

Recherche sur le covid-long

Dr Olivier Robineau

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Centre
Hospitalier de Tourcoing

EA2694, Lille

INSERM u1136, Paris

Quels types de recherche?

- Epidémiologique
- Fondamentale
- Thérapeutique
- Evaluation d'implémentation

Les publications:

COVID: 314 458 articles

« Long-covid » OR « Post-covid »: 7461 articles

Epidémiologie: Des efforts à maintenir

- Part attribuable au covid-long
- impact sur la qualité de vie
- Evolution à moyen et long terme
- Évaluation transversale
- Insister sur les populations « particulières »:
 - Patients intensément impacté
 - Pédiatrie
 - Sujets âgés

Recherches fondamentales

- Etat des lieux de la recherche en cours difficile:
 - Déclarations locales, non centralisées
- Littérature riche mais peu de travaux comparatifs de qualité (cf D Salmon)
- Hypothèses multiples et non exclusives

Recherche sur une maladie nouvelle: nécessité d'évaluer des hypothèses multiples

COPER phase « épidémiologique » et de screening (phase 1)



Constances
E3N/E4N
Nutrinet

Constances
E3N/E4N
Nutrinet

Constances

Constances
E3N/E4N
Nutrinet

Constances
E3N/E4N
Nutrinet

Mars- Avril 2020

Juin-Aout 2020

Dec 2020-Jan 2021

Juin-sept 2021

Mai 2022-Mai 2023

Questionnaires « aigus »:
ECDC + autres symptômes

Sérologies (buvard) +
Q « Symptômes présents»
(Constances)

Questionnaire
« Symptômes persistants
et présents»

Sérologies
Questionnaire
« Symptômes persistants
et présents»

Etude physiopathologique
sur 1000 participants

COPER phase 2

Etudes physiopathologiques

Troubles psychiatriques
Troubles fonctionnels
Inflammation/immunité
Persistance virale
Sénescence cérébrale
Métabolomique
Biobanking

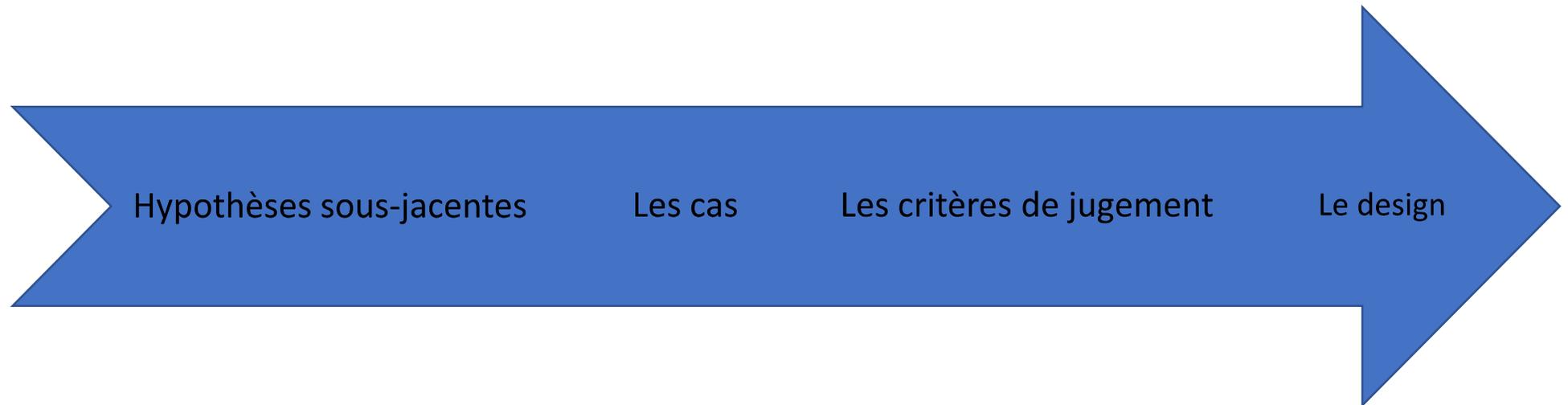
Etudes en cours ou à venir:

Etudes épidémiologiques/définition de la maladie

Evolution des symptômes
Qualité de vie
Impact à long terme (chainage SNDS)
Intensité des symptômes

Essais thérapeutiques: problématique de leur l'élaboration

Essais thérapeutique = suite d'éléments à définir



Définition des cas: Quel risque de « mal » les définir

- Population hétérogène des patients inclus
 - Si résultats négatifs: Risque de passer à côté d'un effet dans un sous groupe par manque de puissance
 - Si résultats positifs: Risque d'attribuer un traitement à des sous-populations pour lesquels il n'est pas (assez) efficace -> analyse par sous-groupe à posteriori possible

Définition des cas: il faut choisir selon l'hypothèse choisie (bibliographie+++)

- Date de l'infection
 - « les symptômes sont le reflet d'un mécanisme unique et qui dure »
 - « Plusieurs mécanismes se suivent ou s'ajoutent »
- Type de symptômes:
 - « symptômes différents, même cause physiopathologique »
 - Groupe de patients clustérisés: grande difficulté de choix
 - « l'anosmie suit un mécanisme différent donc il ne faut pas inclure les anosmies isolées »
- Clinique initiale:
 - « Les causes de covid-long sont les mêmes selon l'intensité initiale de la maladie »
- Marqueurs biologiques?
 - « Des différences existent entre « covid-long » et « covid-court » sur certains marqueurs »
 - A ce jour, pas de seuils discriminants

Critère de jugement: on établit un essais sur un critère principal

- Amélioration clinique:
 - Choix du symptôme/ score composite
 - « critère: disparition de la dyspnée »
 - Qualité de vie
 - Toute échelle **validée**
 - « l'objectif est d'améliorer la fatigue, le critère sera l'amélioration de la fatigue évalué selon une échelle de fatigue»
 - Pb de choix de critères « raisonnables »
 - « le traitement a un effet immédiat ou rapide sur le critère principal »
 - T neurocognitifs?
- Marqueurs biologiques:
 - Peut être intéressant sur des traitements courts? essais préliminaires?

Traitements « non spécifiques »

- Certaines prise en charge peuvent améliorer les patients indépendamment de la cause (Prise en charge de rééducation, traitement anti-allergique, AINS)
- Deux objectifs sensiblement différents:
 - « Améliorer les patients ayant la présentation clinique X »
 - « Améliorer les patients ayant la présentation clinique X dans le cadre d'un covid-long »
- Intérêt de travaux préliminaires avec bras contrôle?
 - Autre pathologie
 - Plainte identique, diagnostic différent

Travaux en cours

Molécules testées

molécules	ce qui est évalué	mécanisme/mode d'action
TNX-102 SL	Douleur	analgésique
Montelukast	Effort/dyspnée	Antagoniste des récepteurs des leucotriènes
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Exacerbation des symptômes à l'effort	Antiviral
Naltrexone	Fatigue	antagoniste opioïde/immunomodulateur
pimozide	Fatigue	neuroleptique
plasmaphérèse	Fatigue	
homéopathie	Fatigue	-
AXA125	Fatigue	métabolisme mitochondrial
colchicine	Fatigue/douleurs	Anti-inflammatoire
RSLV-132	Fatigue/dyspnée/effort	anti ADN-circulant
Metoprolol succinate	Fatigue/effort	bbloquant
mitoquinone Q	Fatigue/effort	anti-oxydant
S-1226	Fatigue/fonction respiratoire	bronchodilatateur
oxygénothérapie hyperbare	Fatigue	?
Ivabradine	POTS	contrôle cardiaque
Bupivacaine	PRO	analgésique
Ibudilast	Qualité de vie	anti-inflammatoire
Pentoxifylline	Qualité de vie	inhibiteur PDE4
LYT-100	Qualité de vie	antifibrosant/anti-inflammatoire pulmonaire
maraviroc	Symptômes	anti -CCR5/ immunomodulateur
Vortioxetine	T cognitifs	anti-transporteur de la serotonine
Temelimab	T cognitifs/fatigue	anticorps anti HERV-W ENV
famotidine	T digestifs/fatigues	Anti-H1

Prise en charge comportementale >10 essais

- Essais axés sur les troubles cognitifs, la fatigue et l'exacerbation des symptômes à l'effort:
- Mise en place de :
 - Thérapeutiques cognitivo-compatementales
 - Evaluation de programmes de formation médecin et/ou patient
 - Soutien/thérapies/reconditionnement cognitifs

Réadaptation/parcours de soins comprenant de la réadaptation >60 essais

- >15 évaluations d'outils particuliers
- >30 évaluations de parcours de soins
- Essais comparatifs difficiles à mettre en place (<10)

Suppléments alimentaires et autre

- Au moins 10 essais thérapeutiques sur les suppléments alimentaires +/- associés à un parcours de soin spécifique
- Transplantation faéciale: 1 essais
- Acupuncture: 1 essais

Conclusions

- Recherche épidémiologique importante actuellement mais doit être maintenue:
 - Comparaison avec d'autres infections initialement respiratoires?
 - SNDS
- Recherche fondamentale: à la recherche :
 - D'études comparatives
 - De corrélations entre symptômes et anomalies
- Essais thérapeutique: Aucun n'est parfait, approche pragmatique en l'absence d'hypothèse physiopathologique très solide:
 - Molécules avec une bonne « safety » et déjà autorisée
 - Outcome simple

Le grand absent: évaluation des parcours de soins