



COVID long : quels sont les effets à long terme de la COVID-19 ?

par Dr. Katharina Dorn, Gen Re, Cologne

Un an après l'apparition de la COVID-19, certains patients ayant guéri de la forme aiguë de la maladie continuent d'en subir les conséquences à long terme. Bien qu'un test PCR négatif confirme la disparition de l'infection virale aiguë, les effets sur le système immunitaire et les processus inflammatoires dans l'organisme peuvent persister et entraîner des symptômes à long terme, même pour des cas de COVID-19 initialement légers et asymptomatiques. Par conséquent, nous pouvons supposer qu'un grand nombre de personnes sont considérées comme officiellement guéries, mais demeurent symptomatiques.

Les enquêtes menées auprès de patients des semaines ou des mois après un diagnostic de COVID-19 révèlent principalement les symptômes à long terme suivants :

- Gêne respiratoire,
- Troubles de la concentration,
- Amnésie,
- Perte de mémoire,
- Troubles de l'odorat et du goût,
- Fatigue et épuisement,
- Fluctuation de l'humeur,
- Douleurs musculaires et articulaires.

Cet ensemble de symptômes, également appelé « COVID long », se manifeste à différents degrés de sévérité. Une gravité fluctuante ou une disparition suivie d'une réapparition ultérieure des symptômes sont également rapportées.¹

En termes de tarification, il est recommandé d'adopter une approche globale basée sur le principe du triangle d'évaluation des risques. Afin de pouvoir procéder à une

évaluation appropriée des risques, il est nécessaire de déterminer l'état de santé actuel ainsi que les conditions liées à la profession et aux activités de loisirs. Pour cela, une vue d'ensemble des nombreuses facettes du COVID long s'impose : À quelle fréquence et avec quelle gravité les symptômes surviennent-ils, combien de temps persistent-ils et quelle en est la cause sous-jacente ?

Difficultés respiratoires

Le SARS-Cov-2, le nom du virus à l'origine de la COVID-19, est l'acronyme anglais de « Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2 » qui signifie le Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, ce qui indique que c'est le système respiratoire qui est touché en premier lieu. Les conséquences types sont ce que l'on appelle les opacités en verre dépoli dans les poumons, détectées en réalisant un scanner. Ils décrivent à l'origine des zones de consolidation pulmonaire. Dans le cadre de la COVID-19, ce phénomène est dû à un infiltrat inflammatoire de composants sanguins depuis les capillaires et à une accumulation locale de fluide. Cela entrave l'échange d'oxygène entre les poumons et le sang et déclenche des symptômes tels que la dyspnée et la toux.

Des opacités en verre dépoli ont également été détectées chez des patients asymptomatiques ou présentant une forme légère de la COVID-19.² Les conditions dans lesquelles les opacités en verre dépoli régressent ou évoluent en troubles persistants ou en fibrose n'ont pas encore été suffisamment étudiées. La fibrose se traduit par une cicatrisation d'une lésion avec un durcissement du tissu conjonctif entre les alvéoles pulmonaires et les vaisseaux sanguins, pouvant perturber l'échange d'oxygène de manière irréversible. Jusqu'à présent, le développement de fibrose a été rapporté principalement pour des atteintes sévères.³

Mais même une forme légère de la maladie peut se manifester par une atteinte pulmonaire importante. Des personnes pratiquant la plongée, qui étaient cliniquement saines et ont guéri de la COVID-19, ont été soumises à des contrôles de suivi après l'infection et présentaient des opacités en verre dépoli, un manque d'échange d'oxygène entre les poumons et le sang (shunt pulmonaire), une saturation en oxygène diminuée et une hyperexcitabilité bronchique.⁴ Suite à ces découvertes, un test d'aptitude à la plongée n'est plus considéré comme valide après une infection par la COVID-19, de sorte que le plongeur doit repasser la certification par la suite. La société allemande de plongée et de médecine hyperbare (GTÜM), le directeur médical de la Société allemande de sauvetage (DLRG) et le département médical de l'Association allemande des plongeurs sportifs (VDST) ont confirmé cette information dans un communiqué.^{5,6}

Les lésions pulmonaires persistantes constituent tout particulièrement un risque pour les métiers et activités impliquant des efforts physiques. Les soldats, les ouvriers du bâtiment, les officiers de police, les plongeurs professionnels ou amateurs, les pompiers et les athlètes en sont quelques exemples.

Toutefois, il a désormais été démontré que les opacités en verre dépoli régressent généralement et disparaissent au fil du temps. Les résultats de l'étude autrichienne CovILD montrent une diminution des lésions pulmonaires en quelques mois.^{7,8} Six semaines après la sortie de l'hôpital, 88 % des patients présentaient encore des lésions pulmonaires visibles au scanner et 65 % signalaient une gêne respiratoire. Douze semaines plus tard, soit 18 semaines après la sortie, ces chiffres sont tombés à 56 % et 39 % respectivement. De même, les valeurs de la fonction pulmonaire se sont améliorées. Au départ, un tiers des patients présentaient des valeurs anormales, mais cette proportion a baissé à un cinquième. La présence d'opacités en verre dépoli a plus fréquemment été détectée que des syndromes de détresse respiratoire ou des syndromes restrictifs lors d'épreuves fonctionnelles respiratoires. Par conséquent, les opacités en verre dépoli n'entraînent pas nécessairement des symptômes apparents dans la vie de tous les jours. Au vu de l'amélioration probable au fil du temps, une révision de la tarification au regard de l'évolution de la fonction respiratoire peut être proposée à un stade ultérieur.

Lésions des organes

Au cours de l'infection aiguë, d'autres organes peuvent être endommagés. Les atteintes les plus fréquemment observées sont les suivantes :

- Lésions cardiaques⁹ (lésion myocardique, arythmie, syndrome coronarien aigu, myocardite),
- Insuffisance de la fonction rénale (lésions rénales aiguës pouvant évoluer vers une affection rénale chronique)^{10,11,12,13}
- Lésions cérébrales^{14, 15} (accident vasculaire cérébral, hémorragie cérébrale, encéphalite).



Les causes possibles sont une réaction excessive du système immunitaire avec une libération accrue de cytokines ainsi qu'une inflammation des parois des vaisseaux entraînant des troubles de la coagulation. Cela peut causer des hémorragies ou des caillots qui interrompent l'approvisionnement en sang et endommagent les tissus.^{16,17,18}

De plus, le virus utilise les récepteurs ACE2 pour pénétrer dans les cellules cibles.^{19,20,21} Dans le cas d'infections aiguës, des niveaux accrus de récepteurs ACE2 dans des organes en particulier favorisent également le développement d'infections locales plus graves.

En cas de symptômes persistants (COVID long), un système immunitaire hyperactif peut être responsable de la persistance des processus inflammatoires. Les explications possibles sont des foyers viraux résiduels dans des organes de l'individu qui ne seraient pas détectés par des prélèvements nasaux/pharyngés, des fragments de virus qui ne peuvent plus se répliquer, mais qui continuent d'être combattus par le système immunitaire, ou la persistance d'une hyperactivité du système immunitaire,²² comme observé dans le cas de la mononucléose infectieuse (fièvre glandulaire).

Par conséquent, un risque accru de développement ou d'aggravation de lésions secondaires pourrait également demeurer à long terme. Pour en savoir plus, plusieurs programmes ont été lancés en juin par la Fondation Britannique de Cardiologie (« British Heart Foundation ») afin d'évaluer à la fois le risque de complications cardiovasculaires aiguës et à long terme ainsi que le risque d'atteintes multi-organiques suite à une infection par la COVID-19.²³

Système sensoriel et nerveux

Un autre symptôme précoce de la maladie est la perte de l'odorat et du goût.^{24,25} Les papilles de la langue reconnaissent généralement cinq goûts : salé, acide, amer, sucré et savoureux (umami). Une image gustative plus complexe dépend toujours des odeurs perçues à partir d'un plat. À l'heure actuelle, nous ne savons pas si la COVID-19 modifie la réception gustative dans la bouche ou provoque cette impression par une diminution de la perception olfactive sous l'effet d'une inflammation du nerf olfactif.

Ce phénomène revêt une importance particulière pour les professionnels de la cuisine, les parfumeurs, les analystes sensoriels, les experts olfactifs et bien d'autres professions reposant sur la perception gustative et olfactive. Il convient de réagir au cas par cas, d'autant plus que ces troubles sensoriels ne figurent pas dans les questionnaires de santé standard.

Quelle est la fréquence de survenue des troubles de l'odorat et du goût après la maladie ?

Une enquête réalisée auprès de 4 039 patients atteints de la COVID-19 au Forschungszentrum Jülich a révélé que 80 % d'entre eux souffraient d'une perte de l'odorat et 70 % d'une baisse de la perception du goût. Dans la majorité des cas, la perte était totale et persistait souvent trois mois après la maladie.²⁶ Une étude auprès de 102 patients menée par l'hôpital de San Diego (« UC San Diego Health ») a montré des valeurs tout aussi élevées de 68 % de patients atteints de troubles olfactifs et 71 % de troubles gustatifs.

Toutefois, 74 % des patients ont observé une atténuation des symptômes dans les deux à quatre semaines suivantes.²⁷ Une étude prospective de 202 cas légers de COVID-19 a montré une amélioration dans 41 % des cas et une guérison complète quatre semaines après le début de la maladie dans 49 % des cas. Les symptômes ont persisté au même niveau de gravité dans seulement 11 % des cas.²⁸ Compte tenu du fait que les troubles diminuent au fil du temps, un courte période d'ajournement peut donc s'avérer pertinente dès lors que la situation professionnelle le justifie.

En cas de persistance des troubles sur le long-terme, ces derniers peuvent avoir pour conséquence une perte de l'appétit associée à une perte de poids. Il convient de tarifier séparément le risque résultant de ces complications.

La mesure dans laquelle les autres fonctions sensorielles, telles que la vision et l'audition, sont affectées n'a pas été examinée de manière concluante. Dans 1 à 5 % des cas, l'infection à la COVID-19 entraîne une conjonctivite aiguë qui n'entraîne généralement pas de complications ultérieures. En revanche, des cas de micro-hémorragies accompagnées de troubles de la vision causés par une occlusion capillaire de la rétine ont été rapportés.^{29,30} Jusqu'à présent, uniquement deux cas de maculopathie médiane paracentrale aiguë (PAMM) et de neuro-rétinopathie maculaire aiguë (AMN) sont connus, ce qui pourrait avoir pour conséquence une atrophie rétinienne et un déficit visuel à long terme.³¹ Des effets sur l'audition allant jusqu'à une perte auditive unilatérale avec une récupération ultérieure ont également été observés chez des patients asymptomatiques.^{32, 33}

Selon des données récentes, les risques de troubles oculaires et auditifs à long terme semblent plutôt faibles.

Santé mentale

Les effets psychologiques d'une maladie sont difficiles à catégoriser. Par exemple, les problèmes de santé, les soins hospitaliers et les soins intensifs, la vie en quarantaine et l'isolement, la stigmatisation en tant que personne malade, les craintes liées à la maladie, la convalescence et les conséquences économiques peuvent constituer d'importantes sources de stress. Cela peut se manifester sous la forme de troubles du sommeil, de dépression, d'anxiété, de troubles obsessionnels compulsifs et de troubles de stress post-traumatique, ou cela peut aggraver des maladies mentales et physiques déjà existantes.³⁴

Ainsi, une analyse des études à long terme réalisées sur le SRAS montre que 42,5 % des patients souffraient encore de troubles mentaux 2,5 à 4 ans après leur sortie de l'hôpital, alors que seulement 3,3 % présentaient une maladie mentale auparavant. Les diagnostics les plus fréquents étaient un stress post-traumatique (54,5 %), une dépression (39 %), des douleurs somatoformes (36,4 %), des troubles paniques (32,5 %) et des troubles obsessionnels compulsifs (15,6 %).³⁵ Cependant, le SRAS a beaucoup plus souvent présenté des évolutions graves que la COVID-19. Par conséquent, cela a nécessité des soins plus intensifs, ce qui augmente encore le risque de maladies psychologiques secondaires.^{36,37} En ce qui concerne la COVID-19 et ses 80 % de formes légères environ, nous pouvons supposer que la proportion de personnes touchées sera moindre.³⁸



Épuisement, douleurs musculaires et articulaires

Les conséquences de la maladie COVID-19 les plus fréquemment décrites sont la fatigue et l'épuisement.^{39,40} Dans une étude française portant sur des patients hospitalisés pour cause de COVID-19, 55 % d'entre eux souffraient encore d'épuisement 3,5 mois plus tard.⁴¹ Dans une autre enquête, 35 % des jeunes adultes auparavant en bonne santé avec une évolution légère de la maladie présentaient encore une fatigue persistante deux à trois semaines plus tard.⁴² Certaines études de cas décrivent une fatigue intense persistante qui empêche l'accomplissement des tâches professionnelles et des tâches de la vie quotidiennes comme au préalable.⁴³ Les symptômes sont similaires au diagnostic controversé de l'encéphalomyélite myalgique (EM), également connue sous le nom de syndrome de fatigue

chronique. Les causes sous-jacentes de l'encéphalomyélite myalgique ne sont pas encore toutes entièrement connues.⁴⁴ Parmi les explications possibles, on peut citer une dérégulation du système immunitaire, des réponses auto-immunes et un stress physique/psychologique.⁴⁵ Par conséquent, les différentes approches thérapeutiques offrent des résultats incertains.

Le diagnostic d'encéphalomyélite myalgique en tant que tel reste encore aujourd'hui controversée. Le manque partiel de reconnaissance médicale et sociale suscite souvent un sentiment de frustration supplémentaire chez les personnes concernées.

En guise de comparaison, des études à long terme menées sur des patients atteints du SRAS ont montré que 40 % d'entre eux souffraient encore d'épuisement chronique 3,5 ans plus tard et que dans 27 % des cas, l'état de santé de ces patients répondait aux critères caractéristiques du syndrome d'épuisement chronique.⁴⁶

Reste à déterminer dans quelle mesure la même symptomatologie post-COVID présentée par de nombreux patients à travers le monde peut contribuer à expliquer l'encéphalomyélite myalgique. Quoi qu'il en soit, le risque d'épuisement chronique prolongé doit être pris en compte, en particulier en ce qui concerne les garanties liées à l'activité professionnelle ainsi que les garanties incapacité/invalidité.

Perte de mémoire et troubles de la concentration

Parmi les symptômes connus, on peut également citer le dénommé « brouillard mental » (« brain fog » en anglais) ou les difficultés de réflexion qui peuvent se manifester sous forme de perte de mémoire et de troubles de la concentration.⁴⁷ Ces troubles peuvent également survenir dans le cadre de l'encéphalomyélite myalgique.

Une étude française menée sur des patients hospitalisés pour cause de COVID-19 a montré que 3,5 mois plus tard, 34 % des individus souffraient encore de pertes de mémoire et 28 % de problèmes de concentration.⁴⁸ Là encore, même des patients n'ayant développé qu'une forme légère de la maladie étaient concernés. Certaines personnes décrivent des états proches de la démence qui rendent considérablement plus difficile, voire

impossible, l'exercice de leur activité professionnelle comme au préalable et la réalisation des actes habituels de la vie quotidienne de manière autonome, et ce parfois pour une durée supérieure à six mois.^{49,50,51} Là encore, cela peut s'expliquer par une infection des cellules nerveuses/cérébrales, une élévation prolongée du niveau de défense immunitaire ainsi que des réactions auto-immunes qui résultent en une attaque du système immunitaire à l'encontre des cellules nerveuses du patient.^{52,53} Il convient de porter une attention toute particulière à l'importance que revêtent ces symptômes notamment dans le cadre de la tarification des garanties couvrant l'incapacité fonctionnelle et professionnelle dont l'évaluation intègre les capacités intellectuelles.

Changements métaboliques

Plusieurs études révèlent que la COVID-19 peut entraîner une élévation de la glycémie et pourrait favoriser l'apparition de maladie métabolique.^{54,55,56,57,58} Il s'est avéré que l'infection par le SARS-COV-2 endommageait les cellules pancréatiques.^{59,60,61} Par conséquent, nous supposons qu'il existe un risque accru de développement de diabète ainsi que d'aggravation des diabètes préexistants.

À l'inverse, une diminution des lipides sanguins est observée pour les cas d'évolution aiguë et sévère de la COVID-19, de sorte que l'hypolipidémie est également considérée comme un facteur de risque pour les formes graves de la maladie.⁶² C'est dans ce contexte que la molécule SREBP2 semble perturber la synthèse du cholestérol en favorisant la survenance de choc cytokinique.⁶³

La présence d'autres symptômes, tels que difficultés respiratoires, douleur, épuisement et troubles de la santé mentale, réduira encore davantage l'activité physique et les mouvements quotidiens, agissant comme facteur aggravant du développement d'une maladie métabolique.

Pour le moment, il n'est pas possible de répondre de manière concluante à la question de savoir si la COVID-19 augmente le risque de maladies métaboliques à long terme ou s'il existe uniquement une atteinte métabolique. Pour aider à répondre à ces questions, la base de données internationale COVIDIAB a été créée : elle enregistre l'incidence des diabètes pendant et après l'infection par la COVID-19 ainsi que l'évolution des diabètes existants.⁶⁴

Les examens de suivi des patients atteints du SRAS révèlent également un risque accru de troubles du métabolisme des lipides et des glucides sur le long terme : dans un délai de 12 ans après la maladie, 68 % des patients souffraient d'hyperlipidémie et 60 % présentaient des anomalies du métabolisme glucidique, tandis que seuls 40 % et 16 % des individus du groupe témoin étaient concernés.⁶⁵



Facteurs de pronostic du COVID long : quelles sont les personnes à risque ?

L'application COVID Symptom Study donne un premier aperçu des personnes les plus susceptibles de développer un COVID long après une infection aiguë. Plus de quatre millions d'utilisateurs y ont décrit leurs symptômes post-COVID.

La première étude publiée portant sur un peu plus de 4 000 participants a montré que, dans un cas sur 22 de COVID-19, les symptômes du COVID long étaient toujours présents après huit semaines et qu'une personne sur 44 présentait toujours les mêmes symptômes après un délai supplémentaire de quatre semaines.⁶⁶

Les facteurs de risque identifiés ici sont une augmentation de l'IMC et un âge plus avancé, bien que tous les groupes d'âge puissent être touchés. Chez les plus jeunes, le risque semble être plus élevé pour les femmes que pour les hommes. Le fait que les hommes présentent un risque plus élevé de développer une forme aiguë et sévère de la COVID-19 soulève d'autres questions quant aux divergences sous-jacentes. En ce qui concerne le COVID long, il pourrait exister une corrélation avec le fait que le syndrome de fatigue chronique survient plus souvent chez les femmes que chez les hommes.⁶⁷ L'asthme constitue un autre facteur de risque du COVID long. En général, le risque de développer un COVID long augmentait selon le nombre de symptômes présents au cours de la première semaine.

Cependant, il convient de noter que les résultats de l'enquête se basent sur des déclarations individuelles et que les patients présentant des symptômes persistants sont plus susceptibles d'avoir participé à cette enquête. Par conséquent, les chiffres réels sont peut-être inférieurs.

L'OMS a récemment déclaré que l'hypertension, le surpoids et les troubles psychologiques sont des facteurs de risque possibles du COVID long.⁶⁸

Études sur l'apparition et l'évolution du COVID long

Afin d'étudier de manière générale à quelle fréquence et dans quelles circonstances le COVID long survient et combien de temps les symptômes persistent, plusieurs études et enquêtes à long terme à grande échelle ont été lancées.

Exemples

- PHOSP-COVID - L'étude post-hospitalisation COVID-19⁶⁹
- Étude à long terme COVIDOM UKSH sur 1,5 an⁷⁰
- Enquête sur l'application Covid Symptom Study⁷¹
- Base de données sur le diabète COVIDIAB : Prévalence préalable et incidence postérieure à la COVID-19⁷²

- Plusieurs programmes de la Fondation britannique de Cardiologie (« British Heart Foundation ») sur les complications cardiovasculaires et les lésions multi-organes pendant et après la COVID-19⁷³

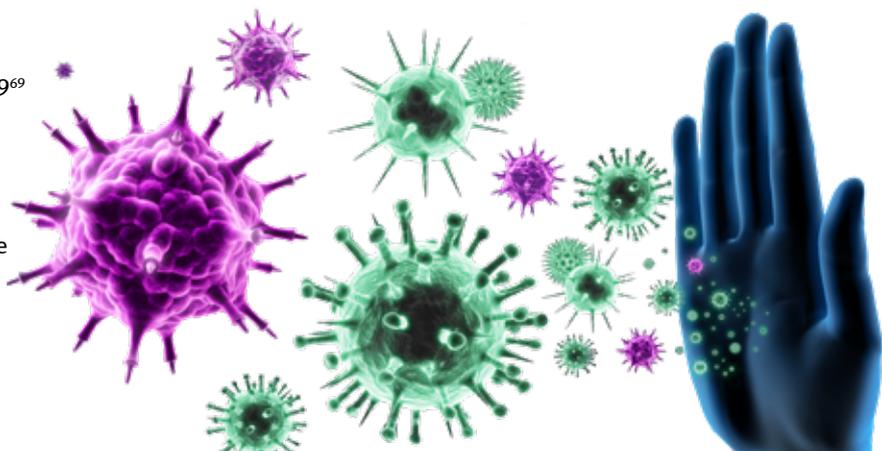
Existe-t-il une immunité après la maladie COVID-19 ?

La guérison de la maladie COVID-19 soulève également la question de la diminution du risque de réinfection. Il existe actuellement quatre cas documentés de réinfection entre 1,4 et 4,5 mois après l'infection initiale.⁷⁴ Deux de ces cas ont montré des symptômes plus légers lors de la réinfection et le peu de cas rapportés sur le nombre total de cas dans le monde témoignent généralement au moins d'une réponse immunitaire atténuée en cas d'infection secondaire par la COVID-19. Toutefois, le risque de réinfection ne peut être écarté de manière générale et deux cas pour lesquels la seconde infection a même donné lieu à une forme plus sévère que la première ont été rapportés.⁷⁵ Par conséquent, il n'est pas recommandé de présumer une immunité après la guérison mais il est préférable de considérer que les personnes restent vulnérables à la COVID-19.

En règle générale, les niveaux d'anticorps et la durée des niveaux d'anticorps suffisamment élevés semblent correspondre à la gravité de la maladie et, selon l'étude, ils peuvent être détectés à partir de moins de deux mois et au plus tard sept mois après l'infection.^{76,77} La durée moyenne de l'immunité et la mesure dans laquelle elle est maintenue sur le long terme par les lymphocytes T et B à mémoire,^{78,79} requièrent des études de suivi à grande échelle pendant des années après l'infection, études qui ne sont pas encore disponibles pour cette maladie récente.

Perspectives d'avenir

En résumé, les symptômes post-COVID-19 observés jusqu'à présent sont également décrits dans le cas d'autres maladies virales. Il n'est pas possible pour l'heure de déterminer dans quelle mesure les pronostics à long terme des autres maladies à coronavirus SARS et MERS peuvent être transposés aux cas de COVID-19, surtout que le nombre de personnes touchées alors était considérablement inférieur et que l'évolution de la maladie



était souvent plus grave. La COVID-19 n'étant décrite que depuis décembre 2019, aucune étude à long terme sur plusieurs années n'est disponible. Jusque-là, le risque d'un patient face au COVID long ne peut être évalué que sur la base des déclarations actuelles de l'individu, en s'appuyant des pronostics d'autres maladies virales comme référence.

Puisque nous savons que le SRAS-Cov-2 se propage rapidement, que plus de 90 millions de cas sont déjà connus dans le monde,⁸⁰ et que même des infections légères peuvent avoir des effets à long terme, nous allons être confrontés de manière grandissante à des demandes de tarification globale d'aggravation du risque pour des cas de COVID long. Les symptômes décrits ici visent donc à fournir un premier aperçu et s'appuient sur les résultats obtenus à ce jour, résultats qui pourront certainement être complétés et affinés au fil du temps.⁸¹

À l'heure actuelle, il est conseillé de proposer des ajournements pendant la phase aiguë de la COVID-19. Les symptômes initiaux et persistants doivent être soigneusement évalués par la suite. Le pronostic des effets à long terme d'autres maladies virales peut servir de référence. L'incidence des symptômes doit être classée selon les caractéristiques des produits (quels sont les risques couverts ?) et au regard du triangle d'évaluation des risques (état de santé du proposant, risques liés à l'activité professionnelle et aux loisirs pratiqués actuellement).

Un avis peut éventuellement être rendu en l'état au regard des éléments d'un dossier après consultation de l'avis d'un médecin quant au pronostic d'évolution de la maladie. S'il n'est pas possible de se prononcer quant à ce pronostic, il est recommandé d'adopter une attitude attentiste en proposant un ajournement.

A propos de l'auteur

Le Docteur **Katharina Dorn** a obtenu un doctorat en biologie, dans le domaine de la génétique et de la neurobiologie. Depuis 2019, elle travaille en tant que Tarificatrice associée au sein du service client Vie/Santé de Gen Re pour les marchés allemand et international.

katharina.dorn@genre.com
Tel. +49 221 9738 185



Notes de bas de page

1. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6_2
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152865/>
3. <https://www.hindawi.com/journals/pm/2020/6175964/>
4. <https://www.wetnotes.eu/tauchen-nach-covid-19-erkrankung/>
5. <https://www.gtuem.org/files/1011/20200424-gemeinsame-stellungnahme-tauchen-und-covid19-gt-m-dlrg-vdst.pdf>
6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32957131/>
7. <https://inneremed2.tirol-kliniken.at/page.cfm?vpath=forschung/covid-studie>
8. <https://www.ersnet.org/the-society/news/covid-19-patients-suffer-long-term-lung-and-heart-damage-but-it-can-improve-with-time>
9. <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0413-9>
10. <https://www.nature.com/articles/s41581-020-00356-5>
11. <https://www.medscape.com/viewarticle/938317>
12. <https://stm.sciencemag.org/content/12/557/eabd4935>
13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18408072/>
14. [https://www.thelancet.com/journals/lanear/article/PIIS1474-4422\(20\)30272-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanear/article/PIIS1474-4422(20)30272-6/fulltext)
15. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02599-5>
16. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext)
17. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2003>
18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653220301049>
19. [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)30229-4.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30229-4.pdf)
20. <https://www.pnas.org/content/117/21/11727>
21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356137/>
22. https://www.immunology.org/sites/default/files/BSI_Briefing_Note_August_2020_FINAL.pdf
23. <https://www.bhf.org.uk/for-professionals/information-for-researchers/national-flagship-projects>
24. <https://academic.oup.com/chemse/article/45/7/609/5860460>
25. <https://www.springermedizin.de/covid-19/the-loss-of-smell-and-taste-in-the-covid-19-25-outbreak-a-tale-of-m/18243204>
26. <https://www.fz-juelich.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/UK/DE/2020/2020-07-03-riechen-und-schmecken-bei-covid-19.html>
27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279441/>
28. <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2767781>
29. https://www.medscape.com/viewarticle/935843?src=soc_tw_200824_mscpedt_news_neuro_ocular&faf=1
30. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>
31. <https://www.nature.com/articles/s41433-020-1069-8>
32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151386/>
33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7342036/>
34. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2008017>
35. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/415378>
36. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30484-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30484-9/fulltext)
37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757654/>
38. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
39. <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/brain-fog-heart-damage-covid-19-s-lingering-problems-alarm-scientists>
40. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>
41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445491/>
42. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930e1.htm>
43. <https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-30992030701-5/fulltext>
44. <https://www.cdc.gov/me-cfs/about/index.html>
45. <https://www.cdc.gov/me-cfs/about/possible-causes.html>
46. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/415378>

47. <https://cp.neurology.org/content/early/2020/06/30/CPJ.0000000000000897>
48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445491/>
49. <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/brain-fog-heart-damage-covid-19-s-lingering-problems-alarm-scientists>
50. <https://www.nytimes.com/2020/10/11/health/covid-survivors.html>
51. <https://www.theguardian.com/world/2020/oct/09/brain-fog-the-people-struggling-to-think-clearly-months-after-covid>
52. <https://www.discovermagazine.com/health/how-covid-19-might-increase-risk-of-memory-loss-and-cognitive-decline>
53. https://journals.lww.com/jcnmd/Citation/2020/06000/Novel_Coronavirus_COVID_19_Associated.7.aspx
54. <https://www.nature.com/articles/s42255-020-0237-2>
55. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01891-8>
56. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2018688>
57. <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
58. <https://www.nature.com/articles/s42255-020-00281-8>
59. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30409-1/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30409-1/pdf)
60. [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(20\)30282-4?](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(20)30282-4?)
61. https://www.research-in-germany.org/news/2020/9/2020-09-03_Diabetes_as_a_consequence_of_COVID-19.html
62. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1933287420300787>
63. <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00292-7>
64. <http://covidlab.e-dendrite.com/>
65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28831119/>
66. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214494v1>
67. see reference 44
68. see reference 1
69. <https://www.phosp.org/>
70. <https://www.precisionmedicine.de/de/langzeitfolgen-von-covid-19-erkennen-und-erforschen>
71. <https://covid.joinzoe.com/us-2>
72. <http://covidlab.e-dendrite.com/>
73. <https://www.bhf.org.uk/for-professionals/information-for-researchers/national-flagship-projects>
74. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30783-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30783-0/fulltext)
75. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3686174
76. [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(20\)30445-3](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(20)30445-3)
77. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.09.20148429v1>
78. <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0402-6>
79. <https://www.nature.com/articles/s41577-020-00436-4>
80. <https://covid19.who.int/>
81. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30701-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30701-5/fulltext)



The difference is...the quality of the promise.

genre.com | genre.com/perspective | Twitter: @Gen_Re

General Reinsurance AG
Theodor-Heuss-Ring 11
50668 Cologne
Tel. +49 221 9738 01
Fax +49 221 9738 494

General Reinsurance AG– Succursale Paris
1, rue Balzac
75008 Paris
Tel. +33 1 5367 7676
Fax +33 1 5367 4646

Photos: © getty images: simonapilolla, Biserka Stojanovic, Tatommm, hakule, SeventyFour, Aamulya, boggy22, ayo888, peterschreiber.media

This information was compiled by Gen Re and is intended to provide background information to our clients as well as to our professional staff. The information is time sensitive and may need to be revised and updated periodically. It is not intended to be legal advice. You should consult with your own legal counsel before relying on it.