

# JNI

24<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Grenoble

et la région Auvergne-Rhône-Alpes

ALPEXPO

du mercredi 7 au vendredi 9 juin 2023



# Histoire des symptômes persistants post-infectieux... et au-delà





Dr François GOEHRINGER



## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant** : Goehringer/François

**Titre** : Histoire des symptômes persistants post-infectieux... et au-delà

- |  |                          |     |                                     |     |
|--|--------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents   | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique   | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |

# Regain d'intérêt depuis la pandémie COVID-19

## Phénomène connu de longue date



- Revue chronologique des principales « post-épidémies »
- Principaux agents infectieux incriminés
- Similitudes et spécificités des principaux syndromes

# 1889-1894, la « grippe » Russe

- Première pandémie avec statistiques
- Grippe atypique: myxovirus ou coronavirus?
  - Taux d'attaque 60%; R0 moyen 2,15
  - Taux de létalité 0,1-0,3%; environ 1 million de morts
  - troubles digestifs, algies, peu de catarrhe

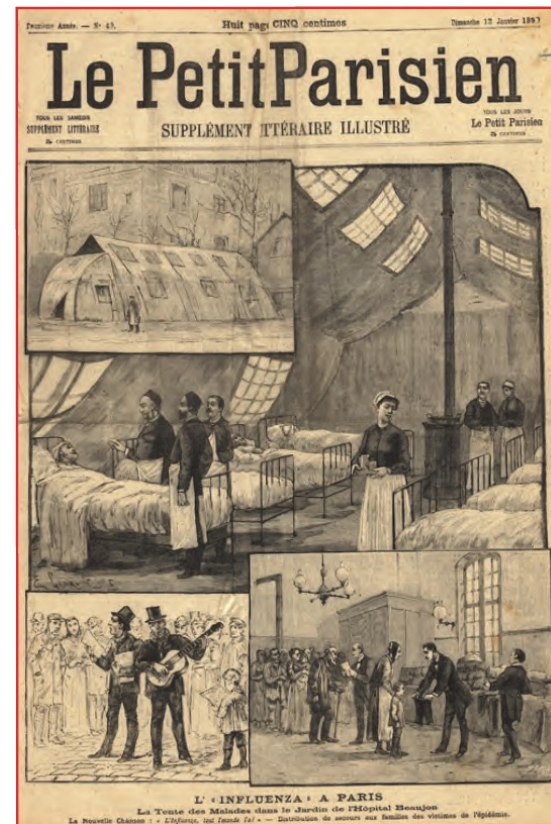
## Et par la suite...

« ...contrastant avec l'apparente bénignité de la maladie, une asthénie profonde et durable, une dépression ou mélancolie post-grippale avec tendance suicidaire, des états léthargiques, cataleptiques, voire psychotiques avec accès de folie... »

S. West, *Lancet*, April 28 (1894), 1047–52.

« la grippe a laissé des milliers de convalescents affaiblis, déprimés et incapables de travailler du fait de séquelles... des travailleurs souffrant pendant des mois d'engourdissement des membres évoluant vers une paralysie spinale après une seconde rechute de grippe en avril 1891 »

FB. Smith *Soc Hist Med* 1995 ; 8 (1) : 55-73.



# 1918-1921, la grippe espagnole

Between 1917 and the late 1920s, encephalitis lethargica was an epidemic and often lethal neurologic disease. In adults, it typically elicited severe somatic effects, and in particular, various forms of cranial nerve and motor dysfunction. In children, the psychiatric effects were often as severe as the physical consequences. Approximately one third of affected children underwent a rapid transformation from normal behavior to delinquency, often leading to institutionalization. Many neurologic and psychological theories were advanced to explain these severe behavioral changes, and the therapeutic approaches employed ranged from training in dedicated schools to frontal leucotomy. Whereas epidemiologic associations provide both positive and negative support for an etiologic relationship between encephalitis lethargica and the approximately contemporaneous “Spanish” influenza epidemic, previously unutilized data from children provide some of the strongest links between influenza and encephalitis lethargica. Encephalitis lethargica triggered behavioral changes in children that are not duplicated by any other neurologic condition, with the possible exception of traumatic brain injury. These unique behavioral abnormalities may provide the earliest clear indication of new encephalitis lethargica cases, whether alone or in concert with an influenza epidemic.

Epidémie synchrone d’  
« **encephalitis lethargica** »  
Décrit en premier à Vienne  
par von Economo

Constataion autopsique de  
lésion de l'hypothalamus  
postérieur ou de la partie  
haute du mésencéphale

500 000 décès suite a cette  
« complication » entre 1917-  
1940



- Troubles du sommeil: insomnie/hypersomnie
- Troubles neurologiques
- Troubles du comportement

**Lien épidémiologique avec la influenza mais pas de preuve**

# Le syndrome post poliomyélite

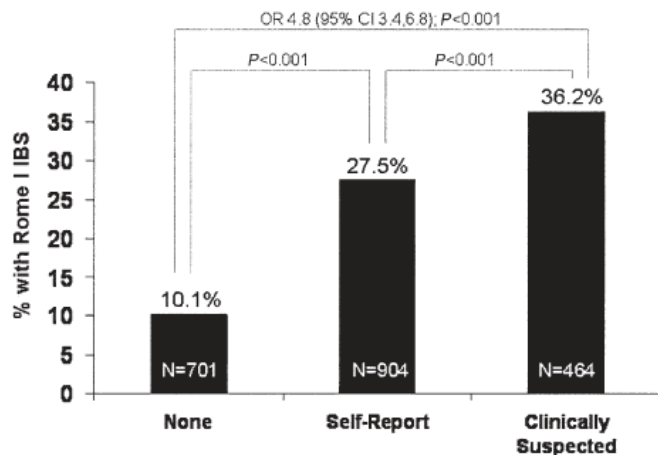
- **Estimation USA: 50% des 1.63 million survivants concernés par ce syndrome**
  - Débute plusieurs décennies après la guérison initiale
    - Faiblesse musculaire progressive, fasciculations atteignant aussi les territoires non touchés par l'infection primaire
    - Arthro-myalgies aggravées par l'effort, et infections intercurrentes
    - Accompagné dans 90% des cas par fatigue générale, troubles de concentration, troubles de l'humeur, troubles du sommeil
    - Preuve histologique d'atteinte associée du tronc cérébrale
    - Anomalies suggestives en électromyographie (Potentiel géant)
    - Impact sévère sur la qualité de vie activité physique et sociale
    - FDR: sexe féminin, gravité de l'infection initiale

# 1934-60: les Polio-like syndromes / entérovirus?

- **1934 Californie: 200 soignants d'un hôpital**
  - Symptômes « polio-like », mais taux d'attaque élevé, peu de paralysie, pas de létalité, température fluctuante, faiblesse musculaire, myalgies; puis paresthésies, intolérance à l'effort et symptômes systémiques et neurologiques récurrents, anomalies EMG. Agent infectieux non mis en évidence
- **1948 maladie d'Åkureyri, Islande**
  - 488 cas dans la ville en 3 mois, 1090 dans le pays principalement dans 3 districts: Syndrome viral, puis faiblesse musculaire prolongée, un entérovirus est suspecté mais pas d'agent infectieux retrouvé. Incapacité prolongée. Première mention du terme « Encéphalomyélite Myalgique »
  - En 1956, mise en évidence d'une différence de réponse anticorps à la vaccination polio, beaucoup plus intense dans les zones précédemment touchées par l'épidémie d' « EM »
- **1949-51 Adelaïde, Australie**
  - +3000 cas « polio atypiques », non documentés et suivi dans d'un syndrome de fatigue chronique. Pendant cette période, diminution de 50% des cas de polio vs reste Australie: Immunité croisée? Inoculation prélèvement de malades à des singes: atteinte racine nerveuses, myocardite

# 2000: E.coli O157:H7 / C. jejuni, Ontario, Canada

- Atteinte réseau d'eau: 2300 cas, 27 SHU, 7 décès
- Evaluation 2 ans après l'épidémie



**Figure 1.** Rate of Rome I IBS 2–3 years after acute gastroenteritis from exposure to contaminated drinking water (between-group comparisons reported; overall 3-way comparison by  $\chi^2$  analysis,  $P < .001$ ).

**Table 2.** Multiple Logistic Regression Analysis to Identify Independent Predictors of IBS After Acute Gastroenteritis (Either Self-Reported or Clinically Suspected)

Variable	$\beta$ coefficient (standard error)	P value	Odds ratio with 95% confidence interval
Age, y	-.009 (.004)	.029	-.991 (.983–.999)
Female sex	.383 (.141)	.006	1.466 (1.116–1.928)
Features of acute enteric illness			
Duration of diarrhea, days			
0–1	Reference		
2–3	.295 (.355)	.406	1.344 (.670–2.696)
4–5	.541 (.363)	.137	1.717 (.843–3.499)
6–7	.409 (.366)	.264	1.505 (.735–3.084)
>7	.862 (.348)	.013	2.369 (1.198–4.686)
Bloody stools	.506 (.155)	.001	1.658 (1.225–2.245)
Abdominal cramps	1.467 (.362)	.000	4.337 (2.133–8.816)
Weight loss > 10 pounds	.601 (.162)	.000	1.824 (1.329–2.504)
Constant	-2.698		

NOTE. Covariates were included in the multivariable model if  $P < .10$  in the univariate analysis. Statistically nonsignificant covariates included in the multivariable model but not shown include peak stool frequency, fever, and premonitory anxiety or depression.



# 2004: épidémie de giardiose à Bergen, Norvège

- Eau courante contaminée, 1262 cas
- 18 mois plus tard:
  - 419/1017 (41%) déclarent de la fatigue
  - 96/1017 (9,4%) avec conséquences fonctionnelles (perte d'emploi/ problèmes scolaires)
  - 60/1017 (5,9 %) diagnostic de syndrome de fatigue chronique (8x la prévalence dans population norvégienne)
  - 10% Syndrome de colon irritable



# 2005-2006: épidémie de chikungunya, la Réunion

- + de 38% de la population (300 000) infectée
- Etude rétrospective TELECHIK: 512 chik+, 582 chik-, interrogés en moyenne 16 mois après l'étude sérologique transversale SEROCHIK.

Population level				
Outcome <sup>a</sup>	CHIK- (%)	CHIK+ (%)	Crude PR (95% CI)	P value
LRMSP	8.9	29.9	3.4 (2.4–4.6)	<0.001
ICF	12.7	34.3	2.7 (2.0–3.6)	<0.001
CFS-like illness	6.7	21.5	3.2 (2.1–4.7)	<0.001
Chikungunya-virus-infected subjects				
Outcome <sup>a</sup>	Asymptomatic (%)	Symptomatic (%)	Crude PR (95% CI) (%)	P value
LRMSP	8.7	32.9	3.7 (1.5–9.0)	0.003
ICF	8.5	38.7	4.5 (2.0–9.9)	<0.001
CFS-like illness	7.4	23.9	3.2 (1.4–7.5)	<0.001

LRMSP, long-lasting rheumatic musculoskeletal pain; ICF, idiopathic chronic fatigue; CFS, chronic fatigue syndrome.

Prevalence rates are weighted on the sampling fraction and prevalence ratios (PR) are given with 95% confidence intervals (95% CI).

<sup>a</sup>Each outcome was identified as persistent, remittent-relapsing or lingering, between its first occurrence at the onset of infection and the week before the TELECHIK survey.

# 2011: 2 épidémies de cryptosporidiose, Suède

- + de 40% des habitants de Östersund / Skellefteå
  - Echantillon randomisé de 2,4% de population des 2 villes, taux de réponse 69% / 63%, soit 1044 / 1099 répondants

- A 5 ans:

Symptom	Östersund <sup>a</sup>			Skellefteå <sup>b</sup>		
	Cases n (%)	Non-cases n (%)	OR <sup>c</sup> (95 % CI)	Cases n (%)	Non-cases n (%)	OR <sup>c</sup> (95 % CI)
Weight loss	23 (7)	10 (2)	<b>4.0 (1.9–9.0)</b>	6 (4)	13 (2)	1.6 (0.5–4.2)
Watery diarrhea	36 (12)	18 (4)	<b>3.4 (1.9–6.3)</b>	22 (15)	27 (5)	<b>2.8 (1.5–5.1)</b>
Diarrhea	55 (18)	30 (6)	<b>3.3 (2.0–5.3)</b>	26 (17)	26 (5)	<b>3.6 (2.0–6.6)</b>
Abdominal pain	59 (19)	46 (9)	<b>2.1 (1.4–3.3)</b>	28 (19)	38 (7)	<b>2.7 (1.5–4.6)</b>
Rigid joints	37 (12)	38 (8)	<b>2.1 (1.2–3.5)</b>	13 (9)	32 (6)	1.5 (0.7–3.1)
Joint pain	34 (11)	39 (8)	<b>2.0 (1.2–3.3)</b>	21 (14)	44 (8)	<b>2.0 (1.1–3.6)</b>
Loss of appetite	48 (15)	42 (8)	<b>2.0 (1.3–3.1)</b>	18 (12)	37 (7)	1.5 (0.8–2.8)
Fatigue	80 (26)	78 (16)	<b>1.9 (1.3–2.8)</b>	40 (27)	75 (14)	<b>2.0 (1.2–3.2)</b>
Nauseas	44 (14)	40 (8)	<b>1.7 (1.1–2.7)</b>	27 (18)	53 (10)	<b>1.8 (1.1–3.1)</b>
Headache	74 (24)	77 (15)	<b>1.7 (1.2–2.5)</b>	39 (26)	97 (18)	1.4 (0.9–2.3)
Joint discomfort	28 (9)	35 (7)	1.7 (1.0–2.9)	-	-	-
Ocular pain	31 (10)	35 (7)	1.6 (1.0–2.7)	17 (11)	36 (7)	1.7 (0.9–3.1)
Swollen joints	12 (4)	18 (4)	1.5 (0.7–3.3)	7 (5)	21 (4)	1.2 (0.4–2.9)
Vomiting	20 (6)	34 (7)	0.9 (0.5–1.5)	10 (4)	25 (5)	1.1 (0.5–2.3)
Bloody diarrhea	2 (1)	2 (0)		3 (2)	0 (0)	-

<sup>a</sup> 310 cases and 502 non-cases

<sup>b</sup> 149 cases and 537 non-cases

<sup>c</sup> Adjusted for age and sex

Bold indicates significant at 0.05 level

# 2014-2016: épidémie Ebola, Afrique de l'ouest

- Etude PREVAIL menée au Liberia, 960 survivants appariés à 2350 témoins contacts séro (-)
- Visite de Baseline réalisée en médiane 358 jours suite au début de la maladie IQR (313 – 405)

**Table 2. Selected Symptoms and Findings on Physical Examination among Survivors and Close Contacts over Time.\***

Symptom or Finding	Baseline Visit			6-Month Visit			12-Month Visit			P Value†
	Survivors (N=966) no. (%)	Contacts (N=2350) no. (%)	Odds Ratio (95% CI)	Survivors (N=851) no. (%)	Contacts (N=2137) no. (%)	Odds Ratio (95% CI)	Survivors (N=860) no. (%)	Contacts (N=2053) no. (%)	Odds Ratio (95% CI)	
Urinary frequency	142 (14.7)	81 (3.4)	5.9 (3.9–7.8)	21 (2.5)	35 (1.6)	1.7 (0.7–2.6)	18 (2.1)	18 (0.9)	2.7 (0.9–4.4)	<0.001
Headache	460 (47.6)	837 (35.6)	1.5 (1.2–1.7)	322 (37.8)	498 (23.3)	1.8 (1.5–2.1)	280 (32.6)	262 (12.8)	3.0 (2.4–3.6)	<0.001
Fatigue	178 (18.4)	149 (6.3)	3.1 (2.4–3.8)	75 (8.8)	61 (2.9)	3.0 (1.9–4.1)	44 (5.1)	23 (1.1)	4.3 (2.2–6.5)	0.41
Muscle pain	223 (23.1)	238 (10.1)	3.4 (2.6–4.1)	118 (13.9)	205 (9.6)	1.8 (1.3–2.2)	110 (12.8)	154 (7.5)	2.1 (1.6–2.7)	<0.001
Memory loss	282 (29.2)	113 (4.8)	8.2 (6.4–10.5)	89 (10.5)	12 (0.6)	19.7 (10.5–36.9)	40 (4.7)	3 (0.1)	31.2 (9.5–102.6)	0.009
Joint pain	459 (47.5)	411 (17.5)	4.0 (3.3–4.8)	298 (35.0)	253 (11.8)	3.6 (2.9–4.3)	237 (27.6)	182 (8.9)	3.5 (2.6–4.3)	0.50
Chest findings	41 (4.2)	48 (2.0)	2.3 (1.3–3.2)	16 (1.9)	35 (1.6)	1.2 (0.5–1.9)	12 (1.4)	13 (0.6)	2.4 (0.5–4.2)	0.16
Joint findings	42 (4.3)	46 (2.0)	2.1 (1.2–3.1)	21 (2.5)	26 (1.2)	1.9 (0.8–3.0)	20 (2.3)	21 (1.0)	2.1 (0.8–3.4)	0.91
Neurologic findings	43 (4.5)	35 (1.5)	2.7 (1.4–4.0)	23 (2.7)	16 (0.7)	3.2 (1.1–5.2)	13 (1.5)	13 (0.6)	2.0 (0.4–3.7)	0.51
Muscle findings	44 (4.6)	29 (1.2)	4.6 (2.8–7.6)	15 (1.8)	8 (0.4)	5.6 (2.3–13.7)	5 (0.6)	8 (0.4)	1.7 (0.5–5.3)	0.14
Abdominal findings	100 (10.4)	150 (6.4)	1.9 (1.3–2.4)	56 (6.6)	99 (4.6)	1.6 (1.0–2.1)	44 (5.1)	68 (3.3)	1.7 (1.0–2.4)	0.67
Eye examination findings‡										
Uveitis	149 (26.4)	77 (12.1)	2.5 (1.7–3.2)	—	—	—	172 (33.3)	90 (15.4)	2.5 (1.8–3.2)	0.77
Cataracts	78 (13.8)	81 (12.8)	0.9 (0.6–1.2)	—	—	—	71 (13.8)	67 (11.4)	0.9 (0.6–1.2)	0.52
Moderate-to-severe visual loss	14 (2.5)	12 (2.0)	1.2 (0.2–2.2)	—	—	—	16 (3.1)	11 (1.9)	1.2 (0.3–2.2)	0.54
Blind	10 (1.8)	9 (1.5)	1.1 (0.1–2.2)	—	—	—	12 (2.3)	9 (1.6)	1.2 (0.1–2.2)	0.46

\* All estimates are adjusted for age, sex, and relationship between contacts and survivors.

† P value is for the interaction between follow-up visit and survivor status and indicates whether the odds ratio changed over time (P<0.01 was considered to indicate statistical significance).

‡ Only a subset of participants underwent eye examinations. For the evaluation of uveitis and cataracts, data were available at baseline for 564 survivors and 635 controls, and data were available at 12 months for 516 survivors and 586 controls. For the evaluation of visual acuity, data were available at baseline for 556 survivors and 611 controls, and data were available at 12 months for 514 survivors and 573 controls.

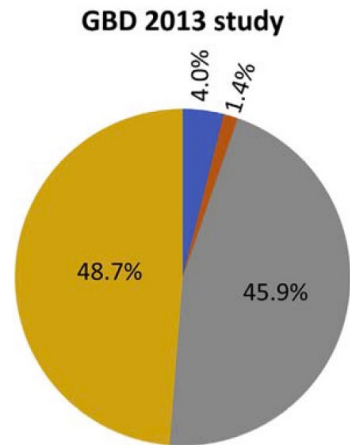
# 2013-2017, Global Burden Disease, Dengue

- 50-100 millions de cas annuels
- Conséquences post infectieuses bien décrites
  - Myalgies, fièvre, sueurs, céphalées, faiblesse/asthénie,
  - 8,5% à 6 mois, diminuant avec le temps
  - Non associées à la sévérité initiale
  - Perte de productivité importante
- Le fardeau annuel de la dengue était évalué à 1,1 / 2, 9 millions DALY (Disability adjusted life year), dont 45,9 / 32,6% d'années perdues en bonne santé à cause des conséquences post infectieuses

**2013:**

58,4 millions de cas  
9 221 décès

■ YLDs of moderate cases  
■ YLDs of severe cases

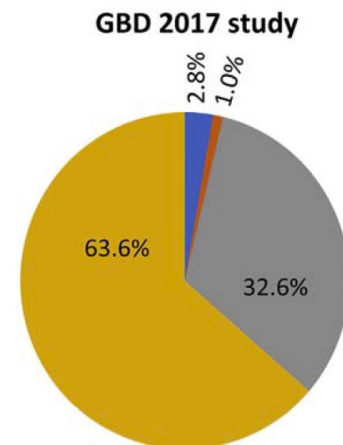


Total DALYs: 1 140 000

**2017:**

104,7 millions de cas  
40 468 décès

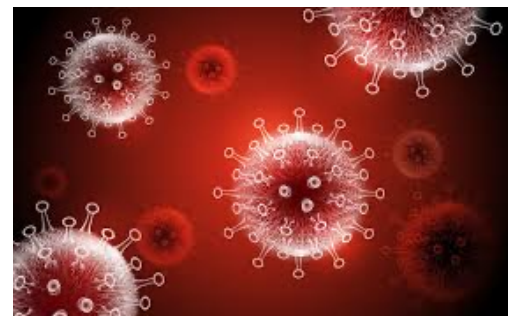
■ YLDs of post-acute consequences  
■ YLLs



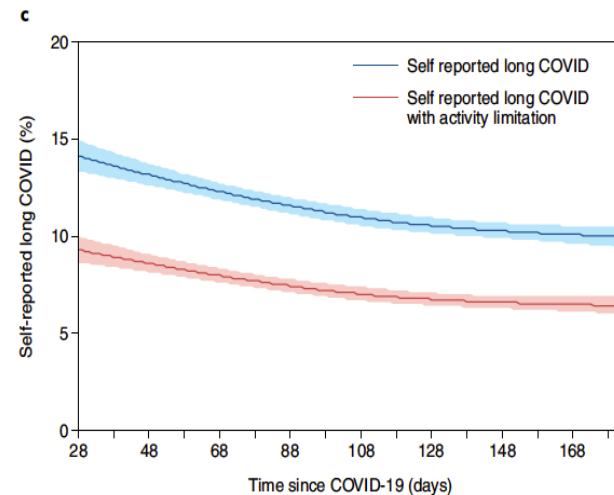
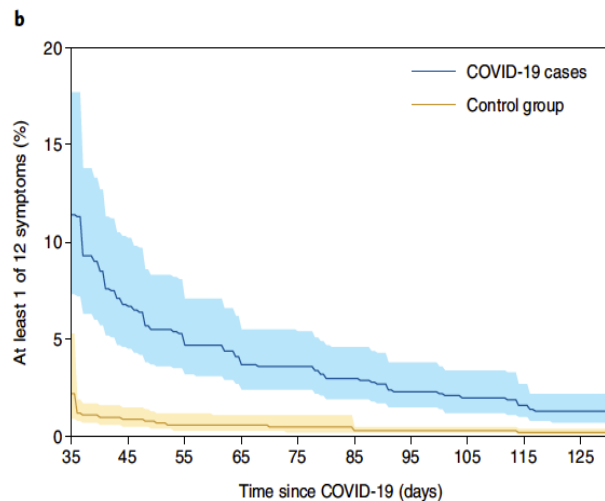
Total DALYs: 2 922 630

# 2002, SRAS / 2013, MERS-CoV

- **Epidémies principalement hospitalières, nombreuses données issues**
  - La méta-analyse de Rogers et al. évalue la prévalence des séquelles post SRAS/ MERS entre 10 et 20%
  - 79% des travailleurs étaient retournés au travail à la fin du suivi (moyenne de suivi de 35 mois, DS 40.1)
  - Dans la cohorte de 233 survivants du SARS à Hong-Kong de Lam et al., 4 ans après l'infection, 40% présentent des troubles psychiatriques, et 27% répondent à la définition CDC du syndrome de fatigue chronique



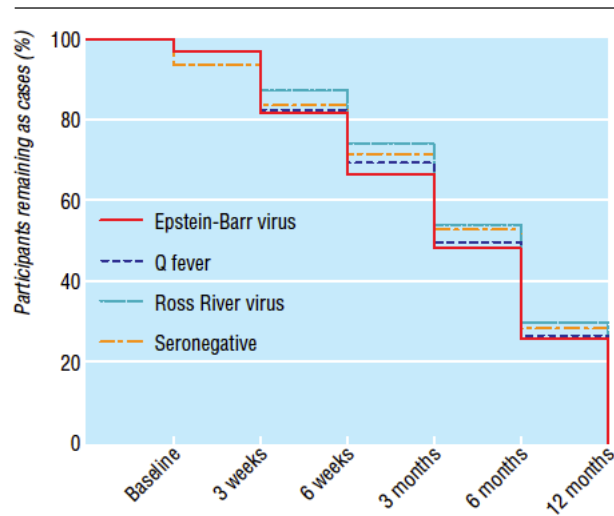
# 2020, covid-19 et l'affection post covid, « covid long »



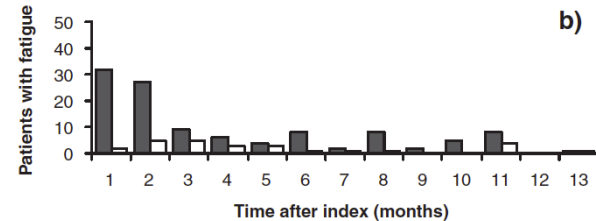
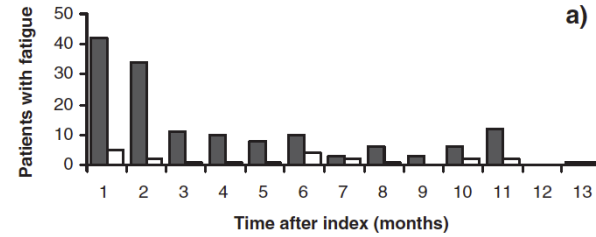
Choutka et al. Nat Med 2022. 28, 911–923 ; Données Office for National Statistics

# Principaux syndromes: Herpesviridae

- Mais peut-on réellement parler de syndromes post infectieux dans ces cas?
- Virus latents, réactivation (HSV1-2, VZV, EBV, CMV...)
- Syndrome post EBV très bien décrit



I. Hickie et al. BMJ. 2006 Sep 16;333(7568):575.



I. Petersen et al. Q J Med 2006; 99:49–55.



# Principaux syndromes: dysimmunité post infectieuse, mimétisme moléculaire

- ***Streptococcus pyogenes*** :
  - 19<sup>ème</sup> siècle: lien fait entre fièvre rhumatismale et atteinte valvulaire
  - Années 1930s, lien entre *S. pyogenes*, RAA, Glomérulonéphrite, Chorée de Sydenham
- ***Campylobacter jejuni* et SGB, arthrites réactionnelles**
- ***Mycoplasma pneumoniae* et maladies des agglutinines froides**
- ***Encéphalites Auto-immunes post infectieuses***

# Principaux syndromes : Infections chroniques (latentes) vs. syndrome post infectieux

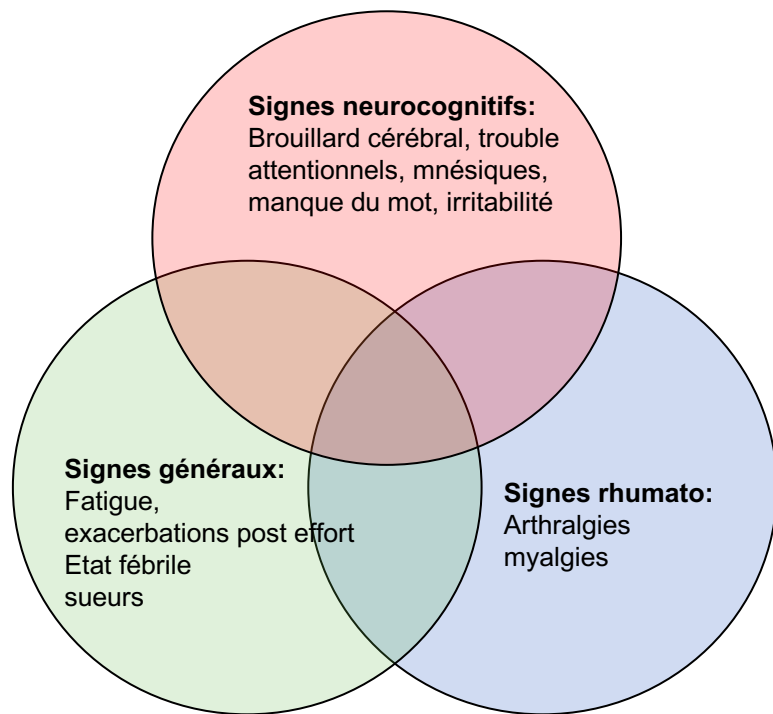
- **En commun**
  - infection aigue, chronique **ET possibilité de de syndrome post infectieux**
  - Trouble/controverse sur imputabilité d'une persistance de l'infection
  - Les traitements anti-infectieux prolongés n'améliorent pas les patients
- **Fièvre Q (20% de SFC)**
- **Lyme (4-12% de syndrome post-Lyme)**
- **Brucellose**

# Principaux syndromes: séquelle post aigue d'une infection virale non persistante

Virus	Genome	Family	PAS	References
PVB19	linear ssDNA	<i>Parvoviridae</i>	myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome, myocarditis	[24–27]
AdV	linear dsDNA	<i>Adenoviridae</i>	ocular irritations, respiratory complications, myocarditis	[26–28]
Rotavirus A	dsRNA	<i>Reoviridae</i>	Celiac disease, diabetes mellitus	[29–32]
MeV	(–) ssRNA	<i>Paramyxoviridae</i>	immunosuppression, immune dysregulation/chronic inflammation, SSPE	[33–39]
NiV	(–) ssRNA	<i>Paramyxoviridae</i>	Neurological sequelae, relapsed encephalitis	[40–42]
EBOV	(–) ssRNA	<i>Filoviridae</i>	Fatigue, musculoskeletal pain, ocular and auditory disorders, neurological problems, renal failure	[43–49]
MARV	(–) ssRNA	<i>Filoviridae</i>	myalgia, arthritis, conjunctivitis, psychosis	[50,51]
LASV	(–) ssRNA	<i>Arenaviridae</i>	Eye inflammation, hearing loss, ataxia	[52–54]
IAV	(–) ssRNA	<i>Orthomyxoviridae</i>	Asthma, reduced lung function, pneumonia	[55–57]
RSV	(–) ssRNA	<i>Paramyxoviridae</i>	Asthma, reduced lung function	[55,56,58,59]
ZIKV	(+) ssRNA	<i>Flaviviridae</i>	Encephalitis, myelitis, GBS	[60–65]
DENV	(+) ssRNA	<i>Flaviviridae</i>	Fatigue, musculoskeletal pain, memory loss, GBS	[63,65–68]
WNV	(+) ssRNA	<i>Flaviviridae</i>	Fatigue, myalgia, memory loss, motor problems, neurological problems	[69–72]
TBEV	(+) ssRNA	<i>Flaviviridae</i>	neurological complications, cognitive impairment, tremor, aphasia, sleep disorders, vertigo	[73]

Virus	Genome	Family	PAS	References
JEV	(+) ssRNA	<i>Flaviviridae</i>	intellectual disabilities, neurological sequelae, motor problems, convulsions	[74]
CHIKV	(+) ssRNA	<i>Togaviridae</i>	arthralgia, arthritis, neurological disorders	[64,65,75,76]
VEEV	(+) ssRNA	<i>Togaviridae</i>	psychological changes and intellectual disabilities	[77]
EEEV	(+) ssRNA	<i>Togaviridae</i>	psychological changes and intellectual disabilities	[77]
WEEV	(+) ssRNA	<i>Togaviridae</i>	psychological changes and intellectual disabilities	[77]
RRV	(+) ssRNA	<i>Togaviridae</i>	arthralgia, fatigue, arthritis, joint problems	[78]
SINV	(+) ssRNA	<i>Togaviridae</i>	joint problems, arthritis, rheumatological symptoms, arthralgia	[79]
EV A 71	(+) ssRNA	<i>Picornaviridae</i>	ventilatory problems, neurodevelopmental delay, cerebellar dysfunction	[26,27,80–83]
CV	(+) ssRNA	<i>Picornaviridae</i>	ventilatory problems, neurodevelopmental delay, cerebellar dysfunction, myocarditis	[26,27,81]
PV	(+) ssRNA	<i>Picornaviridae</i>	decreasing muscular function, acute weakness, pain, fatigue	[84–88]
SARS-CoV-2	(+) ssRNA	<i>Coronaviridae</i>	PASC: fatigue, abnormal thermoregulation, skin diseases, intestinal symptoms, diabetes, reduced respiratory capacity MIS-C: persistent fever, hyperinflammation, gastrointestinal symptoms, muscle pain	[22,23,89–96]
SARS-CoV	(+) ssRNA	<i>Coronaviridae</i>	fatigue, reduced lung capacity and ventilation, myalgia, mental health problems	[97,98]
MERS-CoV	(+) ssRNA	<i>Coronaviridae</i>	Chronic fatigue, mental health problems, reduced lung function	[99]

# Similitudes et spécificités



+

## Signes spécifiques de l'agent déclencheur:

- post-Covid: anosmie/agueusie/dyspnée
- Post-Ebola: troubles oculaires
- Post-Giardia/ Campylo: colon irritable
- Post-flavivirus: troubles neuro

....

MERCI pour votre attention

LEONARDO DICAPRIO    JENNIFER LAWRENCE  
ROO MORGAN    RYLAND HILL    MARK RYLAND    TYLER PERRY    TIMOTHÉE CHALAMET    RON PERLMAN    ADARNA GRANDE    SCOTT MESCUDI    JANE FUND    MERYL STREEP

# Don't Look Up



BASED ON  
TRULY  
POSSIBLE  
EVENTS

A FILM BY ADAM MCKAY  
DON'T LOOK UP

NETFLIX PRESENTS AN UPPERBROOK INDUSTRIES PRODUCTION A FILM BY ADAM MCKAY LEONARDO DICAPRIO JENNIFER LAWRENCE "DON'T LOOK UP" ROO MORGAN  
JONAH HILL MARK RYLAND TYLER PERRY TIMOTHÉE CHALAMET RON PERLMAN ADARNA GRANDE SCOTT MESCUDI JANE FUND MERYL STREEP  
AND MERYL STREEP COSTUME DESIGNER FRANCINE MANCIEL EXECUTIVE PRODUCERS GABE HILL PER PRODUCERS MICHAEL BRITELL EXECUTIVE PRODUCERS SUSAN MATTHESSON PRODUCED BY HANK COBURN AND  
PRODUCED BY CLAYTON HARTLEY EXECUTIVE PRODUCERS LINDSAY SANDIGREN AND JESSE PERLIN PRODUCED BY RON SUSSKIND DIRECTED BY JEFF WARDMAN PRODUCED BY ADAM MCKAY AND KEVIN MESSICK, D.P.A.

STORY BY ADAM MCKAY & DAVID SIROTA SCREENPLAY BY ADAM MCKAY DIRECTED BY ADAM MCKAY

MPAA R-17 IN SELECT THEATERS DECEMBER AND ON NETFLIX

NETFLIX | DECEMBER 24

# Back up slide

