Séminaire

Jeudi 23 mai 2024

Essais cliniques thérapeutiques sur le COVID long

(hors rééducations et apprentissage à l'autogestion)

Pr Dominique Salmon Ceron
Infectiologue, Institut Fournier, groupe d'experts COVID long HAS, Paris, France

Avec le concours de :

Faculté de médecine
Hôpital Lapeyronnie
641, avenue Doyen Gaston Giraud
34090 MONTPELLIER

Sommaire

- La prise en charge actuelle des patients
- La recherche thérapeutique sur le COVID long

La prise en charge actuelle des patients

1e étape: identifier les atteintes d'organes pouvant être traitées

Grâce à une écoute empathique, approfondie et la réalisation de quelques examens

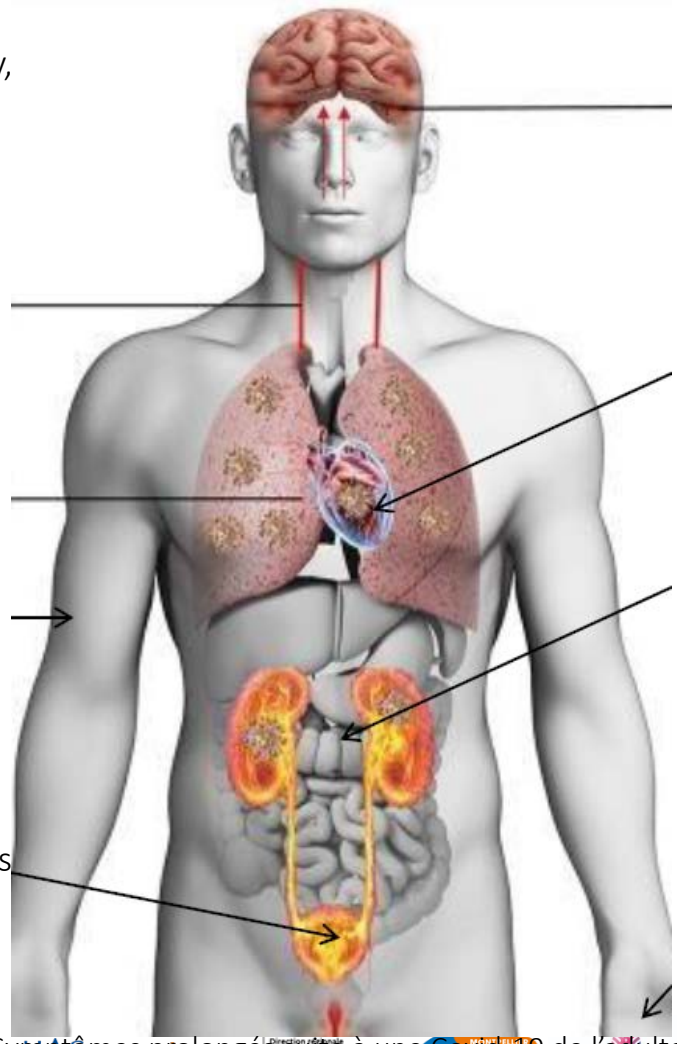
General, psychological
Loss of weight, emotivity, anxiety, depression, deconditioning

ENT / ocular / stomatology
Scleritis, laryngitis, labyrinthis

Pulmonary
Hyperventilation syndrome, bronchial hyperreactivity, thrombosis

Musculoskeletal
Myositis, tendinitis, bursitis, intercostal pains, diaphragm contracture

Endocrine
Thyroiditis, adrenal insufficiency, hypophysitis, menstrual disorders



Neurological
Attentional, dysexecutive disorders, memory and word loss, dysautonomia syndrome

Cardiac
Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), recurrent vasovagal syncope, pericarditis, myocarditis, hypo/hypertension

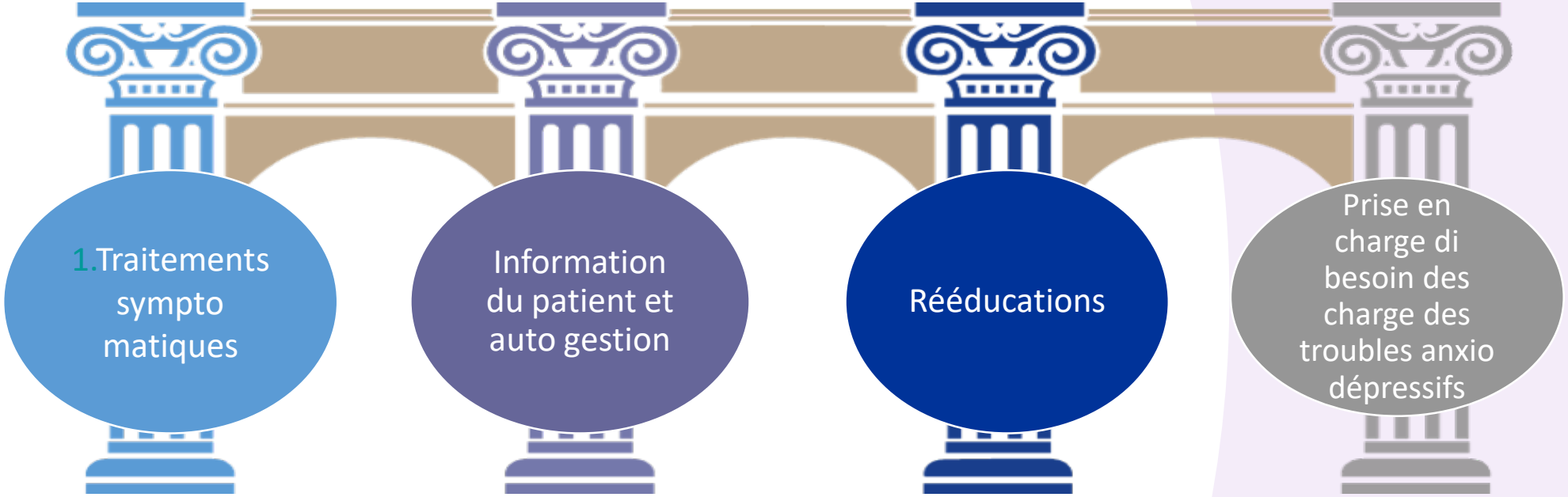
Digestive
Gastritis, oesophagitis, gastroparesis, irritable bowel

Cutaneous
Eczema, urticaria, livedo …

Adapted from Haute Autorité de Santé. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. February 2021

2e étape : la stratégie théraeutique

basée sur 4 piliers



Des douleurs (anti inflammatoires, antihistaminiques)

Du reflux, hyperréactivité bronchique, tachycardie posturale, des symptômes neurovégétatifs ..

Identifier les facteurs déclenchant les symptômes

Eviter les exacerbations

Poursuivre activités physiques même modérées (en absence de CI)

Place centrale

Respiratoire si syndrome d'hyperventilation,

Orthophoniste si troubles cognitifs

Olfactive en cas de troubles de l'odorat

Activité physique adaptée en cas de déconditionnement en absence de MPE

Progressive, adaptée aux possibilités de chaque patient

- Dépistage systématique
- IRSN et benzodiazépines non contre-indiqués

Réponse rapide de la Haute Autorité de Santé (HAS) : symptômes prolongés de la COVID-19: diagnostic et prise en charge. Nov 2021. Dernière actualisation Avril 2023

Traitements symptomatiques

doivent être individualisés, essais souvent nécessaires avant de déterminer un traitement adapté à chaque personne

Douleurs : antalgiques palier 1 et 2, anti inflammatoires. Eviter prednisone ou posologie ≤ 10 mg/j

Tachycardie posturale : bétabloquant, ivabradine si hypotension sur avis spécialisé

Exemple d'ordonnance

Bisoprolol 1,25 mg deux fois par jour
Ou en cas d'hypotension orthostatique
Ivabradine 5 mg deux fois par jour

Table 2: Heart rate and heart rate variability parameters

	Before Ivabradine	After Ivabradine	P-value
HR data			
Average HR (24H) (bpm)	82.2±11.2	75.1 ±11	0.001*
Min. HR (24H) (bpm)	63.5±5.8	58.4±5.1	<0.0001*
Max. HR (24H) (bpm)	146.9 ±15.3	118.7±18.1	<0.0001*

Hyperréactivité bronchique : bronchodilatateurs préférables aux corticoides inhalés

1- Raj SR, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. Circulation. 2009 Sep 1;120(9):725-34. 2- Abdelnabi M,et al . Ivabradine effects on COVID-19 induced postural orthostatic tachycardia syndrome. J Am Coll Cardiol. 2023 Mar 7;81(8):56. Réponse rapide de la Haute Autorité de Santé (HAS) : symptômes prolongés de la COVID-19: diagnostic et prise en charge. Nov 2021. Dernière actualisation Avril 2023

Avec le concours de :

Traitements symptomatiques

- **Fatigue**: levocarnitine parfois efficace, dose élevée 4-5 g/j

- **Symptômes digestifs**:
  - Oesophagiens et gastriques : anti reflux, antiulcéreux si nécessaire,
  - Douleurs, ballonnements, tr. transit : Anti histaminiques H2,chromoglycate de sodium, probiotiques: traitement symptomatiques du syndrome de l'intestin irritable
  - Evoquer une gastroparésie qui bien que rare nécessite un traitement spécifique (azithromycine babydose)

1- Glynne P et al. J Investig Med. (2022) 70(1):61–7; 2- Salvucci F et al. Front. Cardiovasc. Med., 17 July 2023; Réponse rapide de la Haute Autorité de Santé (HAS) : symptômes prolongés de la COVID-19: diagnostic et prise en charge. Nov 2021. Dernière actualisation Avril 2023

Avec le concours de :

Traitements symptomatiques

- **Symptômes d'activation mastocytaire (cutanés, digestifs, post prandiaux…):** antihistaminiques H1 non sédatifs et H2, régime pauvre en aliments riches en histamine ou histaminolibérateurs, voir chromoglycate de sodium avant les repas
- *Exemple d'ordonnance*

  Bilastine 10 mg un comprimé deux fois par jour

  Famotidine 20 mg un comprimé deux fois par jour

  Chromoglycate de sodium 100 mg 1-2 ampoule un quart d'heure avant chaque repas
- Avis allergologique spécialisé parfois nécessaire

Avec le concours de :

1- Glynne P et al. Investig Allergol Clin Immunol. (2022) 70(1):61–7; 2- Salvucci F et al. Front Cardiovasc Med. 12 July 2023; Réponse rapide de la Haute Autorité de Santé (HAS) : symptômes prolongés de la COVID-19 : diagnostic et prise en charge. Nov 2021. Dernière actualisation Avril 2023

Les antihistamines H1 et H2 pourraient améliorer les symptomes liés à une activation mastocytaire

- Deux études cas témoins d'une combinaison anti H1 et anti H2[1, 2]
  - 26 cas traités par loratadine 20 mg/j ou fexofénadine 180 mg x2/j et famotidine 40 mg/j vs 23 témoins [2]
  - 14 cas, traités par fexofenadine 180 mg/j et famotidine 40 mg/j vs 13 témoins [2]

	At baseline			20 days after		
	Treated patients ($n = 14$)	Untreated patients ($n = 13$)	*p*-Value	Treated patients ($n = 14$)	Untreated patients ($n = 13$)	*p*-Value
Long-COVID (%)	100	100	1.0000	71	100	0.0977
Unchanged fatigue (%)	100	100	1.0000	21	85	0.0018
Unchanged brain fog (%)	93	85	0.5955	43	70	0.2518
Increased HR (%)	93	92	1.0000	29	85	0.0063
Abdominal disorders (%)	79	77	1.0000	14	62	0.0183

HR, heart rate.

- Réduction significative de la fatigue, du brouillard cérébral, des symptômes digestifs, et du rythme cardiaque
- Des essais cliniques sont en cours STUDY00005537 https://clinicaltrials.gov/study/NCT05946551?cond=PASC&term=long%20covid&intr=HRA%20famotidine&rank=1

1- Glynne P et al. J Investig Med. (2022) 70(1):61–7; 2- Salvucci F et al. Front. Cardiovasc. Med., 17 July 2023

Un régime pauvre en histamine peut être utile

Aliments contenant de l'histamine

Nourriture	Contient de l'histamine	Alternatives compatibles
Poisson	Conserves de poisson (thon, anchois, maquereau), poisson mariné et fumé	Poisson local fraîchement pêché
Fromage	Variétés matures telles que parmesan, emmental, fromage de montagne, fromage bleu, camembert affiné	Gervais, fromage blanc, mozzarella, fromage au beurre, jeune fromage Gouda
Viande	Saucisses et produits carnés salés, fumés et séchés à l'air comme le salami, le jambon cru et le bacon	Saucisses cuites et échaudé telles que saucisse blanche, saucisse au jambon, jambon cuit
Légume	Choucroute, épinards, tomates, produits à base de tomates comme le ketchup, la pâte de tomate, la sauce tomate; Avocat, aubergine, légumes marinés	Toutes les autres variétés sous forme crue ou cuite à la vapeur
Fruit	Bananes mûres, kiwi, fraises, ananas, agrumes	Tous les autres types, y compris les jus

poulet

Nourriture	Contient de l'histamine	Alternatives compatibles
Bonbon	Chocolat, cacao	Gâteaux et biscuits sans chocolat / noix
Grignotages /autres	Arachides, noisettes, noix; Collations au glutamate	Maïs soufflé, boulettes de millet, biscuits salés, grissini, craquelins
Alcool	Vins rouges, vins de dessert, champagne français, Prosecco, bières de haute fermentation (bière de blé), spiritueux élevés en fût (whisky, cognac), liqueurs	Vin blanc, vins rouges à faible teneur en histamine, vin mousseux ou champagne à faible teneur en histamine, bière sans alcool (principalement), pils, schnaps clair, vodka, gin

https://guty.me/lintolerance-a-lhistamine-causes-symptomes-et-traitements/

Traitements symptomatiques

- **Symptômes neurovégétatifs** :
  - Expliquer les symptômes
  - Remplacer si possible les traitements aggravants une hypoTA (βbloquants, antidépresseurs tricycliques, αbloquants, diurétiques).
  - Prescrire moyens non pharmacologiques
  - Avis spécialisé si mesures inefficaces pour des traitements spécifiques (βbloquants, ivabradine, milodrine si hypotension neurogénique voir fludrocortisone).

Moyens non pharmacologiques

- Contractions isométriques des membres inférieurs durant 2 min. avant de se lever.
- Éviter de se lever rapidement.
- Gaine abdominale ou collants de contention -> taille
- Dormir en position demi-assise.
- Éviter la déshydratation et boire un grand verre d'eau froide rapidement.
- Éviter environnements chauds (ex douche chaude).
- Après repas copieux ou alcool, s'allonger ≥ 15 minutes.
- Fractionner les repas en cas d'hypoTA postprandiale.
- Boire de l'eau avant les repas.
- Apport de sel accru (ajouter 6 g de sel/j si pas HTA d'insuffisance cardiaque ou rénale

Réponse rapide de la Haute Autorité de Santé (HAS) : symptômes prolongés de la COVID-19: diagnostic et prise en charge. Nov 2021. Dernière actualisation Avril 2023

Avec le concours de :

Information et autogestion

L'intolérance à l'effort (ou malaise post effort) est une caractéristique fréquente

Nombreux sont les patients qui surestiment leurs capacités et ne sont pas informés des situations à risque d'aggraver leurs symptoms

Les associations de patients sont d'une aide importante

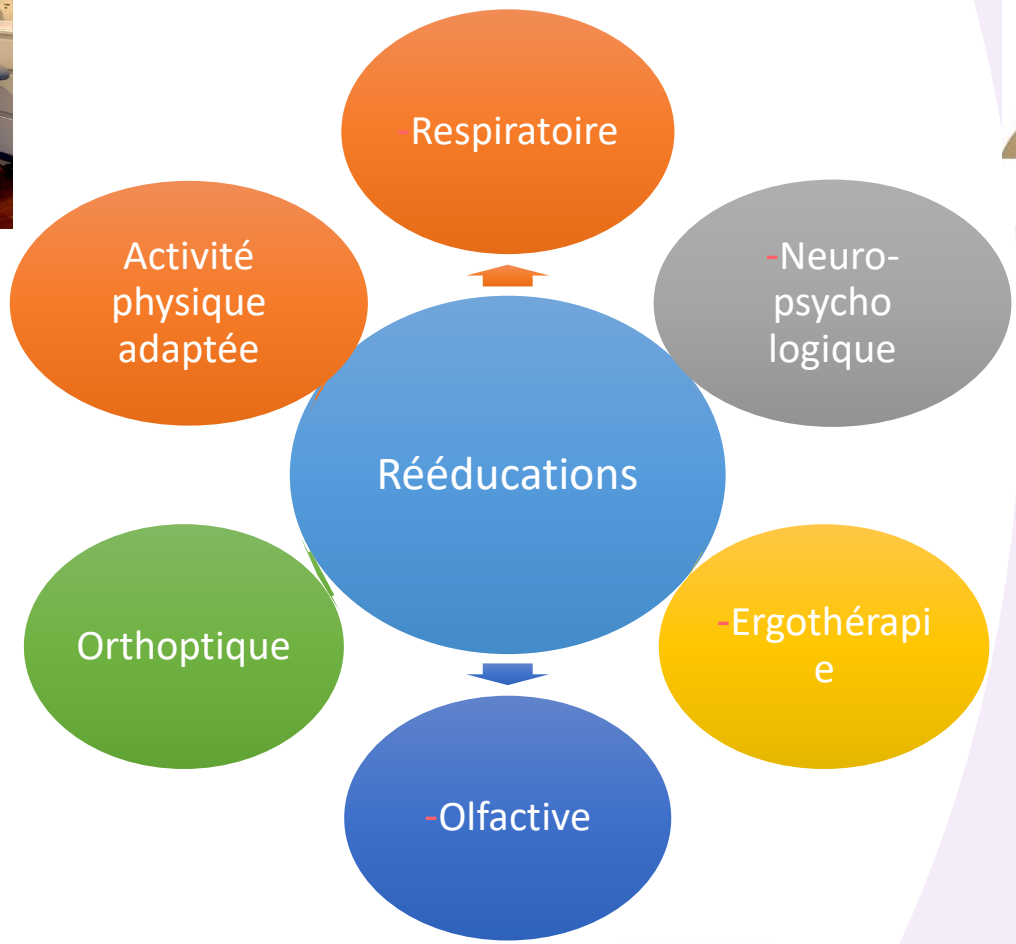
L'éducation au PACING est importante [1, 2,3]

- **Connaitre la maladie et ses conséquences**
- **Identifier les facteurs déclenchant** les exacerbations
- **Identifier les limites** à ne pas dépasser
- **Fractionner les acitivités pour conserver de l'énergie**
- Continuer à avoir des activités physiques mêmes modérée

#ApresJ20 ASSOCIATION COVID LONG FRANCE

1- Ghali at al. J Transl Med 2021; 1- World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, 15 September 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.; 2- Réponse rapide de la Haute Autorité de Santé (HAS) : symptômes prolongés de la COVID-19: diagnostic et prise en charge. Nov 2021 Dernière actualisation : Avril 2022

Les rééducations dans différents domaines ont aussi une place majeure

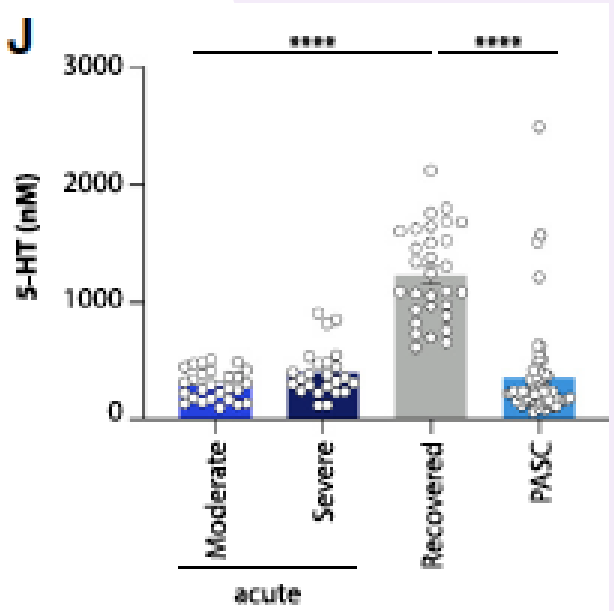


Prise en charge des troubles anxieux & dépressifs

- **Dépistage systématique** d'une anxiété, d'une dépression, d'un syndrome de stress post-traumatique voir d' idées suicidaires

- **Traitements classiques et non contre-indiqués** :
  - anxiolytiques,
  - antidépresseurs : i**nhibiteurs de la sérotonine de la noradrénaline (ISNR)** : **souvent efficaces**,
    - Taux de sérotonine souvent bas au cours du COVID long [1]
    - Effet bénéfique potentiel sur certains troubles neurologiques [2-4]
  - somnifères

- Psychothérapie de soutien



1- HAS. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés à la suite d'une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge 2021 Dernière actualisation Avril 2023; 1-Wong … Levy (2023). Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. Cell 186, 4851-4867.e20.2- Mazza, M. G. Eur. Neuropsychopharmacol. 54, 1–6 (2022). 3- Rus, C.P. Sci Rep **13**, 18599 (2023). 24 Sidky H, et al.. Comput Struct Biotechnol J. 2024 Jan 9;24:115-125.

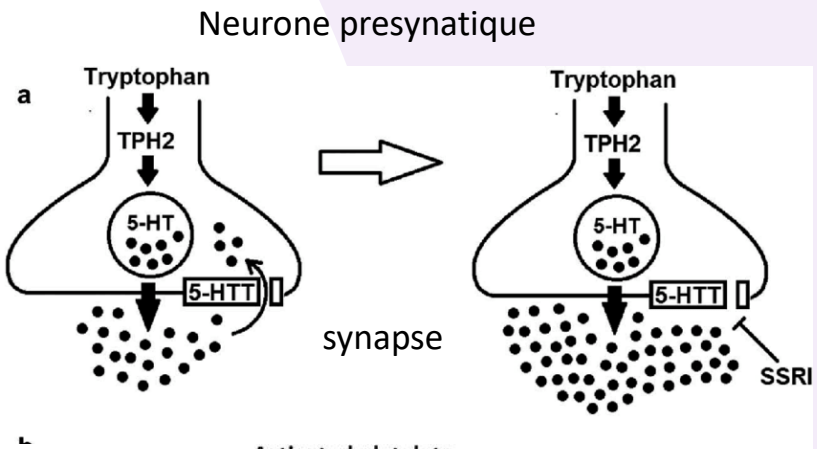
Modes d'action multiples des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRS/IRSN)

PROPRIÉTÉS ANTIDÉPRESSIVES

Inhibe le transporteur de la sérotonine (5 HT)

d'où une concentrations extracellulaire accrue de sérotonine

Permettant une transmission du signal plus prolongée aux neurons post synaptiques

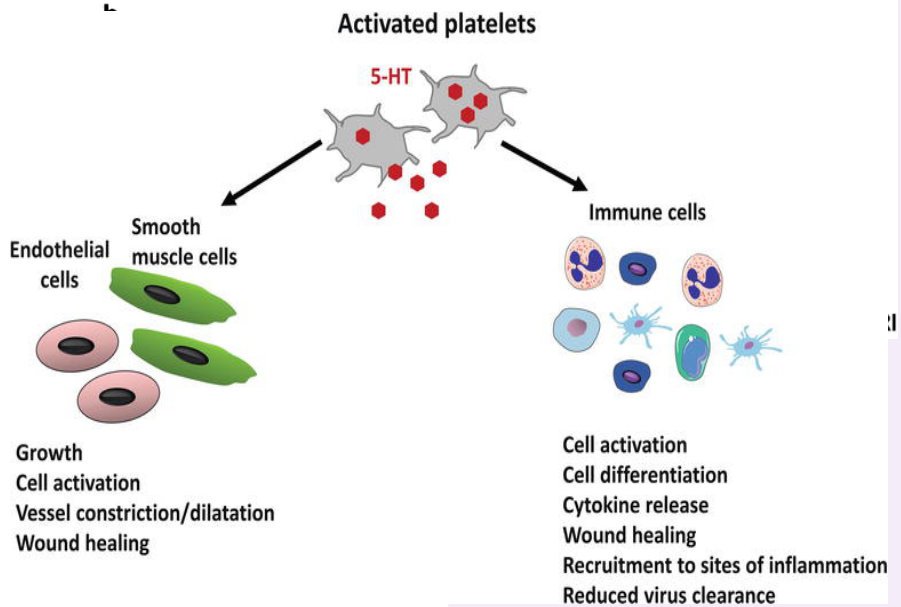


PROPRIETÉS IMMUNOMODULATRICES

La dépression est en partie liée à une inflammation (cytokines proinflammatoires)[1, 2]

La sérotonine a des propiétés immunomodulatrices [4]

Les IRS /IRSN exerceraient une action anti inflammatoire sur la microglie[3, 4]



1- Dowlati Y et al. Biol Psychiatry 2010; 2- Howren M et al, Psychosom Med, 2009; 3- Tynan RJ Brain Behavoi Immunity 2012; 4- Sidky H et al. Comput Struct Biotechnol J. 2024 Jan 9;24:115-125.

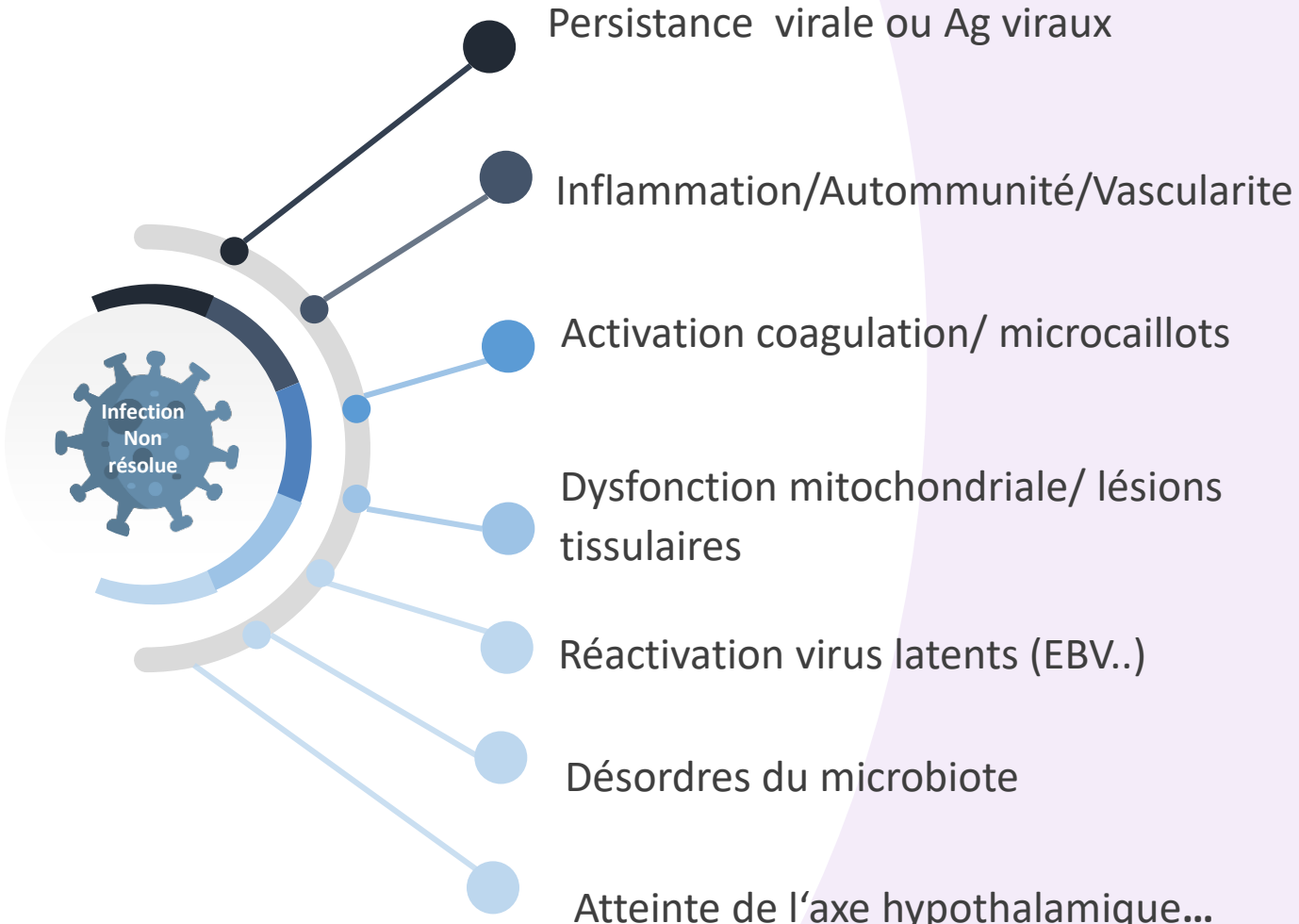
La recherche thérapeutique sur le COVID long

Les mécanismes physiopathologiques potentiels du COVID long sont multiples et encore incomplètement compris

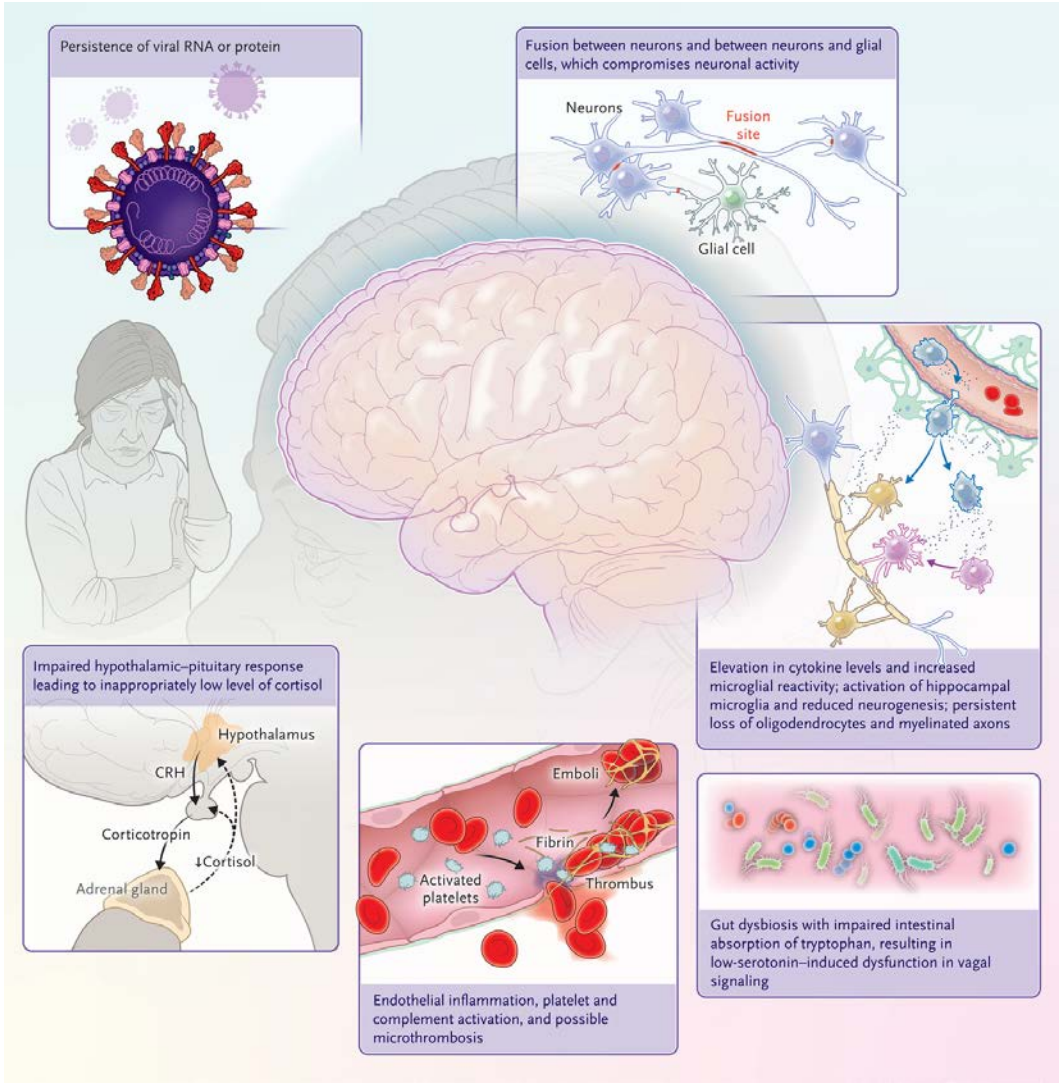
- Probablement non exclusifs

Expression différente selon le terrain :
- génétique,
- immunitaire,
- allergique,
- hormonal,
- Environnemental

Selon l'histoire infectieuse (charge virale, variant, infection antérieure herpès virus)



18



Ces mécanismes sont présents au niveau du système nerveux central voir périphérique

Al-Aly and Rosen, NEJM 2024

De nombreuses pistes font l'objet d'essais cliniques

ClinicalTrials.gov

1- Persistance de SARS CoV 2 (ARN, prot spike, complexes immuns circulants) : *antiviraux, peptide RSLV-132 (ribonucléase dégradant l'ARN contenu dans les auto AC et CIC), AC mo*

2- Inflammation chronique et syndrome d'activation mastocytaire : *antihistaminiques, anti inflammatoires, antioxydants, pravastatine/maraviroc, naltrexone low dose*,

3- Etat prothrombotique et mauvaise oxygénation tissulaire : *anticoagulants, oxygène hyperbare, aphérèse, plasmaphèrèse*

5- Réactivation d'autres virus latents *AC mo contre prot HERV, valaciclovir*

6- Neuromodulation *amantadine*

7- Techniques et modalités (IA) de rééducation, PACING : *respiratoire, neuropsychologique /orthophonique, ergothérapie, activité physique adaptée, ostéopathie, Tai chi, stimulation du nerf vague, action sur la dysbiose par régime alimentaire et probiotiques acupuncture, …*

De nombreuses pistes font l'objet d'essais cliniques

ClinicalTrials.gov

1- Persistance d'ARN viral ou de particules virales contenus dans des comp peptide RSLV- et les comp

2- Inf **:** antih naraviroc, naltre

3- Eta anticoagulants, oxygène hyperbare, aphérèse, plasmaphérèse

4-Techniques et modalités (IA) de rééducation, PACING : respiratoire, neuropsychologique /orthophonique, ergothérapie, activité physique adaptée, Ostéopathie, Tai chi, stimulation du nerf vague, action sur la dysbiose par régime alimentaire et probiotiques acupuncture, …

Les études publiées jusqu'à présent sont :

- Essentiellement pilotes
- De faible puissance
- L'efficacité si elle existe est très relative
- Le rationnel n'est pas toujours clair
- Il y a rarement un suivi

Avec le concours de :

mAb, monoclonal antibody. 1. ClinicalTrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576662. Accessed: 4th April 2023; 2. ClinicalTrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05497089. Accessed: 4th April 2023; 3. ClinicalTrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05676047. Accessed: 4th April 2023; 4. ClinicalTrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05172206. Accessed 4th April 2023; 5. ClinicalTrials.gov. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04842448. Accessed: 4th April 2023

Approches antivirales

Plusieurs essais randomisés Paxlovid et COVID long
les derniers en date:

Essai PAX-LC

- 100 Patients : COVID long > 3 mois
- Randomisation en 2 bras :
  - nirmatrelvir/ritonavir x 15 jours
  - placebo/ritonavir x 15 jours
- Critère de jugement principal: amélioration du score global de santé physique PROMIS-2
- Coordonné : H.Krumholz et A. Iwasaki Yale University, US
- Résultats attendus en 03/2024

Essai RECOVER-Vital

900 Patients : COVID long > 3 mois

- Randomisation en 3 bras :
  - nirmatrelvir/ritonavir x 25 jours
  - nirmatrelvir/ritonavir x 15 jours puis ritonavir 10 jours
  - placebo/ritonavir x 25 jours
- Critère de jugement principal: changement des troubles cognitifs, dysautonomiques, de l'intolerance à l'effort
- Coordonné : K.O Zimmerman, Duke University; US
- Résultats attendus en 07/2024

Avec le soutien de

Information sur le site https://clinicaltrials.gov/ NCT05668091 et NCT05595369

Plusieurs essais randomisés Paxlovid et COVID long
les derniers en date:

Essai PAX-LC

- 100 Patients : COVID long > 3 mois
- Randomisation en 2 bras :
  - nirmatrelvir/ritonavir x 15 jours
  - placebo/ritonavir x 15 jours
- Critère de jugement principal: amélioration du score global de santé physique PROMIS-2
- Coordonné : H.Krumholz et A. Iwasaki Yale University, US
- Résultats attendus en 03/2024

Essai RECOVER-Vital

900 Patients : COVID long > 3 mois

- Randomisation en 3 bras :
  - nirmatrelvir/ritonavir x 25 jours
  - nirmatrelvir/ritonavir x 15 jours puis ritonavir 10 jours
  - placebo/ritonavir x 25 jours
- Critère de jugement principal: changement des troubles cognitifs, dysautonomiques, de l'intolerance à l'effort
- Coordonné : K.O Zimmerman, Duke University; US
- Résultats attendus en 07/2024

Avec le soutien de

Information sur le site https://clinicaltrials.gov/ NCT05668091 et NCT05595369

Plusieurs essais randomisés Paxlovid et COVID long

Essai PAX LC

- 100 Patients : COVID long > 3 mois
- Randomisation en deux bras :
  - nirmatrelvir/ritonavir x 15 jours
  - placebo/ritonavir x 15 jours
- Critères de jugement principal: amélioration du score global de santé physique PROMIS-2
- coordon… …olz et A. Iwas… …y, US
- Résultats … …03/2024

A priori négatif

Essai RECOVER-Vital

900 Patients : COVID long > 3 mois

- Randomisation en 3 bras :
  - nirmatrelvir/ritonavir x 25 jours
  - nirmatrelvir/ritonavir x 15 jours puis ritonavir 10 jours
  - placebo/ritonavir x 25 jours
- Critères de jugement principal: changement des troubles cognitifs, dysautonomiques de l'intolerance à l'effort
- coordonné : K O Zimmerman, Duke University
- Résultats attendus en 07/2024

Avec le concours de :

Information sur le site https://clinicaltrials.gov/ NCT05668091 et NCT05595369

Un essai randomisé ENSITRELVIR et COVID long

Essai PREVAIL-LC

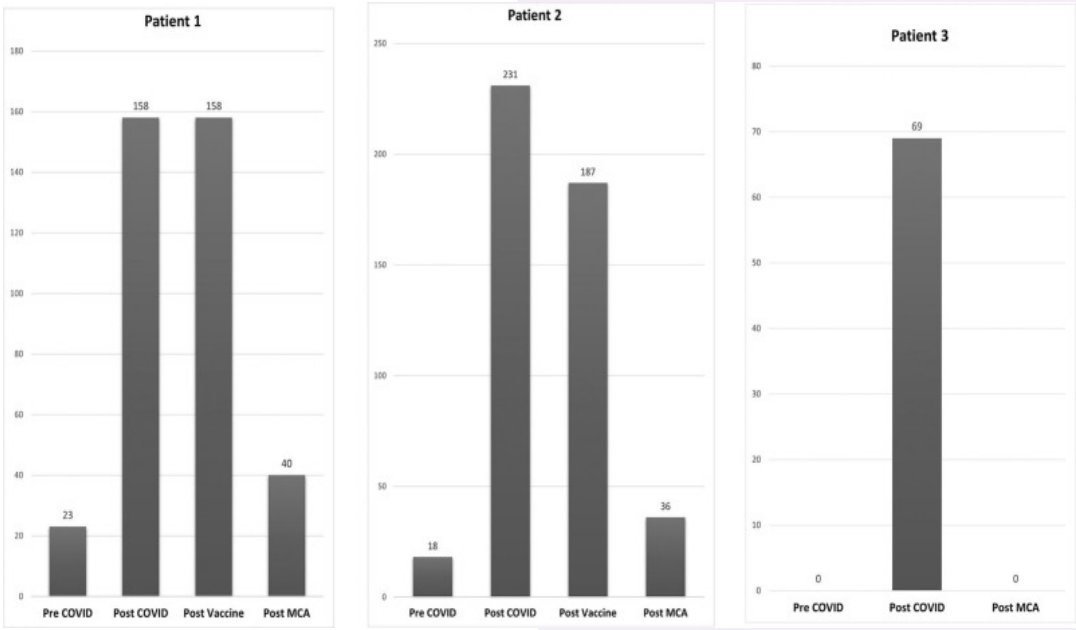
- 40 patients : COVID long > 2 mois
- Randomisation en deux bras :
  - Ensitrelvir 375 mg J1 puis 125 mg J2-J5 x 5 jours
  - Placebo x 5 jours
- Critère de jugement principal: amélioration du score global de santé physique PROMIS-2
- Coordonné : T. Henrich, M. Peluso, UCSF, San Franscico.
- Résultats attendus en 12/2025

Information sur le site https://clinicaltrials.gov/NCT06161688

Avec le concours de :

Anticorps monoclonaux anti spike et COVID long?

- AMM en prévention ou traitement chez patients à risque de forme sévère de COVID. L'évolution antigénique des variants limite leur utilisation.
- Publication de 3 cas de rémission rapide de COVID long sévère à la suite de perfusion d' AC mo (casirivimab et imdevimab) à la suite d'une réinfection
  - *Scheppke … Marty (2023).. Am J Emerg Med 75, 122–127*
- Un essai randomisé contrôlé en cours chez 30 sujets COVID long (*OUT SMART LC)*
  - *Peluso MJ, Deecks S, UCSF California clincal trial.gov*



2 femmes, un homme (60, 43, 63 ans) avec fatigue troubles cognitifs
Durée COVID: 18, 8, 5 mois
Administration d'une perfusion d'AC mo en prévention d'une forme grave de COVID.

Information on the web site https://clinicaltrials.gov/ NCT05877598/ NCT05013723/NCT05508295

Avec le concours de :

Approche immunomodulatrice

Naltrexone low dose (LDN) et COVID long

- **Naltrexone**: antagoniste du récepteur μ aux opioides, propriétés anti inflammatoires et immunomodulatrices. Déjà utilisé dans des conditions proches du COVID long (SEP, fatigue chronique)[1-2.]

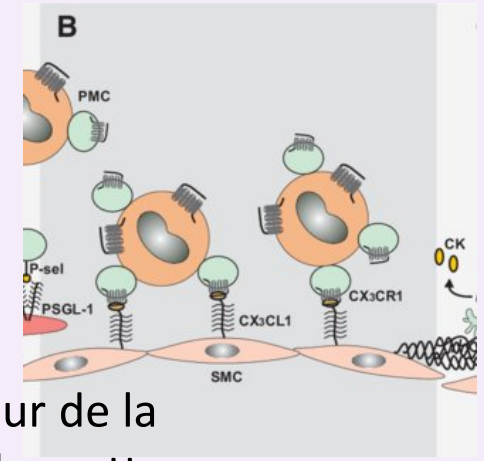
- **Cohorte rétrospective de 59 patients ayant reçu du LDN [3]**
  - Dose médiane: 2 mg (1–5). Durée médiane depuis les 1ers symptoms de CL : 361 jours. Durée médiane de traitement: 143 jours.
  - 37 (62.5%) pts ont rapporté une amélioration d'au moins un symptôme (fatigue, brouillard cerebral, MPE, sommeil perturbé, céphalées; 19 (32%) une aggravation
  - 5 arrêts pour effets secondaires (fatigue, diarrhée)

- **Un essai randomisé contrôlé en cours** chez 160 sujets COVID long à British Columbia University [4]
  - Réduction de la fatigue, des douleurs, d'un score de sévérité des symptômes

1-Bruun KD et al, *Trials*. Nov 15 2021;22(1):804. 2- Polo OPP et al.. *ArthritisRheum*. Feb 2013;65(2):529–38. *3-Bonilla H et al Low-Dose Naltrexone use for the management of post-acute sequelae of COVID-19. Int Immunopharmacol. 2023 Nov;124.; 4: https://clinical-trials-registry/NCT05430152*

Essai pilote de maraviroc et pravastatine

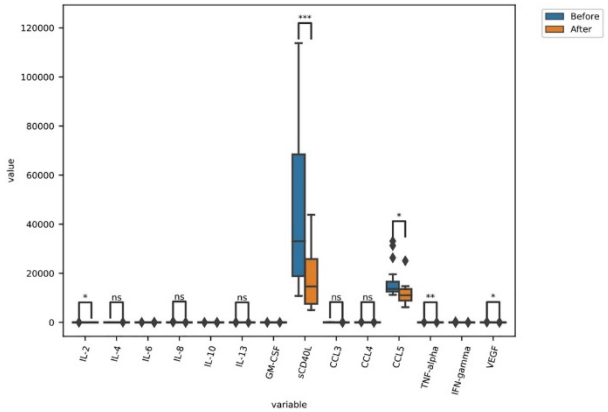
à visée immunomodulatrice de l'axe monocytes-paquettes- cellules endothéliales



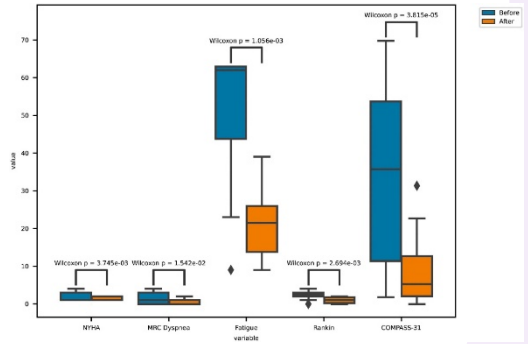
- Dans les maladies cardiovasculaires, monocytes activés, plaquettes et cellules endothéliales interagissent pour créer un environnement prothrombotique et une vascularite[1]
- Au cours du COVID long, la sous-unité S1 de spike a été retrouvée dans les monocytes CD16+ qui expriment à la fois CCR5 et CX3CR1[2]

Hypothèse : Le maraviroc, un antagoniste du CCR5 et la pravastatine, un inhibiteur de la fractaline CX3CR1, pourraient rompre cette adhésion monocytes-endothélium-plaquettes

Etude pilote: 18 patients



Diminution des marqueurs vasculaires sCD40L et VEGF.



Amélioration subjective des symptômes neurologiques, de dysautonomie, respiratoires, cardiaques et de la fatigue

1. Flier U,et al, Eur J Clin Invest. 2015 45:624–33 2- Patterson B et al. Frontiers in Medicine, 2023; 2- Patterson B et al. Front Immunol. 2022; 12:74602.

Avec le concours de :

Oxygénation tissulaire et anticoagulants

Oxygénothérapie hyperbare (HBOT) pour le COVID long : une étude randomisée en double aveugle

Adultes COVID long >3 mois + troubles cognitifs, randomisés sur 40 sessions:

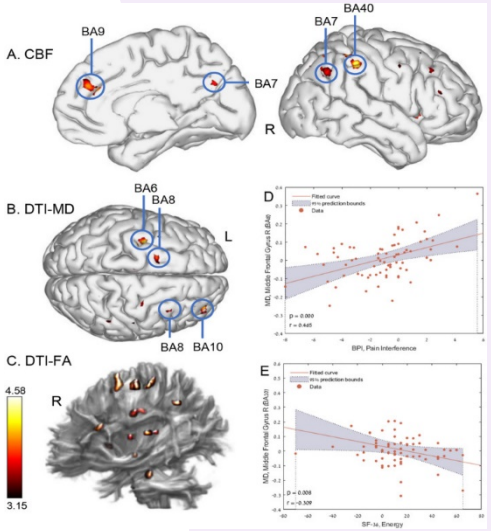
-HBOT 100% 02 par masque à 2 athmosphères (ATA) pdt 90 min, 5 fois/sem (n = 37)

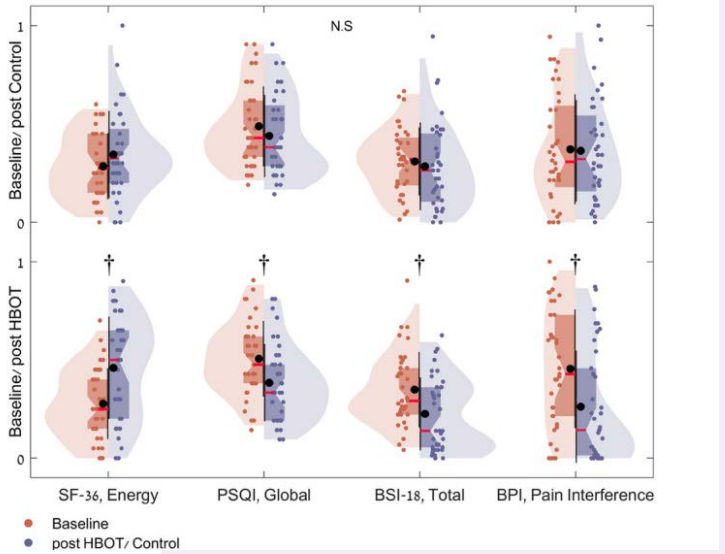
O2 à 21% à 1,2 ATA puis lentement réduit. (n = 36)

Résultats

Trois sem. après la dernière session, amélioration significative :

- de la perfusion cérébrale en IRM au niveau de plusieurs zones profondes du cerveau
- des capacités cognitives et du sommeil, des symptômes psychiatriques, des douleurs





Zilberman-Itskovich S et al. Sci Rep. 2022 Jul 12;12(1):11252.

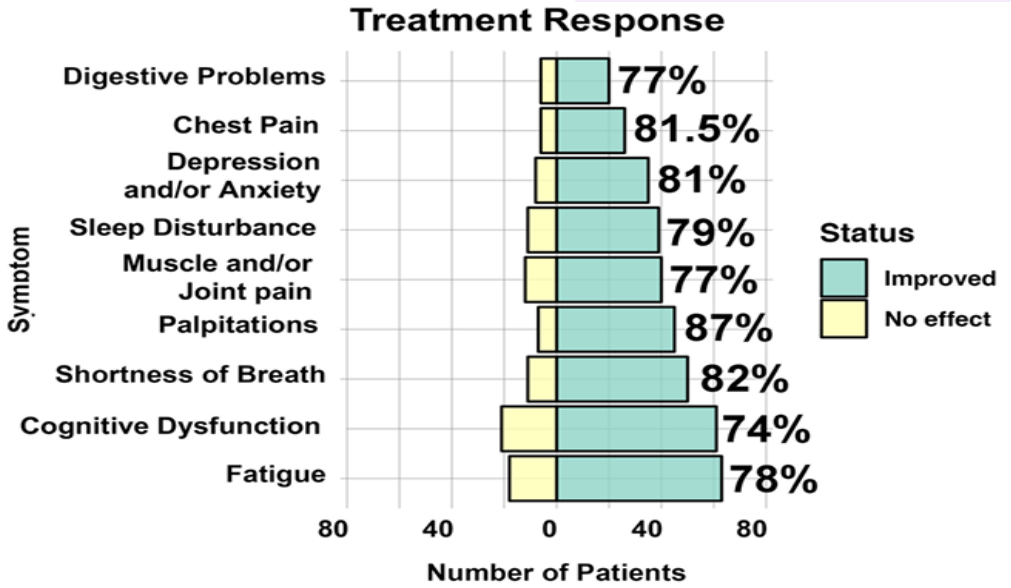
Triple anticoagulant therapy for long COVID

Fibrin amyloid microclots and platelet hyperactivation are key findings in PASC.

91South African PASC patients received dual antiplatelet therapy

(Clopidogrel 75mg + Aspirin 75mg once a day), and an oral anticoagulant (Apixaban) 5mg twice a day.

Duration : 2-4 months (short duration of symptoms) to 5-6 months



At the end of treatment,

- the majority of symptoms resolved and severity of fibrin amyloid microclotting and platelet pathology decreased
- 5 pts had serious bleeding

Laubscher GJ … Pretorius E. Research Square, 2023 (preprint)

Réactivation de virus latents

Essais temelimab et COVID long

Temelimab : AC monoclonal qui cible la protéine d'enveloppe HERV-W

Prot HERV-W : prot. de rétrovirus endogène humain dont l'expression anormale pourrait être déclenchée par le SARS-CoV-2

Présente dans le cerveau des patients SEP, active cellules microgliales en phénotypes agressifs attaquant la myéline. Certains COVID longs sont positifs pour HERV-W ENV.

Patients : adultes > 3 mois, avec troubles cognitifs, + protéine HER-W ENV

Randomisation en deux bras :

- Temelimab par voie intraveineuse
- Placebo par voie intraveineuse

Traitement sur 6 mois

Critères de jugement principal: amélioration du score global de santé

Inclusions terminées

Coordination : GeNeuro - Au moins 2 essais : Suisse (CHU de Genève), Italie

Avec le concours de :

https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497089

Autres essais visant à contrôler la reactivation de virus latents

Truvada et maraviroc

- Randomisation sur 3 mois en trois bras :
  - Maraviroc,
  - Truvada
  - Placebo
- Critères de jugement: persistance ARN et spike SARS CoV2, charge virale EBV, et charge virale HERV-W
- Non débuté
- Coordonné : D. Putrino, Mont Sinai University, USA

https://polybio.org/project/a-clinical-trial-of-repurposed-hiv-antivirals-in-long-covid

Valaciclovir+ Célécoxib

Adultes, CL > 3 mois, fatigue,troubles cognitifs,

Randomisation sur 3 mois :

- Val ACV 1500 mg/j + cele 200
- Vla ACV 750 mg>/j + cele 200
- Placebo

Critère de jugement : amélioration du score global de santé PROMIS

Inclusions terminées, résultats fin 10/2024

Coordination : Bateman Horne Center, Sal Lake City

ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT06316843

Avec le concours de :

Autres approches (excepté rééducations)

Amantadine et long COVID

- Effet potentiel de l'amantadine sur la fatigue chronique au cours de la SEP [1-2]

- Un 1er essai pilote ouvert [3]
  - amantadine 100 mg x2/j 15 jours vs pas de traitement chez 66 patients (33/groupe)
  - Réduction significative des scores de fatigue

- Essai randomisé contrôlé en cours sur 60 patients [4]
  - Critère principal: évolution des troubles cognitifs
  - Date fin d'essai : 04/2025
  - Promoteur : Ohio State University

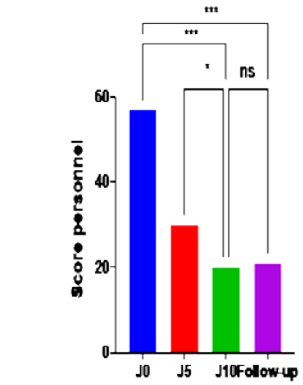
Fatigue scoring scales	Before treatment (Mean ± SD)	After treatment (Mean ± SD)
VAFS		
Amantadine group	7.90 ± 0.60	3.37 ± 0.44
Control group	7.34 ± 0.58	5.97 ± 0.29
P-value	0.087	< 0.001
FSS		
Amantadine group	53.10 ± 5.96	28.40 ± 2.42
Control group	50.38 ± 4.88	42.59 ± 1.50
P-value	0.053	< 0.001

1. Pucci, E. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews (2007). 2. Krupp LB, et al. Neurology. 1995;45:1956–1961. 3- Harandi AA, et al. A randomized open-label clinical trial on the effect of Amantadine on post Covid 19 fatigue. Sci Rep. 2024 Jan 16;14(1):1343; 4- ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT06055244

Stimulation auriculaire transcutanée du nerf vague (tSNV) et COVID long

La TSNV peut être administrée à domcile

- L'inflammation du nerf vague contribute à la dysfonction para sympathique et à la dysautonomie observée dans le COVID long [1]
- Aim of VNS= augmenter la voie parasympathique et restorer un équilibre vague- sympathique [2]
- Dans les modèles animaux d'inflammation, la SNV réduit l'inflammation et augmente l'activité anti-inflammatoire, ce qui prévient les lésions tissulaires et augmente la survie[2]



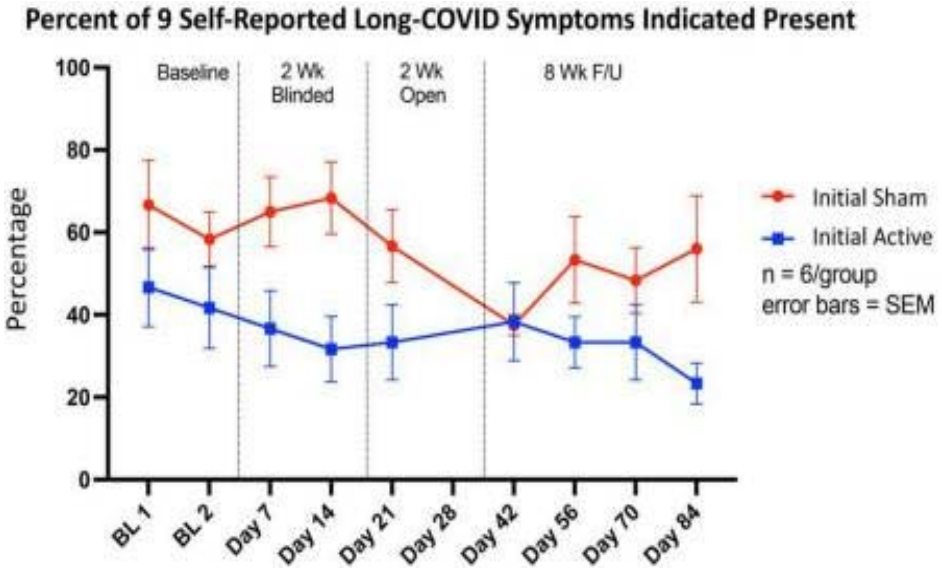
- 1ere étude pilote publiée en 2022 [1]
  - 20 sujets traités 35 min par jour pendant 10 jours
  - Régression de la fatigue et des troubles de l'humeur.
  - Pas de modification des marqueurs inflammatoires

Avec le concours de :

1- Woo MS et al. Acta Neuropathologica. 2023, 46, 387–394; 2-FM Santa Anna et al. Rev. Assoc. Med. Bras. 69 (6) 2023; 3- Verbanck P et al. Advances in Neurology and Neurosciences Research 2022

A few new pilot study on tVNS in long COVID

- **12 patients** randomized for 2 weeks for TVNS vs Sham then 2 weeks open access tVNS for all [1]



-no bradycardia or serious adverse events occurring during the stimulation sessions

-mild to moderate effect in reducing mental fatigue symptoms in a subset of individuals.

- **14 patients treated** every day 35 min a day, for 6 weeks [2] : 8/14 improved.
- **Cohort of 175 long COVID patients** [3]
  - treated (tVNS) after 3 learning sessions by autostimulation at home Improvement 69% (partial n=96, remission n=26)

*1 - Badran, B.W. et al. . Bioelectron Med 2022; **8**, 13 ; 2- Natelson BH et al. Med Rxiv. 2022; 3-Verbanck P et al. Follow-up of a cohort of 175 long COVID patients treated (tVNS). 1st long Covid Conference Belgium, 2023;*

AXA1125 : essai randomisé de phase 2 dans le COVID long

Cocktail de 5 AA (leucine, isoleucine, valine, arginine, glutamine)+ N-acetylcysteine

-augmente bétaoxydation des acides gras, améliore la fonction mitochondriale

-efficacité préclinique montrée dans reduction de la stéatose dans la NASH

41 patients COVID long avec fatigue à l'effort, randomisés sur 28 jours en AXA1125 ou placebo.

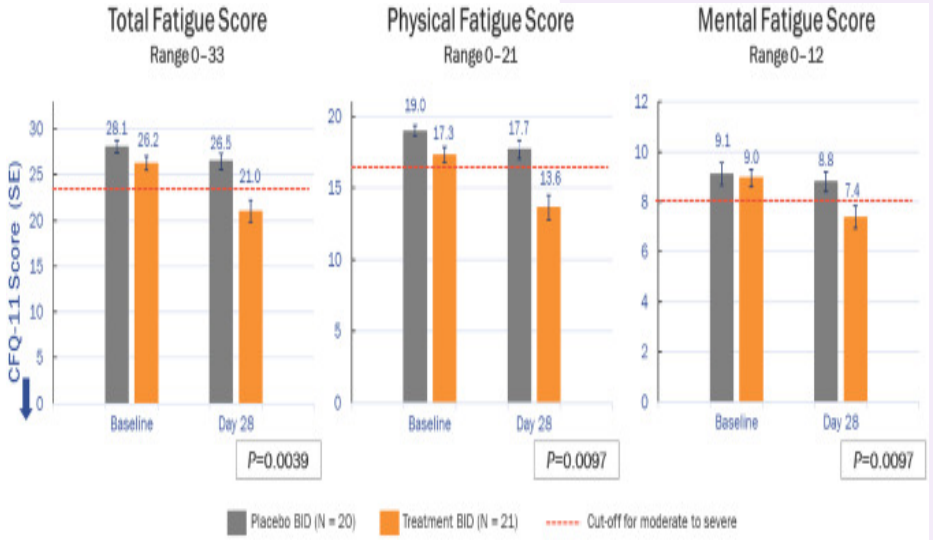
Résultats

A la fin du traitement,

-Amélioration fatigue (Chalder, CFQ-11)

-Pas de difference sur test de marche de 6 min (6MWT)

-Tendance à diminution du pic de lactates à l'effort



Information sur le site https://clinicaltrials.gov/ NCT0515284

Finnigan L. et al. Efficacy and tolerability of an endogenous metabolic modulator (AXA1125) in fatigue-predominant long COVID: a single-centre, double-blind, randomised controlled phase 2a pilot study. 2023; eClinicalMedicine.

Initiative RECOVER du NIH sur le COVID long

Axes sélectionnés pour les essais cliniques en cours

Dysautonomie

- **Dysfonction cognitive**

•Réentrainement cognitive online/réunions virtuelles/Stimulation transcrannienne

Fatigue et intolérance à l'exercice

•Troubles du sommeil

•Persistance virale

•Durée prolongée de Paxlovid

https://recovercovid.org/

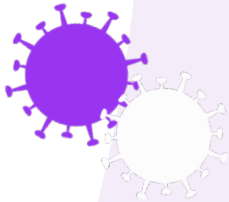
Avec le concours de :

Conclusion

- De nombreux essais thérapeutiques sont enfin en cours avec de 1ers résultats attendus entre fin 2024 et fin 2025
- Il ne s'agit que la 1er vague d'essais car il reste de nombreux défis à relever
  - Identifier précisément le(s) mécanisme(s) impliqué dans le COVID long
  - Elucider s'il existe des formes cliniques différentes de COVID long
  - Trouver un (des) marqueur(s) sanguin (s) du COVID long
    - pour légitimer la maladie, poser le diagnostic, d'orienter et avoir des marqueurs pour les essais thérapeutiques
- Seules les réponses à ces questions permettront de menr des essias de grande ampleur

Avec le concours de :

Merci de votre attention



Avec le concours de :

© DIRCOM _ ARS OC 2024