

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

### Une journée scientifique dédiée à la recherche sur le Covid long

Paris, le 17 octobre 2024

**L'ANRS Maladies infectieuses émergentes a organisé en partenariat avec Santé publique France et la Haute Autorité de santé une journée scientifique dédiée à la recherche sur le Covid long. Point d'étape pour la recherche, cette journée a été marquée par des discussions et des échanges entre chercheurs, cliniciens, associations et monde institutionnel pour aider à définir les grands axes vers lesquels la recherche doit désormais se diriger.**

Le suivi des patients a montré l'étendue des symptômes post-Covid, dont la grande diversité regroupée sous l'appellation Covid long, recouvre probablement **des entités multiples et encore insuffisamment comprises**.

La complexité représentée par la grande variété des symptômes n'interpelle ni une spécialité ni une discipline en particulier. **Le dialogue interdisciplinaire et la coordination entre les acteurs doivent être renforcés et améliorés en incluant les patients et les associations**. La résolution de la crise du Covid-19 a nécessité un effort exceptionnel à l'échelle internationale. Un engagement similaire est indispensable pour le Covid long.

#### Une journée dédiée à la recherche sur le Covid long

Pour l'ANRS Maladies infectieuses émergentes (ANRS MIE), la recherche doit impliquer dès le début les personnes atteintes, de la conception de l'étude à l'analyse des résultats en passant par la conduite de l'investigation. La journée dédiée à la recherche sur le Covid long a ainsi été organisée **en partenariat avec Santé publique France et la Haute Autorité de santé**, et avec le concours des **associations de patients** (AprèsJ20 : Association Covid long France, Association Covid long enfants, association Winslow santé publique) qui ont participé aux comités de sélection, au conseil scientifique et à la modération de cette journée.

Au cours de cette journée, plusieurs domaines de recherche ont été couverts : l'épidémiologie, la physiopathologie et les essais cliniques. Chercheurs et cliniciens ont présenté les avancées de leurs études sur les mécanismes sous-jacents de la maladie, qui permettront de mieux caractériser le ou les syndromes post-Covid, d'en comprendre les formes cliniques afin d'améliorer le diagnostic et de proposer une meilleure prise en charge adaptée.

*Une synthèse des présentations de la journée figure en annexe de ce communiqué.*

#### **Prioriser les recherches futures selon une approche multidisciplinaire et coordonnée en incluant les patients**

Le but de cette journée était de franchir une **nouvelle étape dans la recherche**. Les grands axes doivent être définis à l'aune des hypothèses physiopathologiques et épidémiologiques qui ont été avancées et qui invitent à repenser nos priorités.

**À l'issue de cette première rencontre, plusieurs points saillants ont émergé :**

- Une plus grande attention aux malades pédiatriques s'impose. Un suivi sur le long terme est également indispensable.
- L'épidémiologie a permis de quantifier le fardeau de la pathologie et d'identifier des facteurs de risque multiples, liés à l'infection (sévérité, nombre, vague et variant), au contexte démographique (sexe, âge), social (conditions de travail, représentations), pathologique (fardeau des comorbidités physiques et psychologiques) et aux comportements (vaccination).
- La préparation aux futures épidémies et pandémies est un élément moteur incontournable de la recherche sur les maladies infectieuses émergentes. Les connaissances épidémiologiques, que plusieurs équipes françaises ont contribué à préciser, devraient permettre de définir, piloter et évaluer les politiques de santé publique de limitation du fardeau en population et de préparation, notamment du système de santé, aux nouvelles menaces infectieuses, ainsi que fournir des pistes pour la recherche clinique et fondamentale sur la pathologie.
- La persistance virale et la neuro-invasion du système nerveux central (SNC) par le SARS-CoV-2 sont démontrées, mais l'impact du virus notamment sur le SNC, les mécanismes impliqués et les liens avec les symptômes neuropsychiatriques et les déficits cognitifs doivent être mieux compris.
- Les études concernant la physiopathologie doivent être poursuivies et réfléchies dans un cadre élargi à d'autres syndromes post infectieux (post grippe, dengue, borréliose de Lyme, etc.), dans l'hypothèse de mécanismes physiopathologiques au moins partiellement partagés.
- De nouveaux essais thérapeutiques doivent être mis en place. Ils doivent être multicentriques, inclure des participants mieux caractérisés, notamment grâce à la mise en évidence de marqueurs biologiques et d'imagerie pertinents et d'indicateurs cliniques standardisés.
- Les patients et patientes doivent être impliqués dans la conception des essais cliniques et l'établissement de cohortes.

Enfin, résoudre ces questions nécessite la poursuite et le développement d'un programme de recherche et la structuration d'équipes multidisciplinaires mettant à contribution épidémiologistes, chercheurs fondamentaux et cliniciens (virologues, infectiologues, neurologues, pneumologues, cardiologues...). Ces équipes doivent être engagées sur la durée, avec des moyens structurés et des financements. Elles doivent s'organiser au niveau national et chercher à mieux s'intégrer dans l'effort de recherche internationale.

Étaient notamment présents à cette première journée scientifique :

- Le Pr Lionel Collet, président de la Haute Autorité de santé
- Le Pr Didier Samuel, président-directeur général de l'Inserm
- Le Dr Caroline Semaille, directrice de Santé publique France
- Le Pr Yazdan Yazdanpanah, directeur de l'ANRS Maladies infectieuses émergentes,
- Mme Julie Lagrave, cheffe du pôle recherche et accès à l'innovation, direction générale de l'offre de soins (DGOS) au ministère de la Santé
- Mme Pauline Oustric : présidente de ApresJ20 : Association Covid long France
- Mme Isabelle Leibl : Association Covid long enfants
- Mme Solenn Tanguy : présidente de l'Association Winslow santé publique

**Contacts presse :**

ANRS Maladies infectieuses émergentes : [presse@anrs.fr](mailto:presse@anrs.fr)

Haute Autorité de santé : [contact.presse@has-sante.fr](mailto:contact.presse@has-sante.fr)

**À propos de l'ANRS MIE :** L'ANRS Maladies infectieuses émergentes est une agence autonome de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Ses missions sont d'animer, évaluer, coordonner et financer la recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose, les maladies infectieuses émergentes.

Pour plus d'information : <https://www.anrs.fr>

**À propos de Santé publique France :** Santé publique France est, en France, le centre de référence et d'expertise en santé publique. Fondée sur le continuum entre la connaissance et l'intervention, notre mission est de protéger et d'améliorer la santé des populations. Notre action intègre sur le long terme les grands enjeux de santé publique : de la protection contre les menaces (notamment risques infectieux, risques environnementaux, déterminants de santé...) à l'amélioration de la santé (prévention, promotion de la santé en vue de la réduction du fardeau des maladies et des inégalités sociales et territoriales...). Santé publique France est un établissement public sous la tutelle du ministère en charge de la santé.

Pour plus d'information : <https://www.santepubliquefrance.fr/>

**À propos de la Haute Autorité de santé :** Autorité publique indépendante à caractère scientifique, la HAS vise à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social. Elle travaille aux côtés des pouvoirs publics dont elle éclaire la décision, avec les professionnels pour optimiser leurs pratiques et organisations, et au bénéfice des usagers dont elle renforce la capacité à faire leurs choix. L'activité de la HAS s'articule autour de trois missions. Elle est en charge de l'évaluation des médicaments, dispositifs médicaux et actes professionnels en vue de leur remboursement. La HAS assure également l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques professionnelles, de recommandations vaccinales et de santé publique. Enfin, elle a pour mission de mesurer et améliorer la qualité dans les hôpitaux, cliniques, en médecine de ville, et dans les structures sociales et médico-sociales. La HAS exerce son activité dans le respect de trois valeurs : la rigueur scientifique, l'indépendance et la transparence.

Pour plus d'information : <https://www.has-sante.fr/>

**SESSION 1 : Épidémiologie & études en population**

**Définition et mesure du fardeau du Covid long en population générale : apports des enquêtes transversales**

Tatjana Makovski (Santé publique France)

La multiplicité des approches méthodologiques, et notamment la diversité des définitions, gêne la mesure de la prévalence du Covid long en population générale et la comparaison des études menées dans divers pays. En France, Santé publique France a mené deux études en population générale, l'une avec une méthode d'échantillonnage par quota et réalisée via internet en mars-avril 2022, et une réalisée à partir d'un échantillon aléatoire et un questionnaire détaillé par téléphone ou internet en novembre-décembre 2022.

La présentation s'attache à montrer l'influence des définitions du Covid long utilisées sur la prévalence mesurée. Ainsi, selon les critères de l'OMS, 4 % de la population générale est classée comme ayant une affection post-Covid dans chacune des deux enquêtes. Parmi les personnes rapportant une infection confirmée ou probable au SARS-Cov-2 depuis plus de trois mois (13 % en mars-avril, 48 % en novembre-décembre), la proportion de personnes répondant à la définition de l'OMS est respectivement de 30 % et 8 %.

Ceci peut s'expliquer par l'effet conjugué de l'augmentation de la population atteinte entre les deux enquêtes et à la diminution du risque de l'affection post-Covid-19 dans le contexte des infections des vagues Omicron. Dans la seconde enquête, parmi les personnes répondant à la définition du Covid long, 30,9 % l'étaient depuis plus de 12 mois et 22,4 % depuis plus de 18 mois.

La concordance de la prévalence du syndrome post-Covid a été évaluée avec un coefficient kappa à partir des données de l'étude de novembre-décembre 2022 entre la définition standard de l'OMS et celles utilisées ailleurs. La concordance est faible entre les quatre définitions retenues :

- OMS renforcée : impact modéré (2,4 %) ou fort/très fort (1,2 %) sur les activités de la vie quotidienne
- NICE (Royaume Uni) : au moins un symptôme (8,6 %), ou au moins deux symptômes (4,0 %), avec une durée  $\geq$  12 semaines, et non expliqué par un autre diagnostic
- CDC/NCHS (États-Unis) : au moins un symptôme ayant durée  $\geq$  12 semaines et avec un impact sur le fonctionnement quotidien (7,6 %)
- UK OS : au moins un symptôme, ayant une durée  $\geq$  4 semaines et non expliqué par un autre diagnostic (13,4 %)
- Réponse oui à la question « considérez-vous avoir eu une forme longue du Covid-19 » : 7,1%.

Dans les études américaines réalisées régulièrement jusqu'au printemps 2024, la prévalence ne montre qu'une faible diminution au cours du temps. Au vu de ces évolutions, la surveillance du COVID long et notamment de l'affection post-COVID-19 mériterait d'être discutée en France. En conclusion, la prévalence du Covid long en population générale, la persistance des symptômes dans le temps, le fait que le Covid long atteint les populations en âge de travailler et le poids sur le système de santé invitent à poursuivre les mesures épidémiologiques.

## **Période d'infection et Covid long en population générale : apports de la cohorte EpiCov**

Anne Pastorello (Université Paris Saclay, Inserm, Paris)

Plusieurs travaux ont mis en évidence une diminution du risque de symptômes post-Covid à partir de 2021, liée à la diffusion de la vaccination contre le SARS-Cov-2 en population générale<sup>1</sup> et à l'arrivée de nouveaux variants du virus (Omicron notamment)<sup>2</sup>. En revanche, peu d'études se sont intéressées aux évolutions pouvant avoir eu lieu dès le début de la pandémie. À partir des données d'EpiCov, une cohorte socio-épidémiologique représentative de la population générale vivant en France, nous avons comparé le risque de symptômes post-Covid à 6 mois ou plus selon la période de premier covid aigu : première (mars-mai 2020) ou deuxième vague épidémique (septembre-novembre 2020). Nous avons mis en évidence un risque de symptômes post-Covid plus élevé en première (14,6 % ; IC 95 % : 13,9 %-15,3 %) qu'en deuxième vague épidémique (7,0 % ; IC 95 % : 6,3 %-7,7 %), y compris après ajustement sur des caractéristiques sociales, de santé et liées à la gravité du Covid aigu (risque relatif ajusté : 1,36 ; IC 95 % : 1,20-1,55). Les deux premières vagues épidémiques ayant eu lieu avant la diffusion de vaccins contre le SARS-Cov-2 et avant l'apparition de nouveaux variants du virus en France<sup>3</sup>, la différence observée ne peut s'expliquer par aucun de ces deux phénomènes. En revanche, le contexte d'infection aiguë pourrait jouer un rôle dans la persistance de symptômes à long terme.

### Références :

1. Ceban F, Kulzhabayeva D, Rodrigues NB, et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2023;111:211-229. doi:10.1016/j.bbi.2023.03.022
2. Fernández-de-Las-Peñas C, Notarte KI, Peligro PJ, et al. Long-COVID Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses.* 2022;14(12):2629. doi:10.3390/v14122629
3. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffrescles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>

## **Facteurs de risque du Covid long en population générale : apports de la cohorte Constances**

Cédric Lemogne (Université Paris Cité, et Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, INRAE, Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques (CRESS), Paris, France, Service de Psychiatrie de l'adulte, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France)

La persistance de symptômes physiques malgré la « guérison biologique » d'une maladie aiguë ou la « rémission biologique » d'une maladie chronique est une observation fréquente en médecine. Sans surprise, le même phénomène est observé dans la COVID-19. Au-delà de mécanismes spécifiques à chaque pathologie, cela suggère l'existence de mécanismes transnosographiques de persistance des symptômes, quelle qu'en soit l'origine. Certains de ces mécanismes sont modifiables et constituent donc des cibles potentielles pour le traitement et la prévention. C'est notamment le cas des symptômes anxieux et dépressifs, qui sont associés à un risque accru de symptômes persistants après une infection aiguë. Grâce aux données de la cohorte CONSTANCES et au soutien de l'ANRS MIE, nous avons pu montrer que la présence de symptômes anxieux ou dépressifs avant ou au début de la pandémie était associée à une incidence accrue de symptômes persistants, indépendamment de l'infection par SARS-CoV-2. Par ailleurs, les symptômes dépressifs lors de la première vague expliquaient 40 % du sur-risque féminin de tels symptômes en cas d'infection. Dans le Covid long, la corrélation entre les symptômes dont souffrent les patients et les signes observés par les médecins (dont les résultats des explorations biologiques) est souvent faible, voire absente. Cette corrélation est

en réalité toujours relative en médecine, ce qui suggère un continuum entre symptômes « organiques » (corrélation forte) et « fonctionnels » (corrélation faible).

Conformément à cette hypothèse, la présence d'une dyspnée fonctionnelle à l'inclusion dans CONSTANCES était associée à une incidence accrue de tous types de symptômes persistants, indépendamment de l'infection par SARS-CoV-2. Ces résultats suggèrent que la recherche sur le Covid long ne doit pas se limiter aux mécanismes spécifiques de SARS-CoV-2.

Références :

1. Lemogne et al. Why the hypothesis of psychological mechanisms in long COVID is worth considering. *J Psychosom Res.* **2023**;165:111135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9825049/>
2. Matta J, et al. Depressive symptoms and sex differences in the risk of post-COVID-19 persistent symptoms: a prospective population-based cohort study. *Nat. Mental Health.* **2024**;2:1053-1061. <https://doi.org/10.1038/s44220-024-00290-6>
3. Lemogne C, et al. National committee statement as a missed opportunity to acknowledge the relevance of a biopsychosocial approach in understanding long COVID. *J Psychosom Res.* **2024**;186:111596. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022399924000084?via%3Dihub>

### **Modèle intégratif du risque de Covid long**

Cyrille Delpierre (Inserm, Toulouse)

Différents facteurs, liés à l'infection par le Covid-19, mais aussi liés aux caractéristiques socio-démographiques, à l'état de santé initial (mental et physique), aux comportements de santé et plus largement aux conditions de vie ont été retrouvés comme associés au COVID long. Toutefois, la plupart de ces facteurs ne sont pas indépendants et ont rarement été analysés dans un même modèle ce qui limite la compréhension de l'étiologie du COVID long. À partir d'une analyse de la littérature, nous avons proposé un modèle conceptuel intégrant ces différents facteurs de manière logique, modèle que nous avons évalué dans le cadre d'une étude menée après les vagues d'Omicron à l'automne 2022 sur un échantillon représentatif de 1 813 adultes. Les résultats retrouvent une prévalence de Covid long différente en fonction des définitions utilisées. Cependant, quelle que soit cette définition, les résultats confortent notre modèle conceptuel et l'influence des différentes catégories de facteurs de risque testés.

Le large éventail de facteurs confirmés ou découverts dans ce travail suggère que le Covid long doit être considéré non seulement comme une complication directe de l'infection par le SARS-CoV-2, mais aussi comme le résultat d'un réseau plus large de facteurs contextuels, médicaux, psychologiques et sociaux. Ces facteurs devraient être mieux pris en compte lors de l'élaboration de stratégies de prévention et de prise en charge. L'article correspondant à ce travail étant en cours de publication, les résultats présentés sont donc confidentiels à ce stade.

Références :

1. Coste J, Delpierre C, Richard JB, Alleaume C, Gallay A, Tebeka S, Lemogne C, Robineau O, Steichen O, Makovski TT. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2024 Jul;30(7):924-929.
2. Luo D, Mei B, Wang P, Li X, Chen X, Wei G, Kuang F, et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2023;S1198-743X(23)00526-8.
3. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023;183:566-80.

## SESSION 2.1 Physiopathologie (partie 1)

### Exploration de la mémoire des cellules NK et de leur résidence tissulaire dans le contexte du Covid long

Nicolas Huot (Unité HIPER, Institut Pasteur, Paris)

Dans le cadre de l'infection par le SARS-CoV-2, les cellules NK (*Natural Killer*) jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire innée en éliminant les cellules infectées. La protéine THEMIS, traditionnellement associée à la maturation des lymphocytes T, pourrait également avoir un rôle important dans la régulation de l'activité des cellules NK lors de l'infection par le SARS-CoV-2.

La caractérisation des cellules NK exprimant THEMIS est essentielle pour comprendre comment cette protéine influence la capacité des cellules NK à réagir face au virus. THEMIS pourrait moduler des voies de signalisation impliquées dans la réponse antivirale, en particulier via les cytokines IL-2 et IL-15, cruciales pour l'activation et la survie des cellules NK. Un dysfonctionnement de THEMIS dans ce contexte pourrait affecter l'efficacité de la réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2, contribuant ainsi à des formes plus graves de la maladie ou à des séquelles prolongées, comme le syndrome post-COVID (COVID long).

Cette étude permettra de mieux comprendre comment THEMIS influence l'homéostasie et la fonction des cellules NK pendant l'infection. Elle pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour améliorer la réponse immunitaire chez les patients atteints de Covid-19.

Références :

1. Hasan MZ, Claus M, Krüger N, et al. *SARS-CoV-2 infection induces adaptive NK cell responses by spike protein-mediated induction of HLA-E expression*. *Emerg Microbes Infect.* 2024 Dec;13(1):2361019. doi: 10.1080/22221751.2024.2361019. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38804979; PMCID: PMC11212573.
2. Huot N, Planchais C, Rosenbaum P, et al. *SARS-CoV-2 viral persistence in lung alveolar macrophages is controlled by IFN- $\gamma$  and NK cells*. *Nat Immunol.* 2023 Dec;24(12):2068-2079. doi: 10.1038/s41590-023-01661-4. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37919524; PMCID: PMC10681903.
3. Witkowski M, Tizian C, Ferreira-Gomes M, et al. *Untimely TGF $\beta$  responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells*. *Nature.* 2021 Dec;600(7888):295-301. doi: 10.1038/s41586-021-04142-6. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34695836.

### Neuroinvasion et l'impact de l'infection à long terme sur le cerveau

Guilherme Dias de Melo (Unité Lyssavirus Epidemiologie et Neuropathologie, Département Santé Globale, Institut Pasteur, Paris)

It is increasingly clear that SARS-CoV-2 infection does not only affects the airways, but also the central nervous system (CNS), sometimes leading to long-lasting signs, including neuropsychiatric manifestations and cognitive deficits. Our working hypothesis is that SARS-CoV-2 and the related inflammatory response can trigger a central mechanism in the CNS leading to symptoms persistence. We previously demonstrated that different variants of SARS-CoV-2 could invade the brain via the olfactory bulbs. We are now focusing on the brainstem and the occurrence of neuropsychiatric and cognitive symptoms in the post-acute phases. To that, we developed and characterized a long Covid model in golden hamsters, and as observed in human patients, SARS-CoV-2 infection induced

prolonged, sometimes relapsing, behavioral changes including anxiety, depression and memory impairment. In the acute phase, the brainstem suffers from viral replication and an unbalanced innate immune response. Remarkably, some brainstems were still infected in the post-acute phase. Overall, this work will improve our understanding of the spatiotemporal dynamics of SARS-CoV-2 infection, from entry into the brain to long-term CNS alterations. Unveiling these fundamental mechanisms should be of broad interest to the scientific community, as these results may be applicable to other, less understood, neuroinvasive pathogens, whose infectious process may result in neuropsychiatric symptoms and cognitive impairment.

## References

1. Coleon A, et al. Long-term neuropsychiatric and cognitive consequences of COVID-19 are associated with altered brainstem transcriptome and persisting infection in the hamster model of long COVID. submitted. 2024.
2. de Melo, GD et al. Neuroinvasion and anosmia are independent phenomena upon infection with SARS-CoV-2 and its variants. *Nature Communications* 14, 4485 (2023)
3. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science Translational Medicine* 13, eabf8396 (2021)

### **Dérégulations immunes et métaboliques chez les patients COVID long : du diagnostic vers la thérapie**

Mireille Laforge (Inserm, Université Paris Cité, Paris)

### **Évidence d'une réponse immunitaire antivirale persistante dans le Covid long**

Darragh Duffy (Institut Pasteur, Paris)

Le Covid long est une affection fréquente et complexe qui se manifeste par divers symptômes après une infection aiguë par le SARS-CoV-2. La physiopathologie ressemble souvent à une réponse immunitaire hyperactive. La question clé est donc de savoir ce qui dirige ces réponses immunitaires dérégulées.

En ce qui concerne l'hypothèse selon laquelle le virus résiduel est à l'origine d'une activation immunitaire continue de faible niveau accompagnée de divers symptômes, je résumerai les études qui soutiennent (ou non) cette hypothèse, notamment les suivantes : (i) détection du SARS-CoV-2 après résolution d'une infection aiguë; (ii) Détection du SARS-CoV-2 de préférence chez les patients atteints d'une affection de longue durée (iii) Preuve d'un dérèglement de l'immunité antivirale innée chez les patients Covid long (iv) Preuve d'un dérèglement de l'immunité adaptative ou rupture de tolérance chez les patients Covid long. Je terminerai par la manière dont ces connaissances sont utilisées pour de nouvelles stratégies de traitement.

Références :

1. Ghafari M, et al. Prevalence of persistent SARS-CoV-2 in a large community surveillance study. *Nature*. 2024 Feb;626(8001):1094-1101. doi: [10.1038/s41586-024-07029-4](https://doi.org/10.1038/s41586-024-07029-4).
2. Menezes SM, et al. Blood transcriptomic analyses reveal persistent SARS-CoV-2 RNA and candidate biomarkers in post-COVID-19 condition. *Lancet Microbe*. 2024 Aug;5(8):100849. doi: [10.1016/S2666-5247\(24\)00055-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00055-7).
3. Santos Guedes de Sa K, et al. A causal link between autoantibodies and neurological symptoms in long COVID. medRxiv [Preprint]. 2024 Jun 19:2024.06.18.24309100. doi: [10.1101/2024.06.18.24309100](https://doi.org/10.1101/2024.06.18.24309100).
4. August Jernbom Falk. Prevalent and persistent new-onset autoantibodies in mild to severe COVID-19. medRxiv 2024.02.15.24302857; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.02.15.24302857>

### Rôle de l'épisode initial - immunodéficience et Covid long

Sónia André (Inserm, Université de Paris, Paris)

À la suite de la pandémie SARS-CoV-2 en 2020, qui a entraîné l'infection de plus de 700 millions de personnes, l'émergence de symptômes post-infectieux a conduit à la notion du Covid long. Notre hypothèse est que la survenue d'un déficit immunitaire précoce contribue au développement de cette pathologie favorisant la dissémination virale et à des altérations immunologiques persistantes.

Nos travaux ont montré qu'en phase précoce d'infection, la lymphopénie, observée chez 60 % des personnes infectées, est associée à une apoptose des cellules T. Cette mort cellulaire programmée implique des récepteurs spécifiques, des atteintes mitochondriales et des dommages à l'ADN, causés notamment par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les monocytes. Nos résultats montrent que la survenue de cette apoptose est corrélée négativement avec l'établissement de la réponse humorale dirigée contre les antigènes de SARS-CoV-2. Cela conduit non seulement à un délai dans la mise en place de cette réponse humorale mais aussi affecte la qualité des anticorps produits. Ainsi, les anticorps dirigés contre la protéine spike (S) s'avèrent moins bons chez les personnes ayant une apoptose plus élevée. Ceci pourrait donc favoriser la dissémination virale et une réplication chronique de SARS-CoV-2.

Nos données suggèrent une persistance virale chez les personnes atteintes de Covid long qui se traduit par des altérations de la réponse immunitaire innée et adaptative. Une étude rétrospective en phase précoce d'infection indique que ces patients présentaient une inflammation et une apoptose plus élevées. Nos travaux actuels visent donc à définir plus spécifiquement les mécanismes immunologiques et les conséquences de cette apoptose sur le devenir des personnes infectées en lien avec leurs profils cliniques.

#### Références

1. André S et al., 2022, Cell Death Differ 29:1486-1499
2. André S et al., 2022, Cell Death Dis 13:741
3. Cezar R, et al., 2024, Front Immunol 14:1335352

### Voir à travers le brouillard : une explication neuroendocrinienne des troubles cognitifs post-Covid

Vincent Prévot (Inserm, Lille)

Dans cette intervention, nous examinerons deux hypothèses principales pour expliquer certaines des altérations neurologiques observées chez les personnes souffrant de Covid long. La première hypothèse concerne l'atteinte des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique<sup>1</sup>. Ces cellules, infectées par le SARS-CoV-2, peuvent subir une mort par nécroptose, entraînant la rupture de cette barrière protectrice du cerveau. Cette brèche pourrait permettre l'entrée de divers agents pathogènes (incluant le virus lui-même) ou molécules inflammatoires dans le tissu cérébral, contribuant ainsi aux symptômes neurologiques du Covid long. La seconde hypothèse implique l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), connue pour son rôle dans les fonctions cognitives<sup>2</sup>. La perturbation de la production ou de l'action de la GnRH pourrait être un facteur clé dans le développement des déficits neurologiques et cognitifs observés chez les patients atteints de Covid long<sup>3</sup>. Cette piste est d'autant plus intéressante que la perte de GnRH est également associée au vieillissement cérébral pathologique, suggérant des mécanismes potentiellement similaires<sup>4</sup>.

## Références

1. Wenzel, J. *et al.* The SARS-CoV-2 main protease M(pro) causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nat Neurosci* 24, 1522-1533, doi:10.1038/s41593-021-00926-1 (2021).
2. Manfredi-Lozano, M. *et al.* GnRH replacement rescues cognition in Down syndrome. *Science* 377, eabq4515, doi:10.1126/science.abq4515 (2022).
3. Sauve, F. *et al.* Long-COVID cognitive impairments and reproductive hormone deficits in men may stem from GnRH neuronal death. *EBioMedicine* 96, 104784, doi:10.1016/j.ebiom.2023.104784 (2023).
4. Rasika, S., Nogueiras, R., Schwaninger, M. & Prevot, V. Seeing through the fog: a neuroendocrine explanation for post-COVID cognitive deficits. *Nat Rev Endocrinol*, doi:10.1038/s41574-024-00955-3 (2024).

### **Impact de SARS-CoV-2 sur l'homéostasie synaptique**

Raphaël Gaudin (IRIM, CNRS, Université de Montpellier, Montpellier)

Au-delà des symptômes respiratoires observés durant la phase aiguë de l'infection par SARS-CoV-2, des troubles neurologiques variés se manifestent chez de nombreux patients atteints de la Covid-19. Ces affections du système nerveux se manifestent également après la rémission des patients, en particulier, des symptômes neurocognitifs prononcés qui ont été associés au Covid long. Les fonctions cognitives sont largement dépendantes de l'homéostasie synaptique. Grâce notamment à l'utilisation de modèles avancés d'organoïdes cérébraux, de culture organotypique d'explants de cerveau humain infectés *ex vivo* et d'échantillons de cerveau de patients décédés de la Covid-19, notre équipe a montré que SARS-CoV-2 induit des anomalies synaptiques. Nous avons mis en évidence que le virus perturbe la morphologie, la composition et la fonction synaptique. Nous avons également identifié des mécanismes moléculaires associés à ces dérèglements. Ces résultats permettent de mieux comprendre l'impact de SARS-CoV-2 sur le système nerveux central et d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques pour diminuer les troubles neurocognitifs associés.

## Références

1. Brain exposure to SARS-CoV-2 virions perturbs synaptic homeostasis. Partiot E, Hirschler A, Colomb C, Lutz W, Claeys T, Delalande F, Deffieu MS, Bare Y, Roels J, Gorda B, Bons J, Callon D, Androletti L, Labrousse M, Jacobs FMJ, Rigau V, Charlot B, Martens L, Carapito C, Ganesh G, Gaudin R#. *Nature Microbiology*. 2024 Apr. doi: 10.1038/s41564-024-01657-2.
2. Organotypic culture of human brain explants as a preclinical model for AI-driven antiviral studies. Partiot E, Gorda B, Lutz W, Lebrun S, Khalfi P, Mora S, Charlot B, Majzoub K, Desagher S, Ganesh G, Colomb C, Gaudin R#. *EMBO Molecular Medicine*. 2024 Mar. 10.1038/s44321-024-00039-9. Journal's cover April 2024.
3. Organotypic culture of post-mortem adult human brain explants exhibits synaptic plasticity. Iwasaki Y\*, Bernou C\*, Gorda B, Colomb S, Ganesh G#, Gaudin R#. *Brain Stimulation*. Aug 2024. doi: 10.1016/j.brs.2024.08.010.

**Covid Long chez l'enfant : présentation clinique, explorations et prise en charge. État des lieux des connaissances**

Aurélie Morand (Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Marseille)

Les syndromes post-infectieux en pédiatrie sont décrits depuis l'épidémie de grippe espagnole au début du 20<sup>ème</sup> siècle (1). Le Covid long pédiatrique est décrit depuis printemps 2020, sur un mode épidémique depuis la pandémie Covid. Selon les études, l'incidence irait de 5% à près de 25% des enfants selon le délai post infection aiguë (2). La symptomatologie est essentiellement fonctionnelle (2) associant fatigue, fatigabilité, malaises post-effort, douleurs chroniques, etc contrastant avec un examen clinique subnormal. Cette symptomatologie est fluctuante avec de potentielles rechutes, notamment en lien avec un effort physique, cognitif ou émotionnel dépassant le seuil de tolérance, et est améliorée par le pacing. La physiopathologie est encore mal connue, plusieurs mécanismes sont probablement en cause (persistance virale, auto-immunité, dysbiose, neuroinflammation et troubles de la neurotransmission, syndrome d'activation mastocytaire). Des facteurs de risques sont suspectés mais encore mal établis. L'objectif principal des explorations complémentaires est d'éliminer des diagnostics différentiels pour lesquels il existerait un traitement validé. Les examens complémentaires reviennent en général normaux en dehors de la possibilité de mise en évidence d'hypométabolismes cérébraux selon un *pattern* typique au TEP TDM cérébral 18 FDG (3), et d'une fréquente hyperfixation médullaire au TEP TDM corps entier, sans que cela ne soit systématique et sans que cet examen soit recommandé pour poser le diagnostic.

Le Covid long pédiatrique entraîne une altération importante de la qualité de vie, avec une baisse de rendement scolaire, un risque de déconditionnement physique, une dénutrition, des difficultés à préserver des interactions sociales (4). La prise en charge repose essentiellement sur le *pacing* (5), une rééducation très douce et très progressive pour éviter le déconditionnement, un soutien psychologique avec apprentissage de techniques de prise en charge non médicamenteuses de la douleur et de relaxation. La rédaction d'un plan d'accueil individualisé auprès de l'établissement scolaire est en général nécessaire. En cas de retentissement important une demande de prise en charge en Affection Longue Durée et la rédaction d'un dossier auprès de la Maison Départementale du Handicap se justifient. Aucun traitement étiologique n'a fait la preuve de son efficacité mais des traitements symptomatiques sont mis en place au cas par cas.

La prévention du Covid long de l'enfant repose sur le fait d'éviter de s'infecter ou de se ré-infecter. La vaccination serait protectrice (il serait de ce fait important de discuter la généralisation de la vaccination pédiatrique en en facilitant l'accès) (2). En cas d'infection, un temps de convalescence puis le respect d'un *pacing* adapté sont des clefs (5). En conclusion : Le covid long pédiatrique est une réalité qu'il convient de prendre en charge de manière adaptée. Des études sont nécessaires pour évaluer son impact et développer des thérapeutiques préventives et curatives adaptées. La prise en charge sociale devrait être facilitée.

**Références :**

1. Von Economo. Encephalitis lethargica. Wien Klin Wochenschr. 1917.
2. Camporesi et al. Characteristics and predictors of Long Covid in children: a 3-year prospective cohort study. eClinicalMedicine. 2024
3. Morand et al. Similar patterns of [18F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022

- Stephenson et al. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. Archives of Disease in Childhood 2022
- Toepfner et al. Long COVID in pediatrics—epidemiology, diagnosis, and management. European Journal of Pediatrics. 2024

## SESSION 4 Essais cliniques

### Panorama des essais cliniques en cours

Dominique Salmon (Institut Fournier, APHP, Paris)

La prise en charge du Covid long est actuellement symptomatique. Des essais concluants ont démonté l'efficacité de certaines de ces approches symptomatiques (par exemple Ivabradine et POTS, antihistaminiques et SAMA secondaire, rééducation respiratoire et SHV,  *pacing*) dans le Covid long. Récemment, les avancées physiopathologiques ont permis d'envisager des pistes thérapeutiques dites « causales ». Citons parmi les hypothèses qui font l'objet d'essais cliniques, les approches antivirales dirigées contre le SARS CoV 2 ou contre la réactivation d'autres virus latents (herpes virus, rétrovirus), les approches de neuromodulation et d'immuno-modulation, les approches visant à favoriser l'oxygénation tissulaires (anticoagulants, oxygène hyperbare) et les approches de rééducation. En l'absence de biomarqueurs de Covid long encore disponibles, les critères de sélection des cas et les critères de jugement de ces essais sont uniquement cliniques, souvent assez disparates et évalués à des temps différents.

S'il est très encourageant de constater que beaucoup d'essais cliniques se mettent en place, aucun des essais dits causaux n'a encore démontré une efficacité marquée dans un essai randomisé. Il est donc nécessaire de les poursuivre, notamment ceux abordant les champs des combinaisons d'antiviraux et des immuno-modulateurs, de les amplifier dans des directions encore non abordées (dysfonctionnement mitochondrial) et d'entamer une réflexion internationale pour harmoniser les critères méthodologiques de la recherche clinique sur le Covid long.

### Références

- Ghali A, Lacombe V, Ravaiau C, Delattre E, Ghali M, Urbanski G, Lavigne C. The relevance of pacing strategies in managing symptoms of post-COVID-19 syndrome. J Transl Med. 2023 Jun 8;21(1):375. doi: 10.1186/s12967-023-04229-w.
- The Lancet Infectious Diseases. Where are the long COVID trials? Lancet Infect Dis. 2023 Aug;23(8):879. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00440-1. PMID: 37507151.
- Geng LN, et al. JAMA Intern Med. 2024 Sep 1;184(9):1024-1034. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.2007. Erratum in: JAMA Intern Med. 2024 Sep 1;184(9):1137. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.3735.
- Essais testant une approche antivirale : ClinicalTrials.gov ID : NCT05576662; NCT05965726; NCT06161688; NCT05911906
- Essais testant l'inhibition de la reactivation de virus latents (virus herpès, rétrovirus) ClinicalTrials.gov ID : NCT05911906 / NCT05497089; NCT06511063; NCT06316843/ tenofovir disoproxil/emtricitabine
- Essais testant une approche neuromodulatrice : ClinicalTrials.gov ID : NCT04604704 / NCT05430152 / NCT05690503/ NCT06234462/ NCT06055244 /NCT05618587/ NCT05874037/ NCT04904536/ NCT06586398/ NCT05389592
- Essais testant une approche immumodulatrice : ClinicalTrials.gov ID : NCT05911009/ NCT05669261/NCT05926505/ NCT05946551
- Essais testant Oxygenothérapie hyperbare (HBOT) : ClinicalTrials.gov ID NCT06118138/ NCT06267300 /NCT06452095/NCT06159309/ NCT04842448

## Essais cliniques – expérience de RCT multicentriques sur le post-Covid

Mayssam Nehme (Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse)

L'essai clinique GNC-501 est une étude qui a été menée par les hôpitaux universitaires de Genève. Il s'agit d'une étude de phase 2 réalisée chez des patients souffrant de syndromes neuropsychiatriques post-COVID-19, qui a testé le témélimab, anticorps monoclonal ciblant la protéine W-ENV, contre un placebo. L'hypothèse scientifique reposait sur le constat que l'exposition in vitro au SARS-CoV-2 active l'expression de la protéine d'enveloppe pro-inflammatoire (ENV) du rétrovirus endogène humain (HERV) HERV-W (1-4). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du témélimab sur l'amélioration des mesures de la fatigue et des troubles cognitifs associés au post-Covid.

L'étude a porté sur plus de 200 patients en Suisse, en Espagne et en Italie qui avaient été testés positifs au HERV-W ENV (recherche sur les rétrovirus endogènes humains (HERV)). Les premiers résultats de cette étude communiqués en juin 2024 (5) montrent que les patients traités n'ont pas eu d'amélioration cliniquement significative par rapport au placebo sur le critère d'évaluation principal mesurant l'amélioration de la fatigue avec le test PROMIS SF7a. La majorité des critères d'évaluation secondaires n'ont pas non plus montré d'effet. Le traitement a été très bien toléré et sûr, comme dans les essais cliniques précédents dans d'autres indications. Les analyses préliminaires suggèrent que la durée plus courte de la maladie au moment de l'inclusion, ainsi que l'évolution du statut HERV-W ENV sous-jacent, peuvent avoir un impact sur les mesures d'efficacité.

La publication des résultats est en cours car il est important de publier les résultats, même s'ils sont négatifs, pour faire avancer la recherche.

### Références

1. Grandi N, Tramontano E. Human Endogenous Retroviruses Are Ancient Acquired Elements Still Shaping Innate Immune Responses. *Front Immunol* 2018;9:2039.
2. Rodrigues LS, da Silva Nali LH, Leal COD, et al. HERV-K and HERV-W transcriptional activity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Auto Immun Highlights* 2019;10:12.
3. Charvet B, Brunel J, Pierquin J, et al. SARS-CoV-2 awakens ancient retroviral genes and the expression of proinflammatory HERV-W envelope protein in COVID-19 patients. *iScience* 2023;26:106604.
4. Balestrieri E, Minutolo A, Petrone V, et al. Evidence of the pathogenic HERV-W envelope expression in T lymphocytes in association with the respiratory outcome of COVID-19 patients. *eBioMedicine* 2021;66:103341.
5. [https://geneuro.ch/wp-content/uploads/GeNeuro\\_GNC501-Results\\_28062024-2.pdf](https://geneuro.ch/wp-content/uploads/GeNeuro_GNC501-Results_28062024-2.pdf)