

Les points forts de la 3^{ème} conférence internationale sur le Covid long

Boston 19-20 novembre 2025

Dominique Salmon, Association ESPOIRS, Institut Fournier, Paris

La 3e conférence internationale sur le Covid long restera parmi les meilleures conférences sur le Covid long. Plus de 250 participants de 18 pays différents, chercheurs, médecins, soignants, sociologues épidémiologistes et patients étaient réunis à Boston pour 48h en présentiel ou en distanciel. Après les Etats Unis qui hébergeaient la conférence, l'Europe était le 2nd continent le plus représenté. Voici les quelques messages forts de ce congrès.

Message 1 : Confirmation que le Covid long est une maladie fréquente qui a un impact majeur sur la société

Une 1ere matinée dédiée à l'épidémiologie a éliminé tout doute qui pourrait subsister chez certains quant au fait que le covid long soit une vraie maladie organique sévère et non rare. Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a estimé qu'elle touchait 6,9% soit 26 millions des personnes adultes aux USA et 1,3% des enfants.

Cette maladie impacte de façon forte la vie quotidienne, sociale et familiale et a un coût majeur pour la société estimé aux USA à 3500 milliards de dollars en termes de cout de santé, perte de production, etc. Elle touche chez les enfants tous les âges même les jeunes enfants chez lesquels la répartition des symptômes est un peu différente de celle d'enfants plus âgés avec au 1er plan des troubles du sommeil et des troubles digestifs.

L'intérêt du « long Covid score index 2024 », un outil de recherche développé par l'initiative Recover, a été présenté pour suivre le devenir des patients.

Il s'agit d'un score basé sur 11 symptômes permettant de classer la charge en symptômes et d'évaluer leur évolution. L'utilisation de ce score a mis en évidence 8 trajectoires évolutives différentes et globalement une chronicité alarmante du Covid long : seuls 19 % de patients s'améliorent ou se rétablissent, tandis que 46% gardent un profil persistant élevé, et 35% un profil fluctuant.

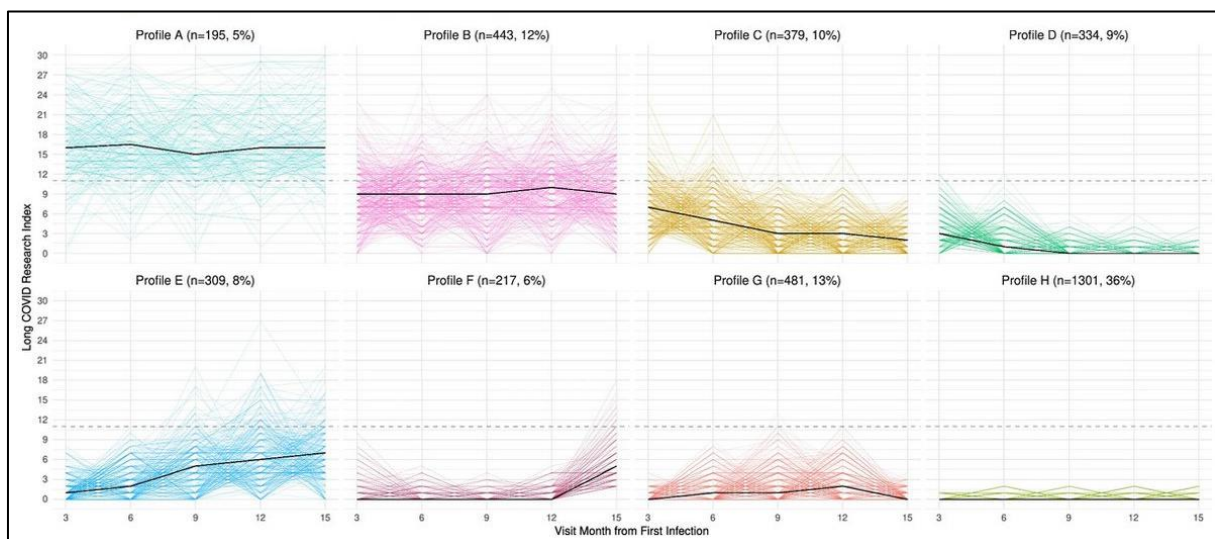


Figure 1 : 8 trajectoires évolutives du Covid long identifiées dans la cohorte RECOVER adultes, US

Sur le plan clinique des nouvelles atteintes ont été décrites, notamment vasculaires avec hypoperfusions cérébrales dont on ne connaît pas encore le mécanisme, mais aussi des atteintes de gros vaisseaux.

Message 2 : le Covid long est une maladie biologique tissulaire

Une 2^e partie dédiée aux mécanismes physiopathologiques et aux biomarqueurs, a fait s'accorder les chercheurs sur le fait que le Covid long était une maladie tissulaire par opposition un processus ce qui se passe dans le compartiment sanguin.

L'existence d'une persistance virale n'est plus une entité mise en doute mais elle est retrouvée essentiellement au niveau des tissus, avec un passage sanguin d'antigènes viraux faible et fluctuant.

Lenny Coppens, de l'université d'Anvers, Belgique, a partagé ses recherches sur l'identification de la protéine spike du SARS-CoV-2 dans le sang, en utilisant des échantillons du projet ORCHESTRA de l'Union européenne. Il a découvert qu'un composé appelé dithiothréitol (DTT), souvent utilisé dans la préparation d'échantillons, peut dégrader la protéine spike et interférer avec les résultats. En comparant des échantillons de sang de patients Covid long et de témoins « rétablis » après la COVID, ils n'ont pas trouvé de différences significatives dans les niveaux de protéines spike. L'identification de la persistance virale est donc souvent plus compliquée qu'il n'y paraît.

Johan Van Weyenbergh de l'Institut Rega, Belgique, a montré qu'il existait dans le sang de certains patients Covid long et plus précisément dans les plaquettes non seulement de l'ARN de la protéine spike mais aussi des ARN d'autres antigènes viraux tels que la protéine N ou encore la protéine Mpro (protéase). Il a utilisé pour cela une technique de transcriptomique sanguine, étudiant la composition des ARN. On sait que cette protéine Mpro est la cible du médicament antiviral Paxlovid et exerce un effet très inflammatoire notamment au niveau des cellules cérébrales.

Mireille Laforge, de l'Inserm, France a étudié la composition des protéines, lipides, glucides et autres métabolites, grâce à une technique de métabolomique sanguine. Elle a mis en évidence des différences majeures de répartition des métabolites entre les patients Covid long de la cohorte suivie à l'Institut



Fournier par Dominique Salmon, des témoins « rétablis ». Et des témoins n'ayant jamais eu le Covid. Ces anomalies témoignaient d'altérations majeures du métabolisme mitochondrial, du métabolisme des lipides, d'une exacerbation de l'allergie, de stigmates d'altérations vasculaires. La combinaison de ces différences pourrait permettre d'aboutir à un score composite prédictif du Covid long.

Plusieurs études ont confirmé l'existence de désordres immunologiques :

- Désordres cytokiniques qui pourraient varier en fonction du profil clinique des patients ;
- Anomalies de profils des lymphocytes T en particulier T CD8+ ;
- Anomalies des réponses anticorps.

Rebeca Santano de l'Institut de santé mondiale, Barcelone (ISGlobal) a montré que les patients COVID long présentaient des niveaux d'anticorps anti SARS-CoV-2 plus faibles que ceux qui semblaient avoir récupéré du COVID-19, et que leurs cellules T étaient souvent dysfonctionnelles.

Andrew Grimson de l'Université Cornell, USA s'est concentré sur les cellules T dans l'encéphalomyélite myalgique (EM). Il a identifié que les cellules T CD8+ présentaient des marqueurs d'épuisement ce qui

pourrait être en faveur d'une infection virale persistante dans les autres causes d'EM que le Covid long. L'existence de facteurs de risque génétiques potentiels se précise un peu.

Hanna Ollila de l'Université d'Helsinki, Finlande, a partagé les résultats de la Long COVID Host Genetics Initiative. Cette étude a mis en évidence qu'un variant du gène *FOXP4* était significativement associé au risque de Covid long. Cette étude a été menée chez 6450 Covid long et plus d'un million de témoins provenant de 16 pays. *FOXP4* est un facteur de transcription principalement exprimé dans les poumons et les cellules immunitaires et déjà décrit comme associé à des infections sévères de Covid-19. Ces résultats ont été publiés dans un article majeur en 2025 (Genome-wide association study of long COVID Nature Genetics, 2025).

Lindsay McAlpine de l'Université de Yale, US a comparé des IRM cérébrales de 32 patients COVID long avec dysfonctionnement cognitif à 22 témoins « rétablis ». Ils ont mis en évidence une réduction de la matière grise chez les personnes atteintes de COVID long, en particulier dans des domaines critiques pour le langage, la mémoire et le traitement sensoriel.

Message 3 : les modèles de prise en charge émergent avec des similarités étonnantes

Plusieurs pays (USA, Pays bas, Australie) ont présenté leur modèle de prise en charge et s'accordent sur **l'utilité de la création de centres de référence multidisciplinaires régionaux** où les patients sont adressés par leurs médecins traitants, pour le diagnostic, l'évaluation de la sévérité et des troubles physiques fonctionnels, la prise en charge thérapeutique et la recherche. Certains de ces centres accueillent en leur sein une unité dédiée aux enfants qui n'est pas séparée en lieu de celle des adultes.

Seul le Royaume Uni privilégie en 1^{ère} ligne une application dédiée à l'auto-gestion et l'auto-rééducation des patients par eux-mêmes.

Une autre similarité de ces prises en charge émanant de pays différents est qu'ils utilisent des approches médicamenteuses assez similaires en 1^{ère} intention même si celles-ci n'ont pas fait l'objet d'essais randomisés contrôlés telles que les anti histaminiques H1 et H2, le chromoglycate de sodium et le montelukast pour le SAMA, les bêtabloquants et l'ivabradine pour le POTS ou encore la naltrexone low dose pour les troubles cognitifs.

Parmi ces présentations sur les innovations en termes de prise en charge, notons celles des :

- **Dr Alba Azola du centre de Johns Hopkins University's Long COVID and ME, US.** Le centre réunit des internistes, des médecins généralistes, des psychologues et des rééducateurs.
- **Dr Melvin Lafeber, Pays Bas**, qui a décrit la création de centres d'expertises post covid financés par le gouvernement des Pays Bas depuis 2024. En septembre 2025, ces centres avaient accueillis plus de 500 patients sur les 15.000 en attente de rendez vous
- **Dr Emma Tippet, Australie** qui a décrit l'expérience d'une clinique virtuelle la "Clinic Nineteen", qui prend en charge à la fois les adultes et les enfants.

Message 4 : des résultats des essais thérapeutiques randomisés se multiplient

Pour la 1^{ère} fois, une session entière a été consacrée lors de ce congrès aux essais cliniques randomisés. Cinq essais menés ont été présentés :

L'essai OUT SMART LC présenté par A. Deitchman pour le programme LIINC (Long-term Impact of Infection with Novel Coronavirus) de l'Université de Californie à San Francisco. Cet essai a comparé une injection de **l'AC monoclonal AER** (anticorps monoclonal Long Acting humain, ciblant la protéine spike en bloquant l'interaction spike-ACE2, c'est-à-dire l'entrée du virus dans la cellule) actif contre tous les variants précoces de SARS CoV 2 jusqu'à Omicron, versus un placebo chez 36 patients randomisés en 2 :1.

Sur le critère principal, aucune différence n'avait été retrouvée sur l'amélioration des symptômes. Des analyses pharmacologiques exploratoires ont été présentées évaluant un nouveau critère « l'impression globale d'amélioration des symptômes, PGIC » et en le corrélant aux taux d'AC anti RBD (Receptor Binding Domain) obtenus après l'injection d'AC monoclonaux.

Les titres d'anticorps anti-S, anti S1, anti RBD, étaient plus élevés chez les répondeurs que chez les non répondeurs sans différence pour les AC anti N. Pour les patients ayant un taux d'AC sous la médiane, une AUC élevée d'anticorps AER002 était associée à une probabilité plus élevée de réponse. Il n'y avait pas de corrélation entre la réponse et les caractéristiques pharmacocinétiques pour ceux ayant des taux d'AC élevés. D'où l'intérêt potentiel de tester des injections répétées chez des sujets ayant des taux d'AC anti-SARS-CoV-2 bas.

L'essai STIMULATE-ICP a été présenté par E. Wall, Royaume Uni. Il s'agit est un essai randomisé ayant comparé 4 bras chez 778 patients : Loratidine/famotidine (**antihistaminiques H1 et H2**), **colchicine**, **rivarobaxan (un anticoagulant)** à la prise en charge usuelle.

Les patients étaient traités deux mois et l'évaluation se faisait en fin de traitement et deux mois après l'arrêt. Le critère de jugement principal était la fatigue (puis en critère secondaire la qualité de vie). Une diminution de 3 points dans le score FAS (Fatigue Assessment Scale) était considérée comme significative. Il a été constaté en fin de traitement une baisse la fatigue de 10% dans tous les bras, y compris le bras témoin. La réduction était plus importante significativement dans les bras antihistaminiques et colchicine mais une rechute est survenue dès l'arrêt.

L'essai ACTIV -6 (US) a été présenté par C. Bramante, USA. Il s'agit d'un essai randomisé ayant évalué l'effet de la **metformine** prescrite pendant 14 jours versus placebo, **au cours d'un Covid aigu en prévention de la survenue d'un Covid long.** Il a été mené chez 2983 patients ayant une infection modérée, sans facteur de risque d'infection sévère. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le critère principal de jugement principal qui était une autoévaluation des symptômes à J90, J120 et J180.

L'essai ACTRU a été présenté E. Guzmán-Vélez, USA. IL comparait un supplément le **nicotinamide riboside** (NR, un précurseur du NDA+ sensé booster l'activité mitochondriale) à un placebo pendant 24 semaines. 58 patients Covid long avec troubles cognitifs ont été inclus qui ont tous pu essayer le supplément, car l'étude utilisait un plan croisé.

Dans l'ensemble, l'étude n'a pas trouvé de différence significative dans les changements des symptômes cognitifs entre le groupe traité et le groupe placebo, mais le supplément a augmenté les niveaux de NAD+ que la NR cible. En analyse post doc, une réduction de la fatigue et de la dépression,

ainsi qu'une amélioration du sommeil a été constatée pour ceux traités plus de 10 semaines. Les 1ers résultats ont été publiés dans The Lancet eClinical Medicine en novembre 2025.

L'essai RECLAIM-IBU a été présenté par A. Cheung, Canada. Il s'agit d'un essai randomisé ayant évalué l'ibudilast (inhibition de plusieurs phosphorylations, supprimant l'activation des cellules gliales) et la pentoxifylline (vasodilatateur périphérique), versus un placebo chez 460 patients.

Les patients étaient traités 2 mois et l'évaluation se faisait en fin de traitement et 6 mois après l'arrêt. Les critères de jugement principaux étaient la qualité de vie et la trajectoire des symptômes sur 6 mois. Aucun effet bénéfique n'a été observé entre les deux bras traités et le groupe placebo quel que soit les analyses effectuées.

La conférence a également présenté une mise à jour de **l'essai RECOVER-VITAL**, un essai financé par le NIH (National Institute of Health) qui teste le **Paxlovid pendant 15 ou 25 jours versus ritonavir seul**. Les résultats de cet essai devraient être rendus publics d'ici quelques semaines.

Pour cette 1^{re} vague d'essais cliniques, les résultats sont donc plutôt décevants ne montrant qu'une efficacité partielle des antihistaminiques et de la colchicine.

Ils sont cependant constructifs à plus d'un titre montrant l'importance d'avoir dans les futurs essais :

- Un groupe témoin chez lequel l'évolution peut se faire vers l'amélioration sans intervention médicamenteuse ;
- Des durées de traitement prolongées ;
- Des critères de jugement plus adaptés aux symptômes que la simple fatigue.

A côté de ces études, quelques études pilotes ouvertes ont apporté des résultats prometteurs qui devront être confirmées dans des études randomisées :

Un **audit clinique d'évaluation de la naltrexone low dose** dans la vraie vie, a été présenté par **E. Tipett en Australie**. Mené chez 1000 patients volontaires, il a recueilli les doses reçues, les données cliniques et la tolérance de façon à la fois qualitative et quantitative. Les résultats ont objectivé un bénéfice clinique chez 75% des patients ayant reçu de la naltrexone à des doses supérieures à 5 mg/j et allant jusqu'à 15 mg par jour. Les effets bénéfiques portaient sur la fatigue, la douleur et les difficultés cognitives. Des effets secondaires étaient rapportés par 50 % des patients qui comportaient des troubles du sommeil, des céphalées, des symptômes digestifs, des vertiges, des troubles de l'humeur.

Une étude pilote évaluant la combinaison maraviroc pravastatine chez des patients Covid long ayant des troubles digestifs sévères a été présenté par Dominique SALMON, France. Menée sur 19 patients, cette étude a évalué la combinaison. Ces deux molécules inhibent des récepteurs situés à la surface des monocytes (le CCR5 pour le maraviroc et le CXCL3 pour la pravastatine) ce qui inhibe la possibilité pour les monocytes de se lier et d'activer les plaquettes. Une amélioration franche et rapide des troubles digestifs a été observée chez 77.8% des patients. En parallèle, dans un sous- groupe de patients testé avant puis sous maraviroc, une réduction de la quantité et de la taille des micro-caillots contenant de la spike a été mise en évidence. Des effets secondaires modérés ont été constatés chez 50% des patients qui ont nécessité l'arrêt chez deux patients. Deux rechutes sont survenues lors d'une tentative d'arrêt du traitement qui ont été rapidement résolutive à sa reprise.

Il s'agissait donc d'une très bonne conférence mais seul regret : pas assez de chercheurs fondamentaux ou travaillant sur des modèles précliniques (animaux, organoïdes..., modèles in vitro...) !



A l'an prochain pour la 4^e conférence internationale sur le Covid long !