

Essais pharmacologiques sur les traitements des symptômes neuropsychiatriques du post-Covid

Revue narrative de la littérature

NOÉMIE LEJAY^{a,*}, PAOLO SALVIONI CHIABOTTI^{a,*}, AURÉLIE DUCROT^b, GILLES ALLALI^a et MAYSSAM NEHME^b

Rev Med Suisse 2023; 19: 984-91 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.827.984

La prévalence du syndrome post-Covid est évaluée à 10% dans la population générale. Les symptômes neuropsychiatriques, fréquents (jusqu'à 30%), peuvent sévèrement affecter la qualité de vie des patients qui en sont atteints et, notamment, en réduisant significativement leur capacité de travail. À ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux pour le syndrome post-Covid, en dehors des traitements symptomatiques. C'est pourquoi, un grand nombre d'essais thérapeutiques concernant le post-Covid sont en cours depuis 2021. Un certain nombre d'entre eux ciblent les symptômes neuropsychiatriques en se basant sur les diverses hypothèses physiopathologiques élaborées sur le post-Covid. L'objectif de cette revue narrative est d'établir un état des lieux des essais thérapeutiques en cours ciblant les symptômes neuropsychiatriques du post-Covid.

Pharmacological trials evaluating treatment options for neuropsychiatric symptoms in post-COVID A narrative review

Post-COVID prevalence is estimated at 10% in the general population. The neuropsychiatric symptoms, which are frequent (up to 30%), can severely affect the quality of life of patients affected by this condition, notably by significantly reducing their working ability. To date, no pharmacologic treatment is available for post-COVID, apart from symptomatic treatments. A large number of pharmacological clinical trials for post-COVID are underway since 2021. A number of these trials targets neuropsychiatric symptoms, based on the various underlying pathophysiological hypotheses. The objective of this narrative review is to provide an overview of these ongoing trials targeting neuropsychiatric symptoms in post-COVID.

INTRODUCTION

Un grand nombre de personnes initialement infectées par le SARS-CoV-2 présentent de multiples symptômes persistants, regroupés sous l'appellation de Covid long ou, selon les directives de l'OMS, « affection post-Covid-19 ». ¹ La prévalence des

symptômes post-Covid ou du Covid long est estimée à 10%² en général, bien que certaines études aient démontré une prévalence de certains symptômes, jusqu'à 50% à 6 mois ou 1 an après l'infection.^{3,4} Les plaintes neurologiques, cognitives et psychiatriques sont fréquentes (jusqu'à 30% d'incidences cumulées à 6 mois⁵) et ont un retentissement majeur sur les capacités fonctionnelles (notamment, la capacité de travail) et la qualité de vie.

Des plateformes médicales de prise en charge dédiées comme la plateforme suisse romande RAFAEL (www.rafael-postcovid.ch) avec agent conversationnel⁶ ont été mises en place, afin de favoriser l'autogestion et améliorer la reconnaissance des symptômes et les connaissances à ce sujet. La plateforme permet le recueil d'informations de la part des patients et les oriente vers une prise en charge adaptée ou des consultations spécialisées dans leur réseau de soins.

La prise en charge thérapeutique actuelle repose sur 3 piliers principaux: le traitement symptomatique, la rééducation adaptée, quand indiquée, et la prise en charge interdisciplinaire avec l'accompagnement de tous les symptômes et leur retentissement sur le quotidien.^{7,8}

À ce jour, il n'existe aucun traitement pharmacologique établi du post-Covid. Afin de pouvoir fournir de telles options thérapeutiques, des essais cliniques sont en cours. La plupart d'entre eux se basent sur les principales hypothèses physiopathologiques explorées à ce jour, à savoir une dysrégulation immunitaire (avec la modification des populations lymphocytaires, du profil cytokinique, une réactivation de virus latents tels que l'EBV (virus d'Epstein-Barr) ou le HHV6 (herpès virus humain de type 6) et une augmentation des auto-anticorps circulants), une dysfonction endothéliale liée à des troubles de la coagulation (avec formation de microthrombi), ou la persistance de particules virales dans l'organisme avec une activation microgliale.^{2,9-11} Enfin, des facteurs génétiques, hormonaux et/ou auto-immuns pourraient être associés au risque de développer un post-Covid après une infection.¹²

Toutefois, l'absence de marqueurs biologiques du post-Covid rend difficile l'évaluation de l'efficacité d'un traitement, notamment pour les symptômes neuropsychiatriques, qui sont appréciés soit par des échelles auto-évaluatives, telles l'HAD (Hospital Anxiety and Depression scale), la BDI (Beck Depression Inventory), ou l'EuroQol-5D (European Quality

^a Centre Leenaards de la mémoire, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^b Service de médecine de premier recours, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève
noemie.lejay@chuv.ch | paolo.salvioni@chuv.ch | aurelie.ducrot@hcuge.ch
gilles.allali@chuv.ch | mayssam.nehme@hcuge.ch

* Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

of Life 5 Dimensions 5), soit des tests cognitifs, tels le MoCA (Montreal Cognitive Assessment) ou le MMSE (Mini Mental Status Examination).

La prudence est de mise dans l'interprétation des résultats obtenus à l'aide de ces différentes échelles mais ce chemin se doit d'être parcouru. Les essais thérapeutiques pourraient éclairer la communauté scientifique sur les hypothèses pathophysiologiques sous-jacentes avec de potentielles thérapies à proposer aux patients atteints de complications neuropsychiatriques du post-Covid. Cet article a pour objectif de mettre en lumière les essais thérapeutiques en cours ciblant spécifiquement les symptômes neuropsychiatriques.

MÉTHODOLOGIE

Une revue de la littérature scientifique a été réalisée afin d'identifier les essais pharmacologiques en cours concernant les complications neuropsychiatriques du post-Covid. Une recherche bibliographique des essais cliniques publiés a été menée sur Pubmed en combinant les mots MeSH «long COVID» ou «post-COVID syndrome» ou «post-acute sequelae of SARS-CoV-2» ou «PASC» ou «persistent COVID» ou «post COVID» ou «enduring COVID-19» ou «long-haul COVID» ou «long-tail COVID» ainsi qu'une recherche des essais thérapeutiques en cours sur le site américain <https://clinicaltrials.gov>, le registre européen European Union Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu/) et la plateforme WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, www.who.int/clinical-trials-registry-platform).

Les détails de ces essais ont été passés en revue par deux auteurs de cet article (Lejay et Salvioni Chiabotti) et les données principales extraites lorsque disponibles (designs, résultats). Un classement des essais cliniques selon l'hypothèse physiopathologique a ensuite été établi.

Les critères d'inclusion sont les sujets humains atteints de complications neuropsychiatriques du post-Covid, âgés de 18 ans et plus, les essais cliniques impliquant des interventions visant à traiter les complications neuropsychiatriques du post-Covid avec le statut d'essai en cours ou terminé au moment de la recherche documentaire. Les critères d'exclusion sont les sujets non humains; les essais cliniques non liés aux complications neuropsychiatriques du post-Covid, les interventions non pharmacologiques, les études non interventionnelles, les interventions liées à la prophylaxie pré ou postexposition au SARS-CoV-2, les essais ayant le statut «retiré» et enfin, les études qui n'étaient ni en anglais ni en français ou dont les informations étaient trop lacunaires.

RÉSULTATS

À partir de la première liste de 133 études établies, 32 ont été retenues (soit 24% de la liste initiale), dont les caractéristiques sont résumées dans l'**annexe**. À l'heure de la rédaction de cet article (décembre 2022), 23 études (82%) étaient en cours, 7 (22%) étaient terminées (5 ont donné lieu à une publication), 1 était en pause et pour 1, le recrutement n'était pas encore commencé.

Traitements immunomodulateurs

Une série d'études vise à modifier la dysrégulation immunitaire, en utilisant différentes approches, en phase aiguë de l'infection par le SARS-CoV2. Aux HUG, une étude randomisée et en double aveugle a été débutée, évaluant l'efficacité du témélimab (NCT05497089). Ce dernier est un anticorps monoclonal ciblant la protéine HERV-W ENV¹³ identifiée chez 25 à 50% des personnes infectées par le SARS-CoV-2¹⁴ et qui serait responsable de la persistance d'un état inflammatoire et de certains symptômes neuropsychiatriques, comme des troubles cognitifs et anxiodépressifs.¹¹ Cette étude multicentrique a été l'une des premières en Suisse. Des sites partenaires ont été ouverts dans toute la Suisse, en Espagne et en Italie, et une collaboration pour le recrutement a lieu entre les HUG et Unisanté (Lausanne). Le protocole consiste en l'administration de six perfusions de témélimab à intervalles de 4 semaines comparées à un traitement placebo.

L'étude (NCT05445674), de petite taille (n = 50), évalue l'effet immunomodulateur des échanges plasmatiques (6 séances sur 17 jours) sur différents scores neurologiques (NeuScreen fluency test et échelle MEF-30) et psychiatriques (HAD), à l'inclusion, à la fin des échanges et 90 jours après l'inclusion. Dans la même lignée, l'effet des immunoglobulines intraveineuses (IVIg) et de la méthylprednisolone est en cours d'évaluation sur un échantillon de 60 patients (NCT05350774), à l'aide d'une brève évaluation neuropsychologique, du MoCA, de l'échelle de dépression et d'anxiété PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) et d'un autoquestionnaire composite C19-YRS (COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale).

Deux études américaines, ExoFlo (NCT05116761) et Allogneic HB-adMSCs (NCT05126563), ont pour objectif d'évaluer l'efficacité des cellules souches mésenchymateuses sur les symptômes neuropsychiatriques, en utilisant respectivement les échelles EuroQoL-5D et une échelle analogue de symptômes neurologiques. Une autre étude américaine (NCT05346120) vise à évaluer l'efficacité sur les symptômes dépressifs d'un traitement par cellules stromales allogéniques de la moelle, en faisant l'hypothèse que les symptômes neuropsychiatriques sont dus à une réponse inflammatoire excessive.

Une autre approche immunomodulatrice est également à l'étude, en Finlande, dans l'essai SOLIDARITY PLUS (NCT05220280) et évalue, en phase aiguë, un traitement par anticorps monoclonal anti-TNF α (infliximab) et/ou par inhibiteur des tyrosines kinases (imatinib) sur un échantillon de 400 participants. La persistance de symptômes, après une infection, est par la suite évaluée avec un questionnaire spécifique à 6 mois, 1 an et 2 ans de l'infection initiale, ainsi que la qualité de vie utilisant l'échelle EuroQoL-5D-5L.

L'étude (NCT04705831) emploie le conestat alpha (Rucnest), un inhibiteur de la voie classique du complément (inhibiteur de la C1 estérase), déjà employé dans l'angioedème héréditaire, sur une petite cohorte (n = 40), une durée de 19 semaines et avec de multiples critères de jugement cognitifs (évaluation globale, fonctions exécutives, attention, langage, mémoire épisodique verbale et fonctions

visuospatiales et visuoconstructives), neurologiques (status complet, auto-évaluation des migraines par les formulaires MIDAS (Migraine Disability Assessment) et HIT (Headache Impact Scale)) ainsi que psychiatriques (BDI: Beck Depression Inventory).

Enfin, dans une étude monocentrique milanaise,¹⁵ un traitement anticytokinique en phase aiguë par anakinra (antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 β (IL-1 β)) et/ou tocilizumab (anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6) a démontré une efficacité sur une échelle de sévérité de dépression autoadministrée (ZSDS, Zung Self-rating Depression Scale; F = 3,67; p = 0,0298), à 3 mois de l'infection, sans modifier les symptômes présumés post-traumatiques dans les deux groupes (F = 11,82; p < 0,001).¹⁵

Traitements vasoactifs, anti-inflammatoires et antiviraux

Phase aiguë de l'infection

Une étude suisse conduite aux HUG, CADOVID (NCT05305508), incluant 74 participants fait l'hypothèse que le dobésilate de calcium (CaD) (sel de calcium de l'acide 2,5-dihydroxyphénylique) veinotonique, en phase aiguë, pourrait avoir un effet antiviral contre le SARS-CoV-2 et ainsi diminuer le risque de persistance de symptômes ou post-Covid.

L'étude finlandaise (SOLIDARITY, NCT04978259) consiste à évaluer l'effet, en phase aiguë, du remdésivir (un antiviral) et la persistance des symptômes à 1 et 2 ans de l'infection initiale sur un échantillon de 202 participants, à l'aide des mêmes autoquestionnaires et échelles utilisés dans SOLIDARITY-PLUS.

Phase post-infection

L'étude canadienne RECLAIM (NCT05513560) évalue l'efficacité de deux inhibiteurs de la phosphodiesterase, avec effet anti-inflammatoire et antiagrégant, l'ibudilast et la pentoxifylline, sur divers symptômes neuropsychiatriques, incluant notamment, un test cognitif (TestMyBrain) et des tests psychiatriques comme le PCL-5 pour le dépistage du syndrome de stress post-traumatique, le GAD-7 pour le trouble d'anxiété généralisée, le PHQ-9 pour une symptomatologie dépressive et le score groupé des items concernant la santé mentale de l'échelle permettant d'évaluer la qualité de vie (SF-36).

L'étude HEAL-COVID (NCT04801940), actuellement en phase III, vise à évaluer l'efficacité de l'apixaban, anticoagulant inhibiteur du facteur Xa, associé à l'atorvastatine chez des patients atteints de post-Covid à l'aide des questionnaires de dépression PHQ-2, d'anxiété GAD-2, des symptômes de stress post-traumatique PCL-2 et de qualité de vie EuroQol-5D.

Un autre essai, l'étude STRONGER (NCT04904536), vise cette fois à évaluer l'efficacité de l'atorvastatine seule, à la dose de 40 mg/jour sur une période de 18 mois, sur les fonctions cognitives des patients atteints de post-Covid en étudiant la vitesse de traitement avec le test SDMT (Symbol Digit Modalities Test) et le volume de substance blanche sur des séquences de diffusion à l'IRM.

L'étude STIMULATE-ICP (ISRCTN10665760) a pour objectif de mesurer et comparer l'efficacité de plusieurs traitements avec des mécanismes d'action différents sur une période de 84 jours, incluant 4 bras distincts: a) loratadine + famotidine; b) colchicine; c) rivaroxaban et d) un groupe contrôle. Des questionnaires de qualité de vie (EuroQol-5D), d'anxiété (GAD-7), de dépression (PHQ-9) et de fonctionnement cognitif (PDQ-5 et CFQ) sont utilisés.

Enfin, une étude tunisienne, dont les résultats ont été publiés en 2022 (PACTR202102867544936), incluant 290 patients, a mis en évidence que le sulodexide, mélange hautement purifié de glycosaminoglycane composé d'héparine de bas poids moléculaire et de sulfate de dermatane, protecteur endothélial chez les sujets atteints de pathologies périphériques artérielles et veineuses, permettrait une diminution des troubles neurocognitifs chez les patients atteints de post-Covid. Au moment de l'inclusion, 13,2% des patients présentaient des troubles cognitifs (étant définis par un MMSE < 24). À la fin de l'étude, dans le bras traité par sulodexide, seuls 2,8% présentaient des troubles cognitifs (correspondant à 78,9% de rémission). En revanche, dans le groupe contrôle, le taux de rémissions était de 53,8% mais la différence n'était pas statistiquement significative (p = 0,08).¹⁶

Traitements psychopharmacologiques

La vortioxétine, un antidépresseur et anxiolytique agissant comme un modulateur et un stimulateur de la sérotonine (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B} et antagoniste des récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT_{3A} et 5-HT₇) est en cours d'évaluation dans une étude canadienne (NCT05047952). Le traitement est administré sur une période de 8 semaines et les déficits cognitifs et les symptômes anxiodépresseurs en sont la cible thérapeutique principale.

L'étude suisse FamC (NCT05274477) menée à Bâle, évalue l'efficacité de la fampridine, un inhibiteur des canaux potassiques (approuvé en Suisse pour le traitement des troubles de la marche chez les patients atteints d'une sclérose en plaques), sur la mémoire de travail de patients atteints de post-Covid et ayant une plainte cognitive.

Une étude italienne, avec un petit échantillon (n = 60), dont les résultats sont parus en septembre 2021, a évalué l'efficacité de plusieurs ISRS (sertraline, citalopram, paroxétine, fluvoxamine et fluoxétine) sur la dépression et a mis en évidence que 92% des patients ayant reçu l'un de ces cinq traitements avaient des scores HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) diminués (HDRS à l'inclusion = 23,37 \pm 3,94; HDRS post-traitement = 6,71 \pm 4,41; F = 618,90; p < 0,001) par rapport aux personnes n'ayant pas reçu de traitement et ce, indépendamment du sexe, des antécédents psychiatriques et du type d'ISRS.¹⁷

Suppléments nutritionnels

Certaines études proposent des suppléments nutritionnels chez des patients atteints de post-Covid. Un premier essai, américain, monocentrique, vise à évaluer l'efficacité du

Niagen (chlorure de nicotinamide-riboside) (NCT04809974), un précurseur du coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) déjà à l'étude dans la prise en charge de la surcharge pondérale.¹⁸ Des tests psychométriques à 12 et 22 semaines, ainsi que sur les échelles de dépression et d'anxiété de Beck sont effectués.

Une autre approche à l'étude est une préparation adaptogène (c'est-à-dire supposée augmenter la capacité du corps à s'adapter aux différents stress), appelée ADAPT-232 (NCT04795557) et produite à base d'extraits de différentes plantes. Déjà à l'étude dans d'autres infections virales,¹⁹ l'efficacité de cette préparation est évaluée par un test attentionnel (d2), des autoquestionnaires psychiatriques (HAD et échelle d'anxiété d'Hamilton) et selon l'évaluation de la sévérité et de la durée du post-Covid, à 14 et 21 jours suivant la randomisation. Bien qu'officiellement terminée, aucun résultat n'est disponible à ce jour.

Faisant suite à une première analyse évaluant les effets sur la fatigue de l'énol-oxaloacétate anhydre (AEO), un métabolite de différents processus biochimiques (NCT04592354) est évalué sur un petit échantillon de 43 patients.²⁰ Une deuxième analyse comprenant le BDI est annoncée.

Afin de restaurer l'altération présumée du microbiote intestinal chez les patients atteints de post-Covid, une étude en cours évalue la prise d'une formule supposée moduler le microbiote intestinal, et appelée SIMO1 (NCT04950803), sur un échantillon de 280 participants. La survenue de différentes comorbidités, notamment neurologiques et psychiatriques à 6 et 24 mois, est évaluée.

Dans le même registre, une étude québécoise s'intéresse à l'effet sur la GAD-7 d'un traitement à base de probiotiques (NCT05080244), à 30 et 90 semaines de leur inclusion.

Un essai randomisé américain compare, quant à lui, la prise d'un mélange d'antioxydants (glutathion réduit et N-acétylcystéine) et coenzyme (acide alpha-lipoïque) à l'aide du formulaire de qualité de vie SF-36, qui comprend plusieurs items de santé psychique et la qualité de vie (NCT05371288).

Afin de pallier la dysfonction mitochondriale présumée en cause dans la physiopathologie du post-Covid, une équipe danoise a inclus 121 patients dans une étude comparant les effets du coenzyme Q10 (CoQ10, qui joue un rôle clé dans la respiration aérobie et le transport mitochondrial, CT04960215) sur différents points d'une échelle auto-évaluative développée à cet effet et d'une échelle globale (EuroQol-5D) à 6,10,16, et 20 semaines. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence, bien que les 2 groupes aient montré une évolution positive depuis leur inclusion et une tendance à une amélioration des symptômes neurologiques avec la prise du CoQ10.²¹

Une étude australienne évalue l'efficacité du MediCabilis à 5% (NCT04997395), un type de cannabidiol (CBD), agent non psychoactif du cannabis, dans une étude avec un petit échantillon (n = 12) pendant une durée de 21 semaines sur divers symptômes du post-Covid, incluant l'anxiété, la dépression, la qualité du sommeil et la cognition.

Dans une dernière étude, argentine, les effets d'extraits d'œufs et d'enveloppe d'oursins (comprenant de l'échinochrome A, NCT05531019) sont évalués à 30, 60 et 90 jours à l'aide de l'inventaire d'anxiété de Beck, de l'échelle BREF, d'un test de l'horloge et d'un bilan neuropsychologique relativement complet. Celui-ci comporte une évaluation des fonctions exécutives (Trail Making Test et test de Stroop), de l'empan verbal, des fonctions langagières (fluences littérale et sémantique, dénomination, compréhension verbale), des fonctions mnésiques (15 mots de Rey) et attentionnelles (test de King-Devick) ainsi qu'une échelle globale (ACE-R, Addenbrooke's Cognitive Examination Revised).

Autres approches

Le Zofin (NCT05228899), produit dérivé du liquide amniotique humain, est en cours d'étude aux États-Unis, afin d'évaluer ses potentielles capacités de suppresseur de l'activation cytokinique. Parmi les critères de jugement secondaires, l'efficacité de ce traitement sur les symptômes dépressifs est évaluée au moyen de l'échelle de dépression de Beck et d'un questionnaire de fatigue mentale.

La somatropine (NCT03554265), hormone de croissance, est en cours d'évaluation dans une étude américaine chez des patients avec antécédent de lésions cérébrales traumatiques (mTBI) qui reçoivent ce traitement pour une période de 6 mois et chez ceux présentant une symptomatologie de post-Covid (PASC), qui le reçoivent eux, pour une période de 9 mois. Entre autres, des tests cognitifs incluant le MoCA sont effectués à 6 mois d'intervalle. Notons également que dans cette même étude, une analyse du microbiote intestinal sera effectuée.

Une étude italienne, de petite taille (n = 34), PL-PC19 (NCT05311852), a évalué sur une période de 8 semaines, l'efficacité du complément alimentaire PEA-LUT sur le fonctionnement frontal et la transmission GABAergique (NCT05311852). En outre, un test MoCA et une BREF (Batterie Rapide d'Efficiences Frontales) sont effectués chez les patients inclus, à l'inclusion et après 8 semaines de traitement.

Enfin, une étude suédoise évalue l'efficacité du recours à l'oxygénothérapie hyperbare (NCT04842448) sur certains symptômes neuropsychiatriques en utilisant notamment l'autoquestionnaire EuroQol-5D. Mentionnons qu'une étude rétrospective, parue en novembre 2021, dont la taille d'échantillon est petite (n = 10), a démontré que cette thérapie, effectuée 1 x/jour (sessions de 1 heure 45 à 2,4 atmosphères) et pendant 10 jours, avait permis une amélioration statistiquement significative sur la cognition globale (p = 0,0137; d ≈ -1,07) et diverses fonctions cognitives, incluant les fonctions exécutives (p = 0,0039; d = -1,06), l'attention (p = 0,0020; d = -1,2), la vitesse de traitement de l'information (p = 0,0059; d = -1,25) et les fonctions verbales (p = 0,0098; d = -0,92).²² Une autre étude, prospective, sur un échantillon plus significatif (n = 73) avait, quant à elle, démontré un effet sur les fonctions exécutives et attentionnelles (d = 0,477; p = 0,04 et d = 0,463; p = 0,05 respectivement), mesurées à l'aide d'une batterie informatique standardisée (Mindstreams computerized cognitive testing).²³

DISCUSSION ET CONCLUSION

Si les très nombreuses cibles des essais pharmacologiques permettent de questionner les différentes hypothèses physiopathologiques sur plusieurs points (par exemple, l'anakinra, le tocilizumab, les IVIg, la méthylprednisolone ou les plasmaphères en termes d'immunomodulation) et d'aider ainsi à la compréhension de cette pathologie fréquente et bien établie, les critères de jugement différents, l'utilisation de nombreux questionnaires auto-évaluatifs et les échantillons parfois disparates (tant en termes de tailles que de démographies) représentent une limitation majeure à leur évaluation et comparaison. De plus, les hypothèses avancées et les stratégies proposées étant souvent innovantes, ces essais semblent plutôt représenter la phase initiale de la pharmacothérapie du post-Covid. Toutefois, ceci pourrait permettre d'étendre le champ d'application de ces interventions à d'autres pathologies postinfectieuses, comme le syndrome de fatigue chronique.²

En outre, l'émulation de ces nombreuses approches laisse entrevoir des espoirs aux patients atteints du syndrome post-Covid. Ces différents essais, s'ils s'avèrent efficaces, pourraient venir compléter les différentes prises en charge non pharmacologiques déjà en place et renforcer ainsi le caractère interdisciplinaire de cette approche.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Une revue de la littérature scientifique a été réalisée afin d'identifier les essais pharmacologiques en cours concernant les complications neuropsychiatriques du post-Covid. Une recherche bibliographique des essais cliniques publiés a été menée sur Pubmed en combinant les mots MeSH «long COVID» ou «post-COVID syndrome» ou «post-acute sequelae of SARS-CoV-2» ou «PASC» ou «persistant COVID» ou «post COVID» ou «enduring COVID-19» ou «long-haul COVID» ou «long-tail COVID» ainsi qu'une recherche des essais thérapeutiques en cours sur le site américain «clinicaltrials.gov», le registre européen European Union Clinical Trials Register, et la plateforme WHO International Clinical Trials Registry Platform.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Des essais cliniques sont en cours pour mieux comprendre la maladie et offrir de potentiels traitements aux patients atteints de post-Covid.
- Cet article montre le besoin de rester à la pointe des essais cliniques en cours, notamment dans une maladie sans traitement pharmacologique connu à l'heure actuelle.
- Ces essais pharmacologiques sont basés sur les différentes hypothèses physiopathologiques émises sur le post-Covid et vont permettre de les tester.
- D'autres essais sont attendus afin de confirmer les résultats préliminaires.

1 *Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102-7.

2 **Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jan 13;1-14.

3 *Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):747-58.

4 *Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021 Sep 28;18(9):e1003773.

5 *Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021 May 1;8(5):416-27.

6 Hôpitaux universitaires de Genève, RAFAEL plateforme post-COVID. RAFAEL, la plateforme d'information Post-COVID [En ligne]. (Cité le 9 février 2023). Disponible sur: www.rafael-postcovid.ch/rafael-la-plateforme-dinformation-post-covid

7 *Salmon Céron D, Davido B, Tubiana R, et al. Les formes prolongées de la

COVID-19 ou COVID long: formes cliniques et prise en charge. *Med Mal Infect*. 2022 Jan 1;1(1):24-33.

8 **Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):129.

9 **Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*. 2021 Dec 31;144(12):3576-88.

10 **Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):267-9.

11 Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022 Jul 7;185(14):2452-68.e16.

12 Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol* [En ligne]. 2021 Jun 23;12. (Cité le 1^{er} février 2023).

Disponible sur: www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.698169

13 Hartung HP, Derfuss T, Cree BA, et al. Efficacy and safety of temelimab in multiple sclerosis: Results of a randomized phase 2b and extension study. *Mult Scler*. 2022 Mar;28(3):429-40.

14 Charvet B, Brunel J, Pierquin J, et al. SARS-CoV-2 induces human endogenous

retrovirus type W envelope protein expression in blood lymphocytes and in tissues of COVID-19 patients [En ligne]. *New York: medRxiv*, 2022. DOI: 10.1101/2022.01.18.21266111. (Cité le 9 février 2023). Disponible sur: www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.18.21266111v2

15 Benedetti F, Mazza M, Cavalli G, et al. Can Cytokine Blocking Prevent Depression in COVID-19 Survivors? *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021 Mar 1;16(1):1-3.

16 Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med* [En ligne]. 2022 May 12;9. (Cité le 2 décembre 2022). Disponible sur: www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.866113

17 Mazza MG, Zanardi R, Palladini M, Rovere-Querini P, Benedetti F. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Jan;54:1-6.

18 Conze D, Brenner C, Kruger CL. Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Sci Rep*. 2019

Jul 5;9(1):9772.

19 Panossian A, Brendler T. The Role of Adaptogens in Prophylaxis and Treatment of Viral Respiratory Infections. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Sep 8;13(9):236.

20 Cash A, Kaufman DL. Oxaloacetate Treatment For Mental And Physical Fatigue In Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Long-COVID fatigue patients: a non-randomized controlled clinical trial. *J Transl Med*. 2022 Jun 28;20(1):295.

21 Hansen KS, Mogensen TH, Agergaard J, et al. High-dose coenzyme Q10 therapy versus placebo in patients with post COVID-19 condition: a randomized, phase 2, crossover trial. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Jan;24:100539.

22 Robbins T, Gonevski M, Clark C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clin Med*. 2021 Nov;21(6):e629-32.

23 Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022 Jul 12;12(1):11252.

24 Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022 Jul 12;12(1):11252.

* à lire

** à lire absolument

ANNEXE Caractéristiques principales des études pharmacologiques évaluant les traitements sur les symptômes neuropsychiatriques du post-Covid

BDI: Beck Depression Inventory; BREF: Batterie rapide d'efficacité frontale; CFCQ: Cognitive Failure Questionnaire; C19-YRS: The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale; EQ: endothelial quality index; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5; GAD-7: generalized anxiety disorder-7 items; HAD: Hospital and Anxiety Depression scale; HB-adMSCs: Hope Biosciences allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells; HDRS: Hamilton Rating Scale for Depression; HUI-3: Health Utilities Index-3 items; IES-R: Impact of Events Scale-Revised; iPCQ: Cost-effectiveness of integrated care pathway; MEF-30: questionnaire de dépistage de symptômes neurocognitifs à 30 items; MMSE: Mini Mental Status Examination; MoCA Montreal Cognitive Assessment; PCFS: Sheehan Disability Scale, Post-Covid Functional Scale; PCL-2: PTSD CheckList-2 items; PDQ-5: Perceived Deficit Questionnaire-5 items; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 items; POMS: Profile of Mood States; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; PSQIB: Pittsburgh Sleep Quality Index at Baseline; QIDS-SR: Quick inventory of Depressive Symptomatology; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-7: score de qualité de vie-7 items; SF-12: score de qualité de vie-12 items; SF-36: score de qualité de vie-36 items; SHAPS: Snaith Hamilton Depression Rating Scale; VAS: échelle visuelle analogique; WHO-5: World Health Organization Wellbeing Scale, 5-item; ZSDS: Zung Self-Rating Depression Scale; 6MWT:6 minutes Walk Test.

Études	Populations	Interventions	Comparaisons	Critère(s) de jugement primaire(s)	Critère(s) de jugement secondaire(s) important(s)	État décembre 2022	Numéro d'identification et référence (si disponibles)
Traitements immunomodulateurs							
Témélimab	200 participants Suisse Phase II	Témélimab (1 x/mois pendant 6 mois)	Placebo	Token Motor Test, PROMIS Fatigue SF-7	Cognitive function verbal memory test, digit sequencing test, verbal semantic and letter fluency, Tower of London, BAC tests, SDMT, Perceived Deficits, GAD 7, PHQ-9, EQ-5D-5L	En cours	NCT05497089
Plasmaphérèse	50 participants Barcelone, Espagne Phase II	Plasmaphérèses (6 séances)	Placebo	Effets secondaires, PCFS et FSS	NEUScreen fluency test, MEF-30, HAD	En cours	NCT05445674
Immunotherapy for Neurological Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2	60 participants Maryland, États-Unis Phase II	IVig (5 j) Méthyprednisolone (5 j)	Placebo	HUI-3	C19-YRS, MoCA et évaluation neuropsychologique brève, PROMIS	En cours	NCT05350774
HBPCOV020	80 participants Sugar Land, États-Unis Phase II	Allogeneic HB-adMSCs	Placebo	VAS: fatigue, brouillard cérébral, céphalées, troubles du sommeil, anosmie, agueusie, effets secondaires	PHQ-9, questionnaire qualité de vie	En cours	NCT05126563
Allogeneic marrow stem cells infusion	32 participants Houston, États-Unis Phase II	Allogeneic marrow stromal cells (MSCs)	Placebo	QIDS-SR, PROMIS (Health related quality of life and scales measuring fatigue, pain, anger, anxiety)	ND	En cours	NCT05346120
ExoFlo™	60 participants Austin, États-Unis Phases I/II	Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles	Placebo	6MWT, effets secondaires	EQ-5D	En cours	NCT05116761
SOLIDARITY Plus	400 participants Helsinki, Finlande Phase IV	Imatinib (14 j) Infiximab (1 dose)	Pas de traitement (open label)	EQ-5D-5L, symptômes du Covid long	ND	En cours	NCT05220280
Ruonest	40 participants Colorado, États-Unis Phase IV	Ruonest (conestat alpha)	Placebo	MoCA, BRIEF-A, RBANS, MIDAS, HIT, status neurologique, BDI	ND	En cours	NCT04705831
Blocage cytokinique	84 participants Milan, Italie Étude observationnelle	Anakinra et/ou tocilizumab	Pas de traitement (open label)	-	ZSDS, IES-R	Terminée	(15)
Traitements vasoactifs, anti-inflammatoires, antiviraux							
CADOVID	74 participants Genève, Suisse Phase II	Dobésilate de calcium (Doxium) 7 j dans la phase aiguë	Placebo	Réduction de la charge virale de SARS-CoV-2 entre J0 et J4, par PCR	Symptômes du Covid long, SF-12	En cours	NCT05305508
SOLIDARITY	202 participants Helsinki, Finlande Phase IV	Remdésivir 10 j	Pas de traitement (open label)	EQ-5D-5L, symptômes du Covid long	ND	En cours	NCT04978259

ANNEXE Caractéristiques principales des études pharmacologiques évaluant les traitements sur les symptômes neuropsychiatriques du post-Covid (suite)

BDI: Beck Depression Inventory; BREF: Batterie rapide d'efficacité frontale; CFQ: Cognitive Failure Questionnaire; C19-YRS: The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale; EQ: endothelial quality index; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5; GAD-7: generalized anxiety disorder-7 items; HAD: Hospital and Anxiety Depression scale; HB-adMSCs: Hope Biosciences allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells; HDRS: Hamilton Rating Scale for Depression; HU-3: Health Utilities Index-3 items; IES-R: Impact of Events Scale-Revised; iPCQ: Cost-effectiveness of integrated care pathway; MEF-30; MMSE: Mini Mental Status Examination; MoCA Montreal Cognitive Assessment; PCFS: Sheehan Disability Scale, Post-Covid Functional Scale; PCL-2: PTSD Checklist-2 items; PDQ-5: Perceived Deficit Questionnaire-5 items; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 items; POMS: Profile of Mood States; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; PSQIB: Pittsburgh Sleep Quality Index at Baseline; QIDS-SR: Quick inventory of Depressive Symptomatology; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-7: score de qualité de vie-12 items; SF-36: score de qualité de vie-36 items; SHAPS: Snath Hamilton Pleasure Rating Scale; VAS: échelle visuelle analogique; WHO-5: World Health Organization Wellbeing Scale, 5-item; ZSDS: Zung Self-Rating Depression Scale; 6MWT: 6 minutes Walk Test

Traitements vasoactifs, anti-inflammatoires, antiviraux (suite)

RECLAIM	1000 participants Toronto, Canada, Phases II/III	Ibudilast (20 mg/j) pentoxifylline (400 mg 3 x/j)	Placebo	SF-36	Symptômes du Covid long, TestMyBrain (cognitive testing), PCL-5, GAD-7, PHQ-9, Mental Health Composite Score of the SF-36	En cours	NCT05513560
HEAL-COVID	2631 participants Cambridge, Angleterre Phase III	Apixaban (2,5 mg/j sur 14 j) Atorvastatine (40 mg/j sur 12 mois)	Placebo	Survie à 12 mois après hospitalisation	PHQ-2, GAD-2, PCL-2, EQ-5D	En cours	NCT04801940
STRONGER	400 participants Sydney, Australie Phase III	Atorvastatine (40 mg/j sur 18 mois)	Placebo	SDMT	IRM	En cours	NCT04904536
STIMULATE-ICP	4500 participants Londres, Angleterre Phase III	1. Loratadine + famotidine 2. Colchicine 3. Rivaroxaban 4. No-drug (usual care): as per usual standard of care	Usual care	Fatigue Assessment Scale (FAS) à 12 semaines	EQ-5D-5L, GAD-7, PDQ5, SF12, iPCQ, CFQ	En cours	ISRCTN10665760
TUN-EndCOV Study	290 participants Tunis, multiculturelle	Sulodexide	Traitement non médicamenteux	Dysfonction endothéliale à 21 jours de suivi, EQI	MMSE	Terminé	PACTR202102 8675-44936 (16)

Traitement psychopharmacologique

Vortioxétine	200 participants, Ontario, Canada	Vortioxétine	Placebo	Empan verbal inversé à J0 et 8 semaines	SHAPS, PHQ-9, GAD-7, WHO-5, EQ-5D-5L, Sheehan Disability Scale, PCFS	En cours	NCT05047952
FamC	44 participants, Bâle, Suisse	Fampridine	Placebo	Empan verbal inversé	Empan verbal, Red Button Task, Symbol Digit Modalities Test, SDM, Verbal episodic memory performance, Lexical ability, Bochner Matrizintest (BOMAT – standard), Subjective cognitive impairment	En cours	NCT05274477
ISRS	60 participants Milan, Italie	1. Sertraline 2. Citalopram 3. Paroxétine 4. Fluvoxamine 5. Fluoxétine	Aucune	-	HDRS	Terminée (17)	

Suppléments nutritionnels

Niagen	100 participants, Massachusetts, États-Unis Phase IV	Niagen 2 g	Placebo	Évaluation neuropsychologique	BDI, BAI	En cours	NCT04809974
Adaptogènes	100 participants Tbilisi, Géorgie Phases II et III	ADAPT232	Placebo	Durée et sévérité Covid long, rémission symptômes, absentéisme	HAD, échelle d'anxiété d'Hamilton	Terminée	NCT04795557

ANNEXE **Caractéristiques principales des études pharmacologiques évaluant les traitements sur les symptômes neuropsychiatriques du post-Covid (suite)**

BDI: Beck Depression Inventory; BREF: Batterie rapide de déficience frontale; CFQ: Cognitive Failure Questionnaire; C19-YRS: The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale; EQ: endothelial quality index; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5; GAD-7: generalized anxiety disorder-7 items; HAD: Hospital and Anxiety Depression scale; HB-adMSCs: Hope Biosciences allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells; HDRS: Hamilton Rating Scale for Depression; HUI-3: Health Utilities Index-3 items; IES-R: Impact of Events Scale-Revised; iPCQ: Cost-effectiveness of integrated care pathway; MEF-30; MMSE: Mini Mental Status Examination; MoCA Montreal Cognitive Assessment; PCFS: Sheehan Disability Scale, Post-Covid Functional Scale; PCL-2: PTSD Checklist-2 items; PDQ-5: Perceived Deficit Questionnaire-5 items; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 items; POMS: Profile of Mood States; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; PSQIB: Pittsburgh Sleep Quality Index at Baseline; QIDS-SR: Quick inventory of Depressive Symptomatology; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-7: score de qualité de vie-7 items; SF-12: score de qualité de vie-12 items; SF-36: score de qualité de vie-36 items; SHAPS: Snaitch Hamilton Pleasure Rating Scale; WHO-5: World Health Organization Wellbeing Scale, 5-item; ZSDS: Zung Self-Rating Depression Scale; 6MWT: 6 minutes Walk Test

Suppléments nutritionnels (suite)

				Placebo	Questionnaire de fatigue	BDI	Terminée	NCT04592354 (20)
AEO	40 participants Colorado, États-Unis	Anhydrous Enol-oxalobactate 500 mg	Placebo	Questionnaire de fatigue	BDI	Terminée	NCT04592354 (20)	
N-acétylcystéine (NAC), glutathion réduit (GSH) et acide alpha-lipoïque (ALA)	50 participants Californie, États-Unis Phase I	NAC, GSH et ALA	Supplément vitaminiq ue et magnésium	Symptômes Covid long, rémission symptômes, SF-36	ND	En cours	NCT05371288	
QVID	121 participants Aarhus, Danemark Phase II	Coenzyme Q10	Placebo	EQ-5D-5L, symptômes du Covid long	ND	Terminée	NCT04960215 (21)	
Extrait d'œufs d'oursins et échinochrome A	60 participants Buenos Aires, Argentine	Extrait d'œufs d'oursins et échinochrome A	Placebo	BREF, test de l'horloge, évaluation neuropsychologique	ND	En cours	NCT05531019	
Microbiome oral	280 participants Hong Kong	SIM01	Placebo	Survenue de comorbidités neurologiques et psychiatriques (entre autres)	ND	En cours	NCT04950803	
PROVID-LD	618 participants Québec, Canada	Probiotiques	Placebo	Persistence Covid long	GAD-7	En pause	NCT05080244	
Cannabidiol (CBD)	12 participants Double Bay, Australie Phase II	Cannabidiol	Pas de traitement (open label)	Effets indésirables	C19-YRS, GAD-7, PHQ-9	Terminée	NCT04997395	

Autres approches

Zofin	30 participants États-Unis, multicentrique Phases I/II	Zofin (amniotic fluid) J0, J4, J8	Placebo	Événements indésirables	Symptômes du Covid long, BDI, questionnaire de fatigue mentale	En cours	NCT05228899	
Somatropine	83 participants avec antécédent de traumatisme crânien ou Covid long Gavelston, États-Unis	Somatropine (hormone de croissance) M0, M1 à 0,4 mg/j, M1 à 0,6 mg/j	Open label	Masse corporelle maigre mesurée par absorptiométrie X-Ra à double énergie Masse grasse mesurée par absorption X-Ra à double énergie	MoCA, POMS, PSQIB, BDI	En cours	NCT03554265	
PL-PC19	34 participants Vipiteno, Italie	PEA-LUT (palmitoylethanolamide co-ultramicroflavonid luteolin, 2 x/j pendant 8 semaines)	Placebo	Test d'amplitude de l'inhibition intra-corticale à long intervalle	MoCA, BREF	Terminé	NCT05311852	
Oxygène hyperbare	80 participants Stockholm, Suède Phase II	HBO, 240 kPa, 90 min, max. 10 séances	Air 134 – 120 kPa, 90 min, max. 10 séances	SF-36	EQ-5D, sommeil réparateur	En cours	NCT04842448	