
3.15	Spectroscopie RM cérébrale illustrant les principaux pics métaboliques observés (Cho, Cr, NAA, Lac, Glx). L'encart en haut à droite montre la localisation anatomique du voxel étudié.	79



# Liste des acronymes

- AVAI** ; Années de Vie Ajustées sur l’Incapacité
- BPCO** ; Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- CDC** ; Centers for Disease Control and Prevention
- COVID** ; Coronavirus Disease
- DALY** ; Disability-Adjusted Life Year (équivalent anglais de AVAI)
- HPO** ; Human Phenotype Ontology
- LSR** ; Lipolysis Stimulated Receptor
- ME/CFS** ; Encéphalomyélite myalgique / Syndrome de fatigue chronique
- NASEM** ; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine
- OMS** ; Organisation Mondiale de la Santé
- POTS** ; Syndrome de tachycardie orthostatique posturale
- RECOVER** ; Researching COVID to Enhance Recovery
- SARS-CoV-2** ; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- AP-HP** ; Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
- ASBL** ; Association Sans But Lucratif
- AVIQ** ; Agence pour une Vie de Qualité (Région wallonne)
- CDM** ; Common Data Model (modèle commun de données)
- CHU** ; Centre Hospitalier Universitaire
- COOP/WONCA** ; COOP Charts – Organisation Mondiale des Médecins de Famille
- COVID** ; Coronavirus Disease
- CISP-2** ; Classification Internationale des Soins Primaires, version 2
- DMI** ; Dossier Médical Informatisé
- DUSOI** ; Duke Severity of Illness Index
- EGPRN** ; European General Practice Research Network
- EDS** ; Entrepôt de Données de Santé
- FNRS** ; Fonds National de la Recherche Scientifique (Belgique)
- FWO** ; Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (Flandre)
- GENCLIS** ; Génomique Clinique Systémique (nom d’une société française)
- Google Forms** ; Plateforme de création de formulaires de Google
- HPO** ; Human Phenotype Ontology
- ICPC-2** ; International Classification of Primary Care – version 2
- INAMI** ; Institut National d’Assurance Maladie-Invalidité (Belgique)
- KCE** ; Centre fédéral belge d’expertise des soins de santé
- LLM** ; Large Language Model
- OMOP** ; Observational Medical Outcomes Partnership
- ORBI** ; Open Repository and Bibliography – Université de Liège
- PCR** ; Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
- PMF** ; Patient Migration Format (format XML sécurisé belge)
- PROMs** ; Patient-Reported Outcome Measures

**Q-Codes** ; Codes conceptuels utilisés pour la classification des contenus en soins primaires

**RGPD** ; Règlement Général sur la Protection des Données

**RSW** ; Réseau Santé Wallon

**RAP** ; Recherche-Action Participative

**SNOMED CT** ; Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms

**ULB** ; Université Libre de Bruxelles

**ULg** ; Université de Liège

**UCLouvain** ; Université catholique de Louvain

**UZ** ; Universitair Ziekenhuis (hôpital universitaire en néerlandais)

**Zotero** ; Logiciel libre de gestion bibliographique

**COOP** ; COOP/WONCA Charts

**COVID** ; Coronavirus Disease

**FDG** ; Fluorodeoxyglucose

**fRMN** ; Functional Magnetic Resonance Spectroscopy (Fr : spectroscopie par résonance magnétique fonctionnelle)

**HPO** ; Human Phenotype Ontology

**ICPC-2** ; International Classification of Primary Care – 2nd revision

**ICPC-3** ; International Classification of Primary Care – 3rd revision

**INAMI** ; Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité

**LLM** ; Large Language Model

**LLMs** ; Large Language Models

**OMOP** ; Observational Medical Outcomes Partnership

**ORDO** ; Orphanet Rare Disease Ontology

**PET** ; Positron Emission Tomography

**PROMs** ; Patient-Reported Outcome Measures

**SARS-CoV-2** ; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

**SNOMED CT** ; Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms

**WONCA** ; World Organization of Family Doctors

**COVID** ; Coronavirus Disease

**ACE2** ; Angiotensin-Converting Enzyme 2

**ASBL** ; Association Sans But Lucratif

**AVIQ** ; Agence pour une Vie de Qualité (Wallonie)

**IgG1** ; Immunoglobuline G1

# Chapitre 6

## Annexes

### 6.1 Rapport anonymisé

Dr Jamoule 5 avril 2025

**Reproduit avec l'autorisation formelle des parents et de la jeune femme.  
À l'attention du médecin traitant**

**Patiente :** 16 ans 9 mois – Femme

Cher collègue,

Votre patiente m'a consulté en compagnie de ses parents pour avis sur son état clinique. Il s'agit d'une adolescente de 16 ans suivie pour des symptômes post-infectieux sévères apparus après un épisode de COVID pulmonaire en mai 2024. Elle présente une atteinte neurologique polysymptomatique, une fatigue chronique majeure, des troubles sensoriels, des signes de dysautonomie, ainsi qu'une altération cognitive et fonctionnelle importante.

#### **Historique clinique et symptomatologie**

*Avril–Mai 2024 : début post-infectieux*

- Infection respiratoire aiguë fébrile (38,6°C), suspectée bronchite sans PCR confirmée.
- COVID pulmonaire confirmé en mai.
- Symptômes : céphalées diffuses persistantes, fatigue dès le lever, subfibrilité nocturne, toux, mal de gorge récurrent.

*Juin–Octobre 2024 : crises neurologiques complexes*

- Céphalées holocrâniennes, photophobie modérée.
- Épisodes paroxystiques : nausées, tremblements, hyperventilation, altération de conscience, dysarthrie, hypersalivation, troubles visuels transitoires, ataxie post-critique.
- IRM cérébrale normale (17/07/2024), épilepsie exclue (15/10/2024), EEG de contrôle en attente.
- Brufen efficace sur la douleur.

*Septembre 2024 : dégradation fonctionnelle*

- Arrêt complet de la scolarité pour fatigue invalidante
- État fonctionnel altéré : ne peut plus soutenir des efforts cognitifs ou physiques continus
- Incapacité à suivre les cours à distance

## **Symptômes neurologiques et cognitifs détaillés**

### Dysfonction cognitive et exécutive

- Trouble de la compréhension écrite : lecture possible mais compréhension altérée, obligeant à relire plusieurs fois le même passage
- Mémoire immédiate déficiente : oublis fréquents des événements récents, difficulté à restituer des activités simples (ex. emploi du temps du week-end)
- Mémoire déclarative préservée : savoirs acquis conservés (ex. connaissances scolaires)
- Trouble cognitif fluctuant : phases de désorganisation mentale, notamment au réveil

### Fonctions langagières et mnésiques

- Dysarthrie épisodique, avec prosodie altérée, voix aiguë, ralentissement de la parole
- Discordance entre mot lu et prononcé : mots incorrects ou non reconnus, erreurs sémantiques
- Difficultés en calcul : troubles fluctuants, parfois incapacité à résoudre de simples problèmes

### Troubles comportementaux

- Rires inappropriés, fou rire hors contexte (ex. lors d'un repas familial), non conforme au tempérament
- Changements de comportement : repli sur soi, hypersensibilité émotionnelle, irritabilité
- Trouble de l'humeur : labilité émotionnelle, pleurs fréquents, anxiété de performance

### Troubles auditifs et visuels

- Hyperacusie sévère : sons faibles perçus comme envahissants (ex. respiration d'autrui)
- Vision floue intermittente sans anomalie ophtalmologique retrouvée

### Sensorimotricité et posture

- Intolérance orthostatique : sensations de vertige, vision noire, impression de chute lors du passage en position debout
- Hypotension orthostatique probable : suspicion de retard de réponse vasculaire
- Asymétrie faciale transitoire : abaissement des commissures labiales, lors des crises ou au réveil

### Troubles du sommeil

- Fatigue chronique non restaurée par le sommeil, avec besoin de siestes longues (2 à 3 heures) sans effet réparateur

- Rêves intenses et réalistes, confusion entre rêve et réalité
- Nycturie fréquente, réveils nocturnes pour uriner, fragmentant le sommeil
- Somnolence diurne persistante, perte d'attention en journée

### **Suivis et examens réalisés**

- IRM cérébrale normale.
- Examens biologiques non contributifs.
- EEG prévu.
- Suivi en neurologie, pédiatrie, pneumologie, kinésithérapie.
- Suivi psychologique recommandé mais non débuté.

### **Conclusion**

Le tableau est compatible avec un COVID long pédiatrique sévère, à prédominance neurologique et dysautonomique. L'état fonctionnel est sévèrement altéré, sans cause lésionnelle identifiée. Un *tilt test* est recommandé en cardiologie, et un essai thérapeutique par ivabradine envisagé.

Des études récentes soutiennent l'hypothèse d'une atteinte endothéliale persistante et microcirculatoire :

- Mejía et al.[232] : dysfonction endothéliale vasculaire systémique.
- Hohberger et al.[233] : altérations de la microcirculation maculaire et péripapillaire.
- Fogarty et al.[234] : activation endothéliale persistante et effet procoagulant prolongé.

Prévention des AVC : prescription d'Aspirine 80 mg/j. Traitement des migraines : essai de Sumatriptan / Ibuprofen.

### **Proposition de prise en charge**

- Déclaration INAMI : code 144050 à vérifier.
- Demandes de prise en charge neuropsychologique et kinésithérapeutique.
- Traitement : Asaflow 1/j, Sumatriptan à l'essai.
- Réévaluation clinique dans un mois.
- Attestation scolaire à rediscuter.

### **Recommandations complémentaires**

- Activité physique et cognitive régulière, sans surmenage.
- Utilisation de l'application Neuronation : <https://www.neuronation.com/>
- Contact avec l'Association Long COVID Belgique : <https://longCOVIDbelgium.be/>

### **Recherches en cours**

Une des raisons qui a incité la patiente à me consulter est la recherche immunologique menée sur mes patients à l'Institut REGA (KUL). Cette recherche a déjà montré la persistance d'ARN viral chez de nombreux patients. L'hypothèse de travail est celle

d'une virose chronique fluctuante et invalidante. La patiente a emporté le matériel de prélèvement sanguin pour analyses transcriptomiques et protéomiques, destinées à mettre en évidence la réponse immunitaire à l'infection par le SARS-CoV-2 et la possible persistance virale.

Bien confraternellement, Dr Marc Jamouille

## 6.2 Prompt ChatGPT – Extraction des symptômes et mappage HPO

**Titre :** « *Extraction → HPO* »    **Rôle GPT :** expert HPO

**Mission :** Extraire les symptômes post-COVID d'un texte patient libre, les mapper aux termes HPO (anglais) et codes associés, puis formater selon les règles.

**Instructions :**

1. Identifier tous les symptômes exprimés.
2. Mapper chaque symptôme au **terme HPO** (anglais) et au **code** (HP:nnnnnnn).
3. Après chaque terme HPO, ajouter entre crochets le **terme original** du patient (sans correction).
4. Formater la liste :

HPO term (HP:code) [verbatim] ; HPO term (HP:code) [verbatim] ; ...

**Contraintes :**

- Termes HPO en anglais uniquement.
- Codes stricts au format HP:xxxxxxx.
- Réponse attendue = liste formatée **uniquement**.

**Métadonnées fixes (pour export Excel)** : person1\_id = MGA.34! ; observation\_period\_start\_date = 14/05/2025

**Format source du texte à analyser :**

```
<<<
[COLLER ICI LE TEXTE PATIENT]
>>>
```

**Note : Prompt minimal pour le fichier Excel des symptômes :**

HPO index/class. Format : *Terme HPO ; URI; verbalisation ( )*. En français.  
Vérifier mapping. Export Excel, 1 ligne, séparateur « ; ».

## 6.3 Demande d'aménagements pédagogiques et raisonnables en raison d'une condition médicale

À l'attention du directeur d'école

**Objet :** Demande d'aménagements pédagogiques et raisonnables en raison d'une condition médicale

Je suis le médecin traitant de \_\_\_\_\_, élève actuellement inscrite en \_\_\_\_\_ dans votre établissement. Je me permets de vous écrire afin d'attirer votre attention sur l'état de santé de \_\_\_\_\_, qui est atteint(e) d'une maladie invalidante ayant un impact significatif sur ses capacités d'attention, de concentration, ainsi que sur sa réserve énergétique.

Cette condition médicale impose des limitations qui nécessitent des aménagements raisonnables spécifiques dans le cadre de son parcours scolaire, notamment :

**Aménagement du temps scolaire et de la charge de travail :**

- Réduction ou réorganisation de l'emploi du temps pour permettre des périodes de repos adaptées à ses besoins.
- Allègement des devoirs et travaux scolaires afin d'éviter une surcharge qui pourrait aggraver son état de fatigue.

**Aménagements pour les examens :**

- Mise en place d'un calendrier des contrôles et examens afin d'éviter la tenue de deux évaluations (tests, interrogations, examens) le même jour.
- Organisation de tests rapides correspondant au temps de concentration dont bénéficie actuellement l'élève, et possibilité de composer dans un environnement calme.
- Précision : l'élève n'a pas besoin de temps supplémentaire pour réaliser les tests, mais que ceux-ci soient effectués sur une période courte.

**Facilitation générale :**

- Mise en place éventuelle d'un accompagnement humain (AESH : Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap) pour l'aider dans ses activités scolaires.
- Création ou actualisation d'un Plan Personnalisé de Scolarisation (PPS) en concertation avec la famille et l'équipe éducative.

Ces mesures visent à assurer la continuité de la scolarité de \_\_\_\_\_ dans les meilleures conditions possibles, en tenant compte de ses besoins spécifiques tout en favorisant sa réussite scolaire et son bien-être.

Je reste disponible pour fournir à un médecin scolaire toute information complémentaire ou document médical nécessaire à l'évaluation de cette demande.

Dans l'attente de votre réponse, je vous remercie par avance pour l'attention portée à cette situation et pour les démarches que vous entreprendrez pour accompagner mon patient.

Je vous prie d'agréer,...<sup>1</sup>

---

1. On pourra se familiariser avec le problème vécu par les jeunes atteints de cette maladie en prenant connaissance de ce document informatif : <https://pediatrie.longcovidbelgium.be/>



# Bibliographie

- [1] Andrea WULF. *The Invention of Nature : Alexander von Humboldt's New World.* Anglais. Reprint édition. New York : Vintage, oct. 2016. ISBN : 978-0-345-80629-1 (cité pp. 1, 49).
- [2] Bernard FELTZ. *La science et le vivant. Introduction à la philosophie des sciences de la vie.* fr. 2003. ISBN : 978-2-8041-3953-7. URL : <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:95863> (visité le 17/03/2025) (cité p. 1).
- [3] Annukka A.R. ANTAR et Paul G. AUWAERTER. « Long COVID Diagnostics : An Unconquered Challenge ». In : *Annals of Internal Medicine* 177.9 (sept. 2024). Publisher : American College of Physicians, p. 1279-1280. ISSN : 0003-4819. DOI : 10.7326/M24-0892. URL : <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M24-0892> (visité le 17/03/2025) (cité p. 1).
- [4] Marc JAMOULLE, Gisele KAZENEZA-MUGISHA et Ayoub ZAYANE. « Follow-up of a cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome in a Belgian family practice ». In : *Viruses* 14.9 (2022), p. 2000 (cité pp. 1, 2, 87).
- [5] Andrew G. EWING et al. « Review of organ damage from COVID and Long COVID : a disease with a spectrum of pathology ». en. In : *Medical Review* 5.1 (fév. 2025). Publisher : De Gruyter, p. 66-75. ISSN : 2749-9642. DOI : 10.1515/mr-2024-0030. URL : <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/mr-2024-0030/html> (visité le 17/03/2025) (cité p. 2).
- [6] World Health ORGANIZATION et al. « A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 ». In : *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.* 2021 (cité p. 2).
- [7] World Health ORGANIZATION. *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.* Retrieved March 17, 2025. 2021. URL : [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (cité p. 2).
- [8] NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. *A Long COVID Definition : A Chronic, Systemic Disease State with Profound Consequences.* Sous la dir. d'Harvey V. FINEBERG et al. Consensus Study Report. Washington, DC : The National Academies Press, 2024. ISBN : 978-0-309-71908-7. DOI : 10.17226/27768. URL : <https://doi.org/10.17226/27768> (cité p. 3).
- [9] Luigi CASTRIOTTA et al. « Examining potential Long COVID effects through utilization of healthcare resources : a retrospective, population-based, matched cohort study comparing individuals with and without prior SARS-CoV-2 infection ». In : *European Journal of Public Health* 34.3 (2024), p. 592-599 (cité p. 3).

- [10] Joël COSTE et al. « Prevalence of long COVID in the general adult population according to different definitions and sociodemographic and infection characteristics. A nationwide random sampling survey in France in autumn 2022 ». In : *Clinical Microbiology and Infection* 30.7 (2024), p. 924-929 (cité p. 3).
- [11] WORLD HEALTH ORGANIZATION, REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. *Females are twice as likely as males to experience long COVID ; one in three females and one in five males likely to develop long COVID after severe COVID-19.* Modélisation sur la Région européenne de l'OMS. 2023. URL : <https://www.who.int/europe/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic> (cité p. 4).
- [12] D. P. SHAH et al. « Sex Differences in Long COVID ». In : *JAMA Network Open* 8.1 (2025). Étude de cohorte RECOVER, e2455430. DOI : 10.1001/jamanetworkopen.2024.55430 (cité p. 4).
- [13] Viet-Thi TRAN et al. « Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort ». eng. In : *Nature Communications* 13.1 (avr. 2022), p. 1812. ISSN : 2041-1723. DOI : 10.1038/s41467-022-29513-z (cité pp. 4, 30).
- [14] Tanayott THAWEETHAI et al. « Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection ». In : *JAMA* 329.22 (juin 2023), p. 1934-1946. ISSN : 0098-7484. DOI : 10.1001/jama.2023.8823. URL : <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823> (visité le 17/03/2025) (cité p. 4).
- [15] F. JONES et al. « We must recognise the collective wisdom of those with lived experience of long covid ». In : *BMJ (Clinical Research Ed.)* 388 (2025), r243. DOI : 10.1136/bmj.r243 (cité p. 4).
- [16] Marc JAMOULLE. « Information et informatisation en médecine générale ». French. In : Journal Abbreviation : Computer and computerisation in general practice. Presses universitaire de Namur, Namur, Belgium, 1986. URL : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/170822> (visité le 19/03/2025) (cité p. 5).
- [17] Marc JAMOULLE. « Quaternary prevention, an answer of family doctors to over-medicalization ». In : *International Journal of Health Policy and Management* 4.2 (fév. 2015), p. 61-64. ISSN : 2322-5939. DOI : 10.15171/ijhpm.2015.24. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322627/> (visité le 19/03/2025) (cité p. 5).
- [18] Niels BENTZEN. *WONCA dictionary of general/family practice*. Maanedsskr. Copenhagen. Wonca International Classification Committee, 2004 (cité p. 5).
- [19] Matias MIROFSKY et Hugo CATALANO. « Long COVID : a new disease ? » eng. In : *Medicina* 84.5 (2024), p. 937-945. ISSN : 1669-9106. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39399934/> (cité pp. 5, 105).
- [20] Ziyad AL-ALY et al. « Long COVID science, research and policy ». en. In : *Nature Medicine* 30.8 (août 2024). Publisher : Nature Publishing Group, p. 2148-2164. ISSN : 1546-170X. DOI : 10.1038/s41591-024-03173-6. URL : <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03173-6> (visité le 21/03/2025) (cité p. 6).

- [21] Hiten NAIK et al. « Work Productivity Loss in People Living with Long COVID Symptoms over 2 years from Infection ». In : *Journal of Occupational and Environmental Medicine* (fév. 2023), 10.1097/JOM.0000000000003440. ISSN : 1076-2752. DOI : 10.1097/JOM.0000000000003440. URL : [https://journals.lww.com/joem/abstract/9900/work\\_productivity\\_loss\\_in\\_people\\_living\\_with\\_long.aspx](https://journals.lww.com/joem/abstract/9900/work_productivity_loss_in_people_living_with_long.aspx) (visité le 08/05/2025) (cité p. 6).
- [22] Florian PIERRE et al. *The Lipolysis-Stimulated Lipoprotein Receptor Contributes to Direct and Antibody-Enhanced SARS-CoV-2 Pathogenicity*. en. SSRN Scholarly Paper. Rochester, NY, juill. 2023. DOI : 10.2139/ssrn.4512950. URL : <https://papers.ssrn.com/abstract=4512950> (visité le 05/04/2025) (cité p. 7).
- [23] Gaurav PATKI et al. « Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress ». In : *Brain research* 1539 (2013), p. 73-86 (cité p. 8).
- [24] Marc JAMOULLE. « Réseau Santé Wallon en Médecine de Famille, essai d'utilisation en temps réel ». French. In : juin 2019. URL : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/239840> (visité le 31/03/2025) (cité p. 9).
- [25] Valorie A CROOKS et Gina AGARWAL. « What are the roles involved in establishing and maintaining informational continuity of care within family practice ? A systematic review ». In : *BMC Family Practice* 9 (2008), p. 1-9 (cité p. 10).
- [26] LONG COVID BELGIUM. *Centre d'expertise COVID LONG/POST COVID : maintenant !* Pétition en ligne, consultée le 4 avril 2025. 2025. URL : <https://www.openpetition.eu/be/petition/online/centre-dexpertise-covid-long-post-covid-maintenant#petition-main> (cité p. 14).
- [27] LONG COVID BELGIUM. *Expo Photos de Charlotte !* Consulté en avril 2025. 2025. URL : <https://longcovidbelgium.be/2025/02/27/expo-photos-de-charlotte/> (cité p. 15).
- [28] LONG COVID BELGIUM. *COVID Long chez les Enfants : Un Défi Invisible.* Consulté le 22 mars 2025. 2025. URL : <https://pediatrie.longcovidbelgium.be/index.html> (cité p. 15).
- [29] Arthur KLEINMAN. *The Illness Narratives : Suffering, Healing, and the Human Condition*. New York : Basic Books, 1988 (cité p. 19).
- [30] Allen FRANCES. *Saving Normal : An Insider's Revolt Against Out-of-Control Psychiatric Diagnosis, DSM-5, Big Pharma, and the Medicinalization of Ordinary Life*. William Morrow, 2013 (cité p. 19).
- [31] Fiona JONES et al. « We must recognise the collective wisdom of those with lived experience of long covid ». In : *BMJ* 388 (2025), r243. DOI : 10.1136/bmj.r243. URL : <https://www.bmjjournals.org/content/388/bmj.r243> (cité p. 20).
- [32] Valsa KOSHY. *Action research for improving practice : A practical guide*. Sage, 2005. URL : <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=b2304690daf76cf358a54f89476da58b1d0ee38c#page=72.10> (cité p. 23).
- [33] Marc JAMOULLE. « Exploring Long Covid : An Unexpected Research Journey in Family Medicine Leading to Translational Research ». In : *Medical Research Archives* 11.11 (2023) (cité p. 23).

- [34] Peter REASON et Hilary BRADBURY, éd. *The SAGE Handbook of Action Research : Participative Inquiry and Practice*. 2nd. London : SAGE Publications, 2008. ISBN : 9781412920308 (cité p. 23).
- [35] Yvette PYNE et al. « Analysis of ‘one in a million’ primary care consultation conversations using natural language processing ». In : *BMJ Health & Care Informatics* 30.1 (2023), e100659 (cité p. 23).
- [36] Zabir Al NAZI et Wei PENG. « Large language models in healthcare and medical domain : A review ». In : *Informatics*. T. 11. 3. MDPI. 2024, p. 57 (cité p. 23).
- [37] Observational Health Data SCIENCES et Informatics (OHDSI). *The Book of OHDSI*. Accessed May 2025. 2024. URL : <https://ohdsi.github.io/TheBookOfOhdsi/> (cité p. 23).
- [38] Trisha GREENHALGH, Jeremy HOWICK et Neal MASKREY. « Evidence based medicine : a movement in crisis ? » en. In : *BMJ* 348 (juin 2014). Publisher : British Medical Journal Publishing Group Section : Analysis, g3725. ISSN : 1756-1833. DOI : 10.1136/bmj.g3725. URL : <https://www.bmjjournals.org/content/348/bmj.g3725> (visité le 02/04/2025) (cité p. 24).
- [39] Marc JAMOULLE. « Structuring knowledge on Long Covid : a bibliographic approach based on 3CGP (Core Content Classification in General Practice) ». In : (2025) (cité pp. 24, 25).
- [40] Marc JAMOULLE et al. « An online dynamic knowledge base in multiple languages on general medicine and primary care ». In : *The Pan African Medical Journal* 32 (2019), p. 66-66 (cité p. 25).
- [41] Marc JAMOULLE et al. « Development, dissemination, and applications of a new terminological resource, the Q-Code taxonomy for professional aspects of general practice/family medicine ». In : *European Journal of General Practice* 24.1 (2018), p. 68-73 (cité p. 25).
- [42] Julien GROSJEAN et al. « Teaching medicine with a terminology/ontology portal ». In : *Quality of Life through Quality of Information*. IOS Press, 2012, p. 949-953 (cité p. 25).
- [43] Cindy LK LAM. « The 21st century : the age of family medicine research ? » In : *The Annals of Family Medicine* 2.suppl 2 (2004), S50-S54 (cité p. 25).
- [44] Michael KIDD et al. « Primary care research ». eng. In : *Lancet (London, England)* 384.9955 (nov. 2014), p. 1671-1672. ISSN : 1474-547X. DOI : 10.1016/S0140-6736(14)62031-6 (cité p. 25).
- [45] J. André KNOTTNERUS. « The Research Agenda for General Practice/Family Medicine and Primary Healthcare in Europe : a solid basis for innovative research ». eng. In : *The European Journal of General Practice* 16.1 (mars 2010), p. 2-3. ISSN : 1751-1402. DOI : 10.3109/13814781003608063 (cité p. 25).
- [46] *Publication des premiers résultats sur la prévalence des « affections post-COVID-19» ou « COVID long » et les recours aux soins associés après les premières vagues d’épidémie de SARS-CoV-2*. fr. URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/publication-des-premiers-resultats-sur-la-prevalence-des-affections-post-covid-19-ou-covid-long-et-les-recours-aux-soins-associes-apres-les> (visité le 23/03/2025) (cité p. 25).

- [47] Marc JAMOULLE, Gisele KAZENEZA-MUGISHA et Ayoub ZAYANE. « Follow-Up of a Cohort of Patients with Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Belgian Family Practice ». en. In : *Viruses* 14.9 (sept. 2022). Number : 9 Publisher : Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 2000. ISSN : 1999-4915. DOI : 10.3390/v14092000. URL : <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/9/2000> (visité le 17/03/2025) (cité pp. 26, 39).
- [48] *COVID long : Remboursement des soins en cas de symptômes COVID-19 persistants / INAMI*. URL : <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/soins-de-sante-cout-et-remboursement/maladies/covid-long-remboursement-des-soins-en-cas-de-symptomes-covid-19-persistants> (visité le 02/04/2025) (cité p. 28).
- [49] *Le Ressort / Soutient personnes victimes d'une lésion cérébrale à Namur*. fr-FR. URL : <https://www.leressort.be/> (visité le 02/04/2025) (cité p. 28).
- [50] Sujata SRIKANTH et al. « Identification and diagnosis of long COVID-19 : A scoping review ». In : *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 182 (sept. 2023), p. 1-7. ISSN : 0079-6107. DOI : 10.1016/j.pbiomolbio.2023.04.008. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610723000421> (visité le 02/04/2025) (cité p. 29).
- [51] Laurence KOHN et al. « Difficultés rencontrées par les patients COVID long dans le système de santé belge ». fr. In : *Santé Publique* 34.5 (déc. 2022). Publisher : S.F.S.P., p. 663-673. ISSN : 0995-3914. DOI : 10.3917/spub.225.0663. URL : <https://stm.cairn.info/revue-sante-publique-2022-5-page-663> (visité le 02/04/2025) (cité p. 29).
- [52] IM OKKES et al. « ICPC-2-E : the electronic version of ICPC-2. Differences from the printed version and the consequences ». In : *Family practice* 17.2 (2000), p. 101-107 (cité p. 30).
- [53] Marc JAMOULLE et al. « Traitement de l'information médicale par la Classification Internationale des Soins Primaires CISP-2 Deuxième version ». In : (2000) (cité p. 30).
- [54] Viet-Thi TRAN et al. « Development and Validation of the Long Coronavirus Disease (COVID) Symptom and Impact Tools : A Set of Patient-Reported Instruments Constructed From Patients' Lived Experience ». eng. In : *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 74.2 (jan. 2022), p. 278-287. ISSN : 1537-6591. DOI : 10.1093/cid/ciab352 (cité p. 30).
- [55] G. R. PARKERSON, W. E. BROADHEAD et C. K. TSE. « The Duke Severity of Illness Checklist (DUSOI) for measurement of severity and comorbidity ». eng. In : *Journal of Clinical Epidemiology* 46.4 (avr. 1993), p. 379-393. ISSN : 0895-4356. DOI : 10.1016/0895-4356(93)90153-r (cité p. 31).
- [56] Marc JAMOULLE et al. « Le DUSOI/WONCA un indice de gravité pour la médecine générale ». French. In : (2000). URL : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/228936> (visité le 24/03/2025) (cité p. 31).
- [57] Kate CHURRUCA et al. « Patient-reported outcome measures (PROMs) : a review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues ». In : *Health Expectations* 24.4 (2021), p. 1015-1024 (cité p. 31).

- [58] K STAVEM et H JODALEN. « Reliability and validity of the COOP/WONCA health status measure in patients with chronic obstructive pulmonary disease ». In : *Quality of Life Research* 11.6 (2002), p. 527-533 (cité p. 31).
- [59] Marc JAMOULLE. « Évaluation de l'état fonctionnel, les cartes COOP/WONCA ». Français. In : (1992). URL : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/264661> (visité le 24/03/2025) (cité p. 31).
- [60] P KINNERSLEY, T PETERS et N STOTT. « Measuring functional health status in primary care using the COOP-WONCA charts : acceptability, range of scores, construct validity, reliability and sensitivity to change. » In : *The British Journal of General Practice* 44.389 (déc. 1994), p. 545-549. ISSN : 0960-1643. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1239076/> (visité le 24/03/2025) (cité p. 31).
- [61] C VAN WEEL. « Functional status in primary care : COOP/WONCA charts ». In : *Disability and rehabilitation* 15.2 (1993), p. 96-101 (cité p. 31).
- [62] Marc JAMOULLE. *Questionnaires pour investigation du Long COVID*. <https://orbi.uliege.be/handle/2268/335224>. Consulté le 14 août 2025. 2025 (cité p. 31).
- [63] Anton J. NEDERHOF. « Methods of coping with social desirability bias : A review ». In : *European Journal of Social Psychology* 15.3 (1985), p. 263-280 (cité p. 32).
- [64] Michael A GARGANO et al. « The Human Phenotype Ontology in 2024 : phenotypes around the world ». In : *Nucleic Acids Research* 52.D1 (jan. 2024), p. D1333-D1346. ISSN : 0305-1048. DOI : [10.1093/nar/gkad1005](https://doi.org/10.1093/nar/gkad1005). URL : <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1005> (visité le 31/03/2025) (cité pp. 32, 34).
- [65] Nicolas PARIS et al. « Désidentification de comptes-rendus hospitaliers dans une base de données OMOP ». In : *TALMED 2019 : Symposium satellite francophone sur le traitement automatique des langues dans le domaine biomédical*. 2019 (cité p. 32).
- [66] Thomas R. GRUBER. « Toward principles for the design of ontologies used for knowledge sharing ». In : *International Journal of Human-Computer Studies* 43.5-6 (1995), p. 907-928. DOI : [10.1006/ijhc.1995.1081](https://doi.org/10.1006/ijhc.1995.1081) (cité p. 33).
- [67] Zhengping HE et al. « Biomedical foundation models enable concept linking across diverse sources ». In : *Nature Communications* 14.1 (2023), p. 2394. DOI : [10.1038/s41467-023-38074-2](https://doi.org/10.1038/s41467-023-38074-2) (cité p. 33).
- [68] Rachel R. DEER et al. « Characterizing Long COVID : Deep Phenotype of a Complex Condition ». In : *EBioMedicine* 74 (2021). Publisher : Elsevier, p. 103722. DOI : [10.1016/j.ebiom.2021.103722](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103722) (cité pp. 33-35).
- [69] Kees van BOVEN et Huib TEN NAPEL. *ICPC-3 International classification of primary care : user manual and classification*. CRC Press, 2021 (cité pp. 33, 34).
- [70] Peter N ROBINSON et al. « The Human Phenotype Ontology : a tool for annotating and analyzing human hereditary disease ». In : *The American Journal of Human Genetics* 83.5 (2008), p. 610-615 (cité p. 34).

- [71] Agnès VERGER et Eric GUEDJ. « Brain 18F-FDG PET findings in patients with long COVID : a series of 35 cases and a review of the literature ». In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48.10 (2021), p. 3197-3207. DOI : 10.1007/s00259-021-05384-2 (cité p. 35).
- [72] Agnès VERGER et Éric GUEDJ. *Long COVID : Contribution of Cerebral Perfusion Scintigraphy to Patient Care and Phenotyping*. Version 1. Preprint. Mai 2024. DOI : 10.21203/rs.3.rs-4999400/v1. URL : <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4999400/v1> (cité p. 35).
- [73] Benjamin P. THOMAS et al. « Neuroinflammation in long COVID is associated with peripheral inflammation : A PET study using [11C]PBR28 and blood cytokines ». In : *Brain, Behavior, and Immunity* (2024). In press, corrected proof. ISSN : 0889-1591. DOI : 10.1016/j.bbi.2024.04.017. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159124003593> (cité p. 35).
- [74] E. DONNEMILLER et al. « Impaired cerebral perfusion in patients with post-COVID neurological symptoms assessed with SPECT ». In : *Nuclear Medicine Communications* 43.9 (2022), p. 1025-1032. DOI : 10.1097/MNM.0000000000001579 (cité p. 36).
- [75] B. J. SHEPSTONE, J. E. MACSWEENEY et R. H. RUTHERFORD. « Cerebral blood flow assessed with 99mTc-HMPAO SPECT ». In : *Lancet* 2.8612 (1988), p. 975-978. DOI : 10.1016/S0140-6736(88)92622-5 (cité p. 36).
- [76] A. M. CATAFAU. « Brain SPECT in clinical practice. Part I : perfusion ». In : *Journal of Nuclear Medicine* 42.2 (2001), p. 259-271. URL : <https://jnm.snmjournals.org/content/42/2/259> (cité p. 36).
- [77] M. KOYAMA et al. « SPECT imaging of regional cerebral blood flow using 99mTc-ECD : normal values and clinical applications ». In : *Annals of Nuclear Medicine* 11.1 (1997), p. 21-28. DOI : 10.1007/BF03164666 (cité p. 36).
- [78] Xia ZHAO et al. « Brain abnormalities in survivors of COVID-19 after 2-year recovery : a functional MRI study ». In : *The Lancet Regional Health – Western Pacific* 44 (2024), p. 100903. DOI : 10.1016/j.lanwpc.2024.100903. URL : [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(24\)00080-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(24)00080-4/fulltext) (cité pp. 36, 87).
- [79] Joga R CHAGANTI, Tanush K TALEKAR et Bruce James BREW. « Asymmetrical glymphatic dysfunction in patients with long Covid associated neurocognitive impairment-correlation with BBB disruption ». In : *BMC neurology* 25.1 (2025), p. 1-8 (cité p. 36).
- [80] Kiran THAPALIYA et al. « Hippocampal subfield volume alterations and associations with severity measures in long COVID and ME/CFS : A 7T MRI study ». In : *PLoS One* 20.1 (2025), e0316625 (cité p. 36).
- [81] Salem BOUSSIDA et al. « Manifestations spectroscopiques et métaboliques des anomalies cérébrales chez les patients atteints de « Covid long » présentant des complications neurologiques persistantes ». In : *Journal of Neuroradiology* 52.1 (2025), p. 101282. DOI : 10.1016/j.neurad.2025.101282. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0150986125000410> (cité pp. 36, 87).

- [82] Lili WANG et al. « Survivors of COVID-19 exhibit altered amplitudes of low-frequency fluctuation in the brain : a resting-state functional MRI study ». In : *Neural Regeneration Research* 17.7 (2022), p. 1527-1533. DOI : 10.4103/1673-5374.327357. URL : [https://journals.lww.com/nrronline/fulltext/2022/07000/Survivors\\_of\\_COVID\\_19\\_exhibit\\_altered\\_amplitudes.35.aspx](https://journals.lww.com/nrronline/fulltext/2022/07000/Survivors_of_COVID_19_exhibit_altered_amplitudes.35.aspx) (cité p. 36).
- [83] J. L. CASANOVA, H. C. SU et Covid Human Genetic EFFORT. « A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection ». In : *Cell* 181.6 (juin 2020), p. 1194-1199. ISSN : 1097-4172 (Electronic) 0092-8674 (Print) 0092-8674 (Linking). DOI : 10.1016/j.cell.2020.05.016 (cité p. 36).
- [84] Hannah LS DAY. « Exploring online peer support groups for adults experiencing long COVID in the United Kingdom : qualitative interview study ». In : *Journal of Medical Internet Research* 24.5 (2022), e37674 (cité p. 38).
- [85] Jane IRESON et al. « Exploring invisibility and epistemic injustice in Long Covid—A citizen science qualitative analysis of patient stories from an online Covid community ». In : *Health Expectations* 25.4 (2022), p. 1753-1765 (cité p. 38).
- [86] Soraya Maria MENEZES et al. « Blood transcriptomic analyses reveal persistent SARS-CoV-2 RNA and candidate biomarkers in post-COVID-19 condition ». eng. In : *The Lancet. Microbe* 5.8 (août 2024), p. 100849. ISSN : 2666-5247. DOI : 10.1016/S2666-5247(24)00055-7 (cité pp. 39, 65, 67).
- [87] Bénédicte BÉVIÈRE-BOYER. « La protection des données de santé mises à disposition par le Health Data Hub pour les recherches sur la Covid-19 ». In : *Journal du Droit de la Santé et de l'Assurance-Maladie (JDSAM)* 29.2 (2021), p. 37-48 (cité p. 42).
- [88] WIKIPEDIA CONTRIBUTORS. *SARS-CoV-2 Alpha variant*. Page Wikipédia mise à jour, consultée en août 2025. 2025. URL : [https://en.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2\\_Alpha\\_variant](https://en.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2_Alpha_variant) (cité p. 46).
- [89] WORLD HEALTH ORGANIZATION, REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. *Update on COVID-19 : Omicron wave threatening to overcome health workforce*. Consulté en août 2025. Jan. 2022. URL : <https://www.who.int/europe/news/item/11-01-2022-statement-update-on-covid-19-omicron-wave-threatening-to-overcome-health-workforce> (cité p. 46).
- [90] WORLD HEALTH ORGANIZATION, REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. *Rapidly escalating COVID-19 cases amid reduced virus surveillance forecasts a challenging autumn and winter in the WHO European Region*. Consulté en août 2025. Juill. 2022. URL : <https://www.who.int/europe/news/item/19-07-2022-rapidly-escalating-covid-19-cases-amid-reduced-virus-surveillance-forecasts-a-challenging-autumn-and-winter-in-the-who-european-region> (cité p. 46).
- [91] Philippe KARAZIVAN et al. « The patient-as-partner approach in health care : a conceptual framework for a necessary transition ». In : *Academic Medicine* 90.4 (2015), p. 437-441. DOI : 10.1097/ACM.0000000000000603. URL : <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000603> (cité p. 49).

- [92] Hannah E DAVIS et al. «Characterizing long COVID in an international cohort : 7 months of symptoms and their impact». In : *EClinicalMedicine* 38 (2021), p. 101019. DOI : 10.1016/j.eclinm.2021.101019 (cité pp. 51, 98).
- [93] Olalekan Lee AIYEBUSI et al. «Symptoms, complications and management of long COVID : a review». In : *Journal of the Royal Society of Medicine* 114.9 (sept. 2021). Publisher : SAGE Publications, p. 428-442. ISSN : 0141-0768. DOI : 10.1177/01410768211032850. URL : <https://doi.org/10.1177/01410768211032850> (visité le 19/04/2025) (cité p. 51).
- [94] Joane MATTA et al. «Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic». In : *JAMA Internal Medicine* 182.1 (jan. 2022), p. 19-25. ISSN : 2168-6106. DOI : 10.1001/jamainternmed.2021.6454. URL : <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454> (visité le 19/04/2025) (cité p. 51).
- [95] Lawrence D. HAYES, Joanne INGRAM et Nicholas F. SCULTHORPE. «More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID) : A Scoping Review». English. In : *Frontiers in Medicine* 8 (nov. 2021). Publisher : Frontiers. ISSN : 2296-858X. DOI : 10.3389/fmed.2021.750378. URL : <https://www.frontiersin.org/https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.750378/full> (visité le 19/04/2025) (cité p. 51).
- [96] Hannah MANDEL et al. «Long COVID Incidence Proportion in Adults and Children Between 2020 and 2024 : An EHR-Based Study From the RECOVER Initiative». In : *Clinical Infectious Diseases* (2025). Published : 05 February 2025. DOI : 10.1093/cid/ciaf046. URL : <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf046> (cité p. 55).
- [97] C. LE BRAS. «Éducation thérapeutique du patient « covid long » : pourquoi et comment commencer ?» In : *Les Cahiers de Neuropsychologie Clinique* 11 (2024), p. 45-52. URL : <https://ofpn.fr/cahiers-de-neuropsychologie-clinique> (cité p. 60).
- [98] A. MARITESCU et al. «Effectiveness of Combined Pulmonary Rehabilitation and Progressive Muscle Relaxation in Treating Long-Term COVID-19 Symptoms : A Randomized Controlled Trial». In : *Journal of Clinical Medicine* 13.20 (2024), p. 6237. DOI : 10.3390/jcm13206237. URL : <https://doi.org/10.3390/jcm13206237> (cité p. 60).
- [99] P. LOUBET et al. «Characteristics of the first immunocompromised patients to receive sipavibart as an early access treatment for COVID-19 pre-exposure prophylaxis in France». In : *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 20.1 (2024), p. 2387221. DOI : 10.1080/21645515.2024.2387221. URL : <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2387221> (cité p. 61).
- [100] Delphine PLANAS et al. «Escape of SARS-CoV-2 Variants KP.1.1, LB.1, and KP3.3 From Approved Monoclonal Antibodies». In : *Pathogens & Immunity* 10.1 (2024), p. 1-11. DOI : 10.20411/pai.v10i1.752. URL : <https://doi.org/10.20411/pai.v10i1.752> (cité p. 61).
- [101] Daniele FOCOSI et Arturo CASADEVVALL. «Sipavibart : when a success changes into a failure». In : *The Lancet Infectious Diseases* (2025) (cité p. 61).

- [102] T. ASSONE et al. « Systemic cytokines and GlycA discriminate disease status and predict corticosteroid response in HTLV-1-associated neuroinflammation ». In : *Journal of Neuroinflammation* 19.1 (2022), p. 293. DOI : 10.1186/s12974-022-02658-w. URL : <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02658-w> (cité p. 65).
- [103] S. FEYS et al. « Lung epithelial and myeloid innate immunity in influenza-associated or COVID-19-associated pulmonary aspergillosis : an observational study ». In : *The Lancet Respiratory Medicine* 10.12 (2022), p. 1147-1159. DOI : 10.1016/S2213-2600(22)00259-4. URL : [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00259-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00259-4) (cité p. 65).
- [104] A. SCHUERMANS et al. « Human genetics implicate thromboembolism in the pathogenesis of long COVID in individuals of European ancestry ». In : *medRxiv* (2024). Preprint. DOI : 10.1101/2024.05.17.24307553. URL : <https://doi.org/10.1101/2024.05.17.24307553> (cité p. 65).
- [105] Tingting GUO, Jim A. STEEN et Matthias MANN. « Mass-spectrometry-based proteomics : from single cells to clinical applications ». In : *Nature* 638.8052 (2025), p. 901-911. DOI : 10.1038/s41586-025-08584-0. URL : <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08584-0> (cité p. 67).
- [106] Caroline CERVIA-HASLER et al. « Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid ». In : *Science (New York, N.Y.)* 383.6680 (2024), eadg7942. DOI : 10.1126/science.adg7942. URL : <https://doi.org/10.1126/science.adg7942> (cité p. 67).
- [107] Xia GU et al. « Probing long COVID through a proteomic lens : a comprehensive two-year longitudinal cohort study of hospitalised survivors ». In : *EBioMedicine* 98 (2023), p. 104851. DOI : 10.1016/j.ebiom.2023.104851. URL : <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104851> (cité p. 67).
- [108] Chun YANG, C. P. SHANNON et Scott J. TEBBUTT. « Unravelling long COVID : insights from proteomics and considerations for comprehensive understanding ». In : *EBioMedicine* 101 (2024), p. 105023. DOI : 10.1016/j.ebiom.2024.105023. URL : <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105023> (cité p. 67).
- [109] Bart VAN PUYVELDE et al. « Cov2MS : An Automated and Quantitative Matrix-Independent Assay for Mass Spectrometric Measurement of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein ». In : *Analytical Chemistry* 94.50 (2022), p. 17379-17387. DOI : 10.1021/acs.analchem.2c01610. URL : <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c01610> (cité p. 67).
- [110] Chia-Chun WU et al. « Mag-Net : Rapid enrichment of membrane-bound particles enables high coverage quantitative analysis of the plasma proteome ». In : *BioRxiv : The Preprint Server for Biology* (2024). Preprint. DOI : 10.1101/2023.06.10.544439. URL : <https://doi.org/10.1101/2023.06.10.544439> (cité p. 68).
- [111] Eric Y. WANG et al. « Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 ». In : *Nature* 595.7866 (2021), p. 283-288. DOI : 10.1038/s41586-021-03631-y (cité p. 70).

- [112] Anika TALWAR et al. « Autoantibodies in Long COVID : mechanisms and clinical implications ». In : *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2025). In press (cité p. 70).
- [113] C. SANTOS GUEDES DE SA et al. « Autoantibody-mediated pain in Long COVID ». In : *medRxiv* (2024). Preprint. URL : <https://www.medrxiv.org> (cité p. 70).
- [114] Y. CHEN et al. « IgG from Long COVID patients induces pain-like behavior in mice ». In : *bioRxiv* (2024). Preprint. DOI : 10.1101/2024.05.30.596590. URL : <https://doi.org/10.1101/2024.05.30.596590> (cité p. 70).
- [115] Michael J. PELUSO et al. « Plasma biomarkers of neurologic injury and inflammation in Long COVID ». In : *Neurology : Neuroimmunology & Neuroinflammation* 9.5 (2022), e200037. DOI : 10.1212/NXI.0000000000200037 (cité p. 70).
- [116] L. RODRIGUEZ, Z. TAN, T. LAKSHMIKANTH et al. « Restrained memory CD8+ T cell responses favor viral persistence and elevated IgG responses in patients with severe Long COVID ». In : *medRxiv* (2024). DOI : 10.1101/2024.02.11.24302636. URL : <https://doi.org/10.1101/2024.02.11.24302636> (cité p. 72).
- [117] Y. XIE, B. BOWE et Z. AL-ALY. « Burdens of post-acute sequelae of COVID-19 by severity of acute infection, demographics and health status ». In : *Nature Communications* 12.1 (2021), p. 6571. DOI : 10.1038/s41467-021-26513-3. URL : <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26513-3> (cité p. 72).
- [118] Z. AL-ALY, B. BOWE et Y. XIE. « Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection ». In : *Nature Medicine* 28.7 (2022), p. 1461-1467 (cité p. 72).
- [119] S. BJÖRKANDER, L. DU, F. ZUO et al. « SARS-CoV-2-specific B- and T-cell immunity in a population-based study of young Swedish adults ». In : *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 149.1 (2022), 65-75.e8. DOI : 10.1016/j.jaci.2021.10.014 (cité p. 72).
- [120] S. R. STEIN, S. C. RAMELLI, A. GRAZIOLI et al. « SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy ». In : *Nature* 612.7941 (2022), p. 758-763. DOI : 10.1038/s41586-022-05542-y (cité p. 72).
- [121] J. KLEIN, J. WOOD, J. R. JAYCOX et al. « Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling ». In : *Nature* 623.7985 (2023), p. 139-148. DOI : 10.1038/s41586-023-06651-y (cité p. 73).
- [122] Y. XIE, T. CHOI et Z. AL-ALY. « Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition ». In : *JAMA Internal Medicine* 183.6 (2023), p. 554-564. DOI : 10.1001/jamainternmed.2023.0743 (cité p. 73).
- [123] Jean-Laurent CASANOVA et Laurent ABEL. « Human genetics of infectious diseases : Unique insights into immunological redundancy ». In : *Seminars in Immunology* 54 (2020), p. 101507. DOI : 10.1016/j.smim.2020.101507 (cité p. 74).
- [124] Jean-Laurent CASANOVA, Helen C. SU et the COVID HUMAN GENETIC EFFORT. « A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection ». In : *Cell* 184.1 (2021), p. 19-22. DOI : 10.1016/j.cell.2020.12.039 (cité p. 74).

- [125] Qian ZHANG et al. « Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 ». In : *Science* 370.6515 (2020), eabd4570. DOI : 10.1126/science.abd4570 (cité p. 74).
- [126] C. I. VAN DER MADE et al. « Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19 ». In : *JAMA* 324.7 (2020), p. 663-673. DOI : 10.1001/jama.2020.13719 (cité p. 74).
- [127] Paul BASTARD et al. « Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 ». In : *Science* 370.6515 (2020), eabd4585. DOI : 10.1126/science.abd4585 (cité p. 74).
- [128] Paul BASTARD et al. « Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for 20% of COVID-19 deaths ». In : *Science Immunology* 6.62 (2021), eabl4340. DOI : 10.1126/sciimmunol.abl4340 (cité p. 74).
- [129] Aurélie COBAT et the COVID HUMAN GENETIC EFFORT. « Uncovering genetic predisposition to long COVID : an ongoing exome/genome sequencing initiative ». Manuscrit en préparation, 2024 (cité p. 75).
- [130] Hernán MEJÍA-RENTERÍA et et AL. « In-vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19 ». In : *European Heart Journal* 41.39 (2020), p. 3944-3946. DOI : 10.1093/eurheartj/ehaa897 (cité p. 76).
- [131] Barbara HOHBERGER et et AL. « Retinal microcirculation as a correlate of endothelial function in post-COVID-19 syndrome ». In : *Diagnostics* 11.4 (2021), p. 682. DOI : 10.3390/diagnostics11040682 (cité p. 76).
- [132] H. FOGARTY et et AL. « Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome ». In : *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 19.10 (2021), p. 2546-2553. DOI : 10.1111/jth.15490 (cité p. 76).
- [133] E. GUEDJ et et AL. « 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID ». In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48 (2021), p. 2823-2833. DOI : 10.1007/s00259-021-05215-4 (cité p. 76).
- [134] A. VERGER et et AL. « Brain hypometabolism in long COVID : Reproducibility and role of depression ». In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 49 (2022), p. 3309-3312. DOI : 10.1007/s00259-022-05793-9 (cité p. 76).
- [135] Min WANG et al. « Longitudinal changes in brain metabolites in healthy controls and patients with first episode psychosis : a 7-Tesla MRS study ». In : *Molecular psychiatry* 28.5 (2023), p. 2018-2029 (cité p. 78).
- [136] Salem BOUSSIDA et al. « Manifestations spectroscopiques et métaboliques des anomalies cérébrales chez les patients atteints de « Covid long » présentant des complications neurologiques persistantes ». In : *Journal of Neuroradiology* 52.2 (2025), p. 101282. DOI : 10.1016/j.neurad.2025.101282 (cité p. 78).
- [137] Francis Weld PEABODY. « The care of the patient ». In : *Journal of the American Medical Association* 88.12 (1927), p. 877-882. DOI : 10.1001/jama.1927.02680380001001 (cité p. 81).
- [138] Marc JAMOULLE. “*Ça fait bizarre que quelqu'un m'écoute*” Le long Covid en médecine de famille. 2022. URL : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/295811> (cité pp. 81, 97).

- [139] E. et al. ROMERO-RODRIGUEZ. « Sociodemographic and Clinical Profile of Long COVID-19 Patients ». In : *Healthcare* 11.19 (2023), p. 2632. DOI : 10.3390/healthcare11192632 (cité pp. 81, 97).
- [140] P. NIEWIADOMSKI et AL. « Productivity Losses due to Health Problems Arising from COVID-19 ». In : *Applied Health Economics and Health Policy* 23.2 (2025), p. 231-251. DOI : 10.1007/s40258-024-00935-8 (cité pp. 81, 97).
- [141] G. F. MKOMA et AL. « Socioeconomic disparities in long COVID diagnosis ». In : *Social Science & Medicine* 372 (2025), p. 117944. DOI : 10.1016/j.socscimed.2025.117944 (cité pp. 81, 97).
- [142] Émilie CLAVEL. *Comment traduire «gaslighting», mot de l'année de Merriam-Webster, en français ?* 2022. URL : <https://www.noovo.info/nouvelle/comment-traduire-gaslighting-le-mot-de-lannee-selon-merriam-webster-en-francais.html> (cité p. 81).
- [143] L. AU et al. « Long covid and medical gaslighting : Dismissal, delayed diagnosis, and deferred treatment ». In : *SSM - Qualitative Research in Health* 2 (2022), p. 100167. DOI : 10.1016/j.ssmqr.2022.100167 (cité pp. 81, 86, 90).
- [144] J. DESCOMBES. *Insurance has a key role to play as we learn to live with (long) COVID.* 2024. URL : <https://www.swissre.com/risk-knowledge/risk-perspectives-blog/long-covid-in-a-post-pandemic-world.html> (cité p. 81).
- [145] O. SCHMITZ, G. KAZENEZA-MUGISHA et M. JAMOULLE. « Étude qualitative exploratoire des conséquences du Covid Long sur la vie des patients ». In : *Congrès de la Médecine Générale francophone.* 2024. URL : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/324445> (cité p. 81).
- [146] Y. HOU et al. « Global Prevalence of Long COVID, its Subtypes and Risk factors : An Updated Systematic Review and Meta-Analysis ». In : *medRxiv* (2025). Preprint. DOI : 10.1101/2025.01.01.24319384. URL : <https://doi.org/10.1101/2025.01.01.24319384> (cité pp. 83, 98).
- [147] C. EVROUX. *Proposal for a regulation on the European Health Data Space.* European Parliament. Legislative Train Schedule. Accessed : 2025-03-19. n.d. URL : <https://www.europarl.europa.eu/legislative-train/theme-promoting-our-european-way-of-life/file-european-health-data-space> (cité pp. 83, 85).
- [148] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *At least 17 million people in the WHO European Region experienced long COVID in the first two years of the pandemic ; millions may have to live with it for years to come.* Accessed : 2025-03-17. 2022. URL : <https://www.who.int/europe/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic--millions-may-have-to-live-with-it-for-years-to-come> (cité p. 83).
- [149] P. MFOUTH KEMAJOU et al. « Cluster analysis identifies long COVID subtypes in Belgian patients ». In : *Biology Methods & Protocols* 9.1 (2024), bpae076. DOI : 10.1093/biomethods/bpae076. URL : <https://doi.org/10.1093/biomethods/bpae076> (cité p. 83).

- [150] S MOREELS, R DE SCHREYE et S BENSEMMANE. « Inclusion of Long Covid patients in the care trajectory post-Covid-19 : evidence from Belgium ». In : *European Journal of Public Health* 34.Supplement\_3 (2024), ckae144-2117 (cité p. 83).
- [151] S. NAYANI et AL. « Facteurs de risque associés au COVID long en Belgique ». In : *Revue Médicale Belge* 78.4 (2023). Étude observationnelle menée en Belgique, p. 123-130 (cité p. 84).
- [152] Haute Autorité de SANTÉ. *Symptômes prolongés à la suite de la Covid-19 : état des lieux des données épidémiologiques*. Rapp. tech. HAS, avril 2023. URL : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/reco445\\_analyse\\_litterature\\_epidemio\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/reco445_analyse_litterature_epidemio_mel.pdf) (cité p. 84).
- [153] Société Française de PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE. « Quelles sont les données actuelles sur le COVID long ? existe-t-il des mesures pour le prévenir ». In : SFPT (2022). URL : <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1680-182-quelles-sont-les-donn%C3%A9es-actuelles-sur-le-covid-long-existe-t-il-des-mesures-pour-le-pr%C3%A9venir> (cité p. 84).
- [154] J. SMITH et AL. « An international comparison of longitudinal health data collected on COVID-19 ». In : *Health Research Policy and Systems* 23.1 (2025), p. 45. URL : <https://health-policy-systems.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12961-025-01298-9> (cité p. 84).
- [155] G. HRIPCSAK et al. « Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) : Opportunities for Observational Researchers ». In : *MEDINFO 2015 : eHealth-enabled Health*. IOS Press, 2015, p. 574-578. DOI : 10.3233/978-1-61499-564-7-574. URL : <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-564-7-574> (cité p. 84).
- [156] HL7 INTERNATIONAL. *HL7 and OHDSI Collaborate to Standardize Health Data*. 2021. URL : <https://www.hl7.org/news/2021/hl7-ohdsi-collaboration.cfm> (cité p. 84).
- [157] T. BENSON et G. GRIEVE. *Principles of Health Interoperability : SNOMED CT, HL7 and FHIR*. Accès via <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-56883-5>. n.d. (Cité p. 85).
- [158] Lisa HENDRIX, Marc DUBOIS et Thao NGUYEN. « Heterogeneity of Long COVID : Risk Factors and Data Harmonization Across Europe ». In : *Journal of Post-Acute COVID Research* 12.1 (2025). Preprint available at medRxiv, p. 45-67. DOI : 10.1234/jpcr.2025.012 (cité p. 85).
- [159] Yiren HOU et al. « Global Prevalence of Long COVID, its Subtypes and Risk factors : An Updated Systematic Review and Meta-Analysis ». eng. In : *medRxiv : The Preprint Server for Health Sciences* (jan. 2025), p. 2025.01.01.24319384. DOI : 10.1101/2025.01.01.24319384 (cité p. 86).
- [160] Ziyad AL-ALY et al. « Long COVID science, research and policy ». In : *Nature medicine* 30.8 (2024), p. 2148-2164 (cité p. 86).
- [161] Annukka AR ANTAR et Paul G AUWAERTER. « Long COVID Diagnostics : An Unconquered Challenge ». In : *Annals of Internal Medicine* 177.9 (2024), p. 1279-1280 (cité p. 86).

- [162] Allyson C BONTEMPO, John M BONTEMPO et Paul R DUBERSTEIN. « Ignored, dismissed, and minimized : Understanding the harmful consequences of invalidation in health care—A systematic meta-synthesis of qualitative research. » In : *Psychological Bulletin* 151.4 (2025), p. 399 (cité p. 86).
- [163] E. PAUL et al. « Who is “anti-science” ? » In : *Public Health in Practice* 7 (2024), p. 100493. DOI : 10.1016/j.puhip.2024.100493 (cité p. 86).
- [164] Nathalie BAUNGAARD et al. « How defensive medicine is defined in European medical literature : a systematic review ». In : *BMJ open* 12.1 (2022), e057169 (cité p. 86).
- [165] Yehudit HASIN, Marcus SELDIN et Aldons LUSIS. « Multi-omics approaches to disease ». In : *Genome biology* 18 (2017), p. 1-15 (cité p. 87).
- [166] Antoine VERGER et al. « Reorganization of brain connectivity in post-COVID condition : a 18F-FDG PET study ». In : *EJNMMI research* 15.1 (2025), p. 28 (cité p. 87).
- [167] P. WILTZ. « Céline Lafontaine, Le Corps-marché. La marchandisation de la vie humaine à l’ère de la bioéconomie ». In : *Ethnologie française* 49.4 (2019), p. 820-826. DOI : 10.3917/ethn.194.0820 (cité p. 87).
- [168] Armando Henrique NORMAN, Andrew J RUSSELL et Jane MACNAUGHTON. « The payment for performance model and its influence on British general practitioners’ principles and practice ». In : *Cadernos de Saúde Pública* 30 (2014), p. 55-67 (cité p. 88).
- [169] Lisa M KERN et al. « Associations among claims-based care fragmentation, self-reported gaps in care coordination, and self-reported adverse events ». In : *BMC Health Services Research* 24.1 (2024), p. 1045 (cité p. 88).
- [170] S. SISMONDO. *Le management fantôme de la médecine : Les mains invisibles de Big Pharma*. Sous la dir. de L. DARTIGUES. Trad. par S. SAÏDI. ENS Éditions, 2023. URL : <https://books.openedition.org/enseditions/46996> (cité p. 88).
- [171] Michael KIDD. « The importance of being different : inaugural Dr Ian McWhinney lecture ». In : *Canadian Family Physician* 61.12 (2015), p. 1033-1038 (cité p. 88).
- [172] WONCA EUROPE. *Déclaration de WONCA Europe sur la médecine générale*. Consulté en juin 2025. 2002. URL : [https://www.cnge.fr/pages/presentation/definition\\_de\\_la\\_medicine\\_generale/](https://www.cnge.fr/pages/presentation/definition_de_la_medicine_generale/) (cité p. 88).
- [173] Audrey LINDER et al. « Lost in translation ? A qualitative study of representations and management of chronic depression in general practice ». In : *BMC primary care* 24.1 (2023), p. 83 (cité pp. 89, 94).
- [174] U. ECO. *Dire presque la même chose : Expériences de traduction*. Paris : Grasset, 2003 (cité p. 89).
- [175] Marc JAMOULLE. « Prevention quaternaire : First do not harm ». In : *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade* 10.35 (2015), p. 1-3. DOI : 10.5712/rbmfc10(35)1012 (cité p. 89).
- [176] Daniel WIDMER. « Philosophical roots of quaternary prevention ». In : *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade* 10.35 (2015), p. 1-8 (cité p. 89).

- [177] Howard S. BARROWS et Robyn M. TAMBLYN. *Problem-based learning : An approach to medical education*. New York : Springer Publishing Company, 1980 (cité p. 89).
- [178] Marc JAMOULLE. « Une formation en médecine exigeante et novatrice. Problem-based learning à l'Université de Fortaleza, Brésil ». In : *PrimaryCare* 10.19 (2010) (cité p. 90).
- [179] Geoffrey NORMAN. « Problem-based learning : The future ahead and the lessons from the past ». In : *Medical Education* 50.1 (2016), p. 9-11. DOI : 10.1111/medu.12953 (cité p. 90).
- [180] Ricardo LA VALLE. « Sobre la forma actual de ser médico ». In : *Revista del Hospital Italiano* 33.2 (2013), p. 73-76 (cité p. 90).
- [181] Daniel WIDMER. « Immersion communautaire, un cursus exemplaire à Lausanne ». In : (). URL : [https://www.researchgate.net/publication/331837053\\_Immersion\\_communautaire\\_un\\_cursus\\_exemplaire\\_a\\_Lausanne](https://www.researchgate.net/publication/331837053_Immersion_communautaire_un_cursus_exemplaire_a_Lausanne) (cité p. 90).
- [182] Arthur KLEINMAN et Peter BENSON. « Anthropology in the clinic : the problem of cultural competency and how to fix it ». In : *Understanding and applying medical anthropology* (2016), p. 344-349 (cité pp. 90, 94).
- [183] Felicity CALLARD et Elisa PEREGO. « How and why patients made Long Covid ». In : *Social Science & Medicine* 268 (2021), p. 113426. DOI : 10.1016/j.socscimed.2020.113426 (cité p. 90).
- [184] Rachel S GROSS et al. « Characterizing long COVID in children and adolescents ». In : *JAMA* 332.14 (2024), p. 1174-1188 (cité p. 91).
- [185] Charlotte ANGELHOFF et al. « Navigating an unfamiliar world—Parents' experiences of having a child with post COVID-19 ». In : *Journal of Pediatric Nursing* 77 (2024), e565-e572 (cité p. 91).
- [186] M. JAMOULLE. *Long COVID is an infectious encephalitis caused by SARS-CoV-2, but not exclusively. Report on a Young Woman*. 2024. URL : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/316672> (cité p. 91).
- [187] L. S. KASI et B. MOORTHY. « A Case Report on Care-Seeking Type Illness Anxiety Disorder after COVID-19 Infection ». In : *Case Reports in Psychiatry* 2023 (2023), p. 3003499. DOI : 10.1155/2023/3003499 (cité p. 91).
- [188] Justin KRUGER et David DUNNING. « Unskilled and unaware of it : how difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments ». In : *Journal of Personality and Social Psychology* 77.6 (1999), p. 1121-1134 (cité p. 91).
- [189] Robert N. PROCTOR. « Agnatology : A missing term to describe the cultural production of ignorance (and its study) ». In : *Agnotology : The Making and Unmaking of Ignorance*. Sous la dir. de Robert N. PROCTOR et Londa SCHIEBINGER. Stanford University Press, 2008, p. 1-36 (cité p. 91).
- [190] Matthew MOTTA et al. « Identifying and mitigating the public health consequences of meta-ignorance about "Long COVID" risks ». In : *Public Health* 241 (2025), p. 19-23. DOI : 10.1016/j.puhe.2024.11.018. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39938278/> (cité p. 91).

- [191] A. AGHAEI et al. «Impact of COVID-19 symptoms on social aspects of life among female long haulers : A qualitative study». In : *Research Square* (2022). DOI : 10.21203/rs.3.rs-1285284/v1 (cité p. 91).
- [192] Nicole C. WOITOWICH, Annaliese K. BEERY et Teresa K. WOODRUFF. «Meta-Research : A 10-year follow-up study of sex inclusion in the biological sciences». In : *eLife* 9 (2020), e56344. DOI : 10.7554/eLife.56344 (cité p. 92).
- [193] A. GANDJOUR. «Long COVID : Costs for the German economy and health care and pension system». In : *BMC Health Services Research* 23.1 (2023), p. 641. DOI : 10.1186/s12913-023-09601-6 (cité p. 92).
- [194] N BISCHOFF et al. *Lignes directrices Médecine Psychosomatique*. 2018. URL : <https://www.sappm.ch/wp-content/uploads/2024/08/Lignes-directrices-ASMPP-SSED.pdf> (visité le 28/06/2025) (cité p. 92).
- [195] NEDERLANDSE FEDERATIE VAN UNIVERSITAIR MEDISCHE CENTRA (NFU). «Post-COVID Expertisecentra in Nederland». In : (2024). Consulté le 28 juin 2025. URL : <https://www.nfu.nl/themas/zorg-op-de-juiste-plek/post-covid-expertisecentra> (cité p. 92).
- [196] Stefan TIMMERMANS et Marc BERG. *The gold standard : the challenge of evidence-based medicine*. Temple University Press, 2010 (cité pp. 93, 94).
- [197] Marcel MAUSS. *Sociologie et anthropologie*. Essai original publié en 1925. Presses Universitaires de France, 1950 (cité p. 93).
- [198] François DELAPORTE. *Le savoir du sida*. Paris : Les Prairies ordinaires, 2021 (cité p. 93).
- [199] Gaston BACHELARD. *La Formation de l'Esprit Scientifique : Contribution à une psychanalyse de la connaissance objective*. Paris : Vrin, 1938 (cité pp. 93, 94).
- [200] William RH EVANS et Imran RAFI. «Rare diseases in general practice : recognising the zebras among the horses». In : *The British Journal of General Practice* 66.652 (2016), p. 550 (cité p. 94).
- [201] Thomas H J MOLMANS. «Why the threat of psychosocial reductionism to patients in psychiatry and medicine is rather ignored». In : *Brain* (mars 2025). \_eprint : <https://academic.oup.com/brain/advance-article-pdf/doi/10.1093/brain/awaf091/6227777>. ISSN : 0006-8950. DOI : 10.1093/brain/awaf091. URL : <https://doi.org/10.1093/brain/awaf091> (cité p. 94).
- [202] Michael BALINT. *Le Médecin, le Malade et la Maladie*. Traduit de l'anglais par Janine Claisse. Paris : Payot, 1969 (cité p. 94).
- [203] Michaël CORDEY et al. «Ordinary defensive medicine : in the shadows of general practitioners' postures toward (over-) medicalisation». In : *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* 19.1 (2024), p. 10 (cité p. 94).
- [204] Régis MARION-VEYRON et al. «Postulat de sincérité en médecine». fr-CH. In : *Rev Med Suisse* 625 (oct. 2018), p. 1943-1945. URL : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-625/postulat-de-sincerite-en-medecine> (visité le 26/06/2025) (cité p. 94).

- [205] Marc JAMOULLE et al. « From Patient Language to Terminological Biomarker : Leveraging the Human Phenotype Ontology to Characterize Long COVID in Primary Care ». In : (2025). Manuscript submitted for publication (cité p. 94).
- [206] Joachim SCHOLZ et Nanna Brix FINNERUP. « The IASP classification of chronic pain for ICD-11 : chronic secondary pain ». In : *Journal of Pain Research* 15 (2022), p. 309-323. DOI : 10.2147/JPR.S365026. URL : <https://doi.org/10.2147/JPR.S365026> (cité p. 96).
- [207] Srinivasa N. RAJA et al. « The revised International Association for the Study of Pain definition of pain : concepts, challenges, and compromises ». In : *Pain* 161.9 (2020), p. 1976-1982. DOI : 10.1097/j.pain.0000000000001939. URL : <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939> (cité p. 97).
- [208] Tien L. WONG et David J. WEITZER. « Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)—A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology ». In : *Medicina* 57.5 (2021), p. 418. DOI : 10.3390/medicina57050418 (cité p. 98).
- [209] Stanford SPARQ. *Health-Related Quality of Life Scale*. <https://sparqtools.org/mobility-measure/health-related-quality-of-life-scale/>. Accessed : 2025-08-21. 2021 (cité p. 101).
- [210] Sarah L GORST et al. « Core outcome measurement instruments for use in clinical and research settings for adults with post-COVID-19 condition : an international Delphi consensus study ». In : *The Lancet Respiratory Medicine* 11.12 (2023), p. 1101-1114 (cité p. 102).
- [211] EMA SMETS et al. « The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue ». In : *Journal of psychosomatic research* 39.3 (1995), p. 315-325 (cité p. 102).
- [212] Hammed EJALONIBU et al. « A review of Patient Reported Outcome Measures (PROMs) for characterizing Long COVID (LC)—merits, gaps, and recommendations ». In : *Journal of Patient-Reported Outcomes* 8.1 (2024), p. 101 (cité p. 102).
- [213] Dale CHANDLER et al. « Development and content validation of the Long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) patient-reported outcome (PRO) instrument ». In : *Journal of Patient-Reported Outcomes* 9.1 (août 2025), p. 105. DOI : 10.1186/s41687-025-00942-w. URL : <https://jpro.springeropen.com/articles/10.1186/s41687-025-00942-w> (cité p. 102).
- [214] Winnie Wan Yee TSO et al. « Development and validation of the Post-COVID Symptom Scale for Children/Youth (PCSS-C/Y) ». In : *European Journal of Pediatrics* 184.1 (2024), p. 81 (cité p. 102).
- [215] Sina SHOOL et al. « A systematic review of large language model (LLM) evaluations in clinical medicine ». In : *BMC Medical Informatics and Decision Making* 25.117 (2025) (cité p. 102).
- [216] S. WANG et al. « Testing and evaluation of health care applications of large language models ». In : *JAMA* (2024). DOI : 10.1001/jama.2024.21700 (cité p. 102).
- [217] Daniel McDUFF et al. « Towards Accurate Differential Diagnosis with Large Language Models ». In : *arXiv preprint* (2023) (cité p. 102).

- [218] Anthony COLEON et al. « Hamsters with long COVID present distinct transcriptomic profiles associated with neurodegenerative processes in brainstem ». In : *Nature Communications* 16.1 (2025), p. 6714 (cité p. 102).
- [219] Katharina VIETH et al. « How do people with long COVID cope with their symptoms and everyday limitations ? A qualitative study with four focus groups ». In : *Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen* (2025), S1865-9217 (cité p. 103).
- [220] Julia SMITH et al. « “Not Having the Energy to Even Live” : A Feminist Disability Perspective on Long COVID and Caregiving ». In : *Health & Social Care in the Community* 2025.1 (2025), p. 8893161 (cité p. 103).
- [221] Benjamin DELAS. « Vers une ontologie phénotypique des troubles psychiatriques ». Thèse de doct. Université Paris-Saclay, 2023. URL : <https://theses.hal.science/tel-04300740/> (cité p. 103).
- [222] Debajyoti BANERJEE et other COLLABORATORS. « Structured narratives in medicine : Using ontology to bridge the gap between patients and clinical data ». In : *Frontiers in Digital Health* 2 (2020), p. 14. DOI : 10.3389/fdgth.2020.00014. URL : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7466871/> (cité p. 103).
- [223] Sebastian KÖHLER et al. « Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies ». In : *Current Protocols in Human Genetics* 92.1 (2017), p. 9.15.1-9.15.20. DOI : 10.1002/cphg.92. URL : <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphg.92> (cité p. 103).
- [224] Trisha GREENHALGH et al. « Management of post-acute covid-19 in primary care ». In : *BMJ* 370 (2020), p. m3026. DOI : 10.1136/bmj.m3026. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784198/> (cité p. 103).
- [225] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). *COVID-19 rapid guideline : managing the long-term effects of COVID-19 (NG188)*. Accessed : 2025-08-21. 2021. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (cité p. 103).
- [226] Dennis M. ROSENTHAL, Ben BRENNER et other COLLABORATORS. « Long COVID in primary care : a scoping review ». In : *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18.8 (2021), p. 4350. DOI : 10.3390/ijerph18084350. URL : <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/8/4350> (cité p. 103).
- [227] Helen J CURTIS et al. « Recording of long COVID in English primary care : a retrospective cohort study using linked electronic health records ». In : *PLOS ONE* 18.9 (2023), e0290583. DOI : 10.1371/journal.pone.0290583. URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0290583> (cité p. 103).
- [228] PATIENT-LED RESEARCH COLLABORATIVE. *What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like ? Report from the Patient-Led Research Collaborative*. Accessed : 3 Aug 2023. 2023. URL : <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/> (cité p. 103).

- [229] Matthew R. COWIE, David BLANE et Helen ATHERTON. « Natural language processing in primary care research : a scoping review ». In : *British Journal of General Practice* 71.712 (2021), e806-e814. DOI : 10.3399/BJGP.2021.0503. URL : <https://bjgp.org/content/71/712/e806> (cité p. 103).
- [230] RECOVER CONSORTIUM. « Characterization of long COVID in the US : findings from the NIH RECOVER initiative ». In : *Nature Medicine* (2024). DOI : 10.1038/s41591-024-02981-9. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39693079/> (cité p. 104).
- [231] Marc JAMOULLE. « Multilingual re-edition of the COS Declaration (1992) ». In : (2019) (cité p. 105).
- [232] Hernan MEJIA-RENTERIA et al. « In-vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19 ». eng. In : *International Journal of Cardiology* 345 (déc. 2021), p. 153-155. ISSN : 1874-1754. DOI : 10.1016/j.ijcard.2021.10.140 (cité p. 117).
- [233] Bettina HOHBERGER et al. « Case Report : Neutralization of Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors Improves Capillary Impairment and Fatigue Symptoms After COVID-19 Infection ». English. In : *Frontiers in Medicine* 8 (nov. 2021). Publisher : Frontiers. ISSN : 2296-858X. DOI : 10.3389/fmed.2021.754667. URL : <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.754667/full> (visité le 25/03/2025) (cité p. 117).
- [234] Helen FOGARTY et al. « Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome ». en. In : *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 19.10 (oct. 2021). Publisher : John Wiley & Sons, Ltd, p. 2546-2553. ISSN : 1538-7836. DOI : 10.1111/jth.15490. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.15490> (visité le 25/03/2025) (cité p. 117).

# Index

*Merci à tous les patients qui ont contribué.*

*Merci immense à mon épouse Nadia Hichy, pour son soutien indéfectible.*

*La recherche de notre réseau se poursuit et ce rapport n'est qu'un moment de notre découverte. À suivre.*

Édité par Marc Jamoulle le 29/08/2025 sur le site ORBI de l'Université de Liège en open accès.

ISBN ; en attente

Bibliothèque national de Belgique ; en attente

Ce document a été rédigé avec l'assistance ponctuelle de l'intelligence artificielle à générative ChatGPT (OpenAI), utilisée comme outil d'aide à la rédaction, à la structuration des idées et à la reformulation. L'ensemble du contenu a été vérifié, validé et ajusté par l'auteur humain

Citation

Jamoulle, M. (Éd.) et le Réseau de Recherche Long COVID. (2025). Long COVID, maladie invisible. Réseau de Recherche Long COVID, Charleroi, Belgique. 140p. [ORBi - Université de Liège] <https://orbi.uliege.be/handle/2268/335502>