

Folia Pharmacotherapeutica mai 2023

## Symptômes persistants après une infection COVID : existe-t-il des options thérapeutiques ?

Ces dernières années, le traitement de l'infection aiguë par le COVID-19 a fait l'objet de toutes les attentions. Très vite, il est apparu qu'un important groupe de patients avait des symptômes persistants après une phase aiguë de l'infection. Ce tableau clinique est connu sous le nom de COVID long (parfois aussi appelé syndrome COVID chronique ou syndrome post-COVID-19). Divers médicaments sont à l'étude pour la prévention ou le traitement du COVID long. Nous assistons également à la publication d'études examinant l'effet préventif de la vaccination contre le COVID-19 sur la survenue d'un COVID long et l'effet de la vaccination chez des personnes qui souffrent déjà du COVID long. À ce jour, il n'existe pas d'approche médicale ayant une efficacité prouvée dans le traitement ou la prévention du COVID long.

### Qu'est-ce que le COVID long et quelle est sa fréquence ?

Selon la définition du NICE (National Institute for Health and Care Excellence), le COVID long (ou syndrome COVID chronique ou syndrome post-COVID-19) se caractérise par un ou plusieurs symptômes qui se développent pendant ou jusqu'à 3 mois après une infection aiguë par le COVID-19, qui persistent pendant au moins 3 mois et qui ne peuvent s'expliquer par une autre affection<sup>1</sup>.

La prévalence du COVID long est difficile à déterminer dans les études, compte tenu de l'utilisation de différentes définitions et de l'absence de critères généralement acceptés pour le diagnostic. Il est dès lors compliqué de faire la distinction avec d'autres syndromes post-viraux ou d'autres affections aux symptômes similaires. En outre ces études sont de nature observationnelle et la majorité n'ont pas de groupe témoin.

Une étude belge (COVIMPACT de Sciensano) évalue également la prévalence et l'impact du COVID long dans la population générale. D'après les définitions du COVID long appliquées par Sciensano, 47 % des participants (n = 2 092) font encore état d'au moins un symptôme lié à leur infection après 3 mois, et 32 % en font encore état après 6 mois. 33 % des participants atteints d'un COVID long déclaraient ne pas encore être totalement rétablis de l'infection après 3 mois, ce chiffre s'élevant encore à 26 % après 6 mois. Il n'est toutefois pas possible d'établir une relation causale entre une infection COVID-19 et le COVID long en raison de la conception observationnelle de l'étude. (Sciensano, Résultats du suivi à 3 et 6 mois après l'infection, juin 2022). Cette étude évalue des patients infectés par COVID-19 entre le 30/04/2021 et le 22/01/2021. Elle ne concerne donc pas les infections par les variants actuels<sup>2</sup>.

Le guide de pratique clinique du NICE (mis à jour en novembre 2022) mentionne des études concluant à des chiffres de prévalence similaires à ceux de cette étude belge. Il est important de noter que toutes ces études présentent un risque élevé de biais et concernent presque toujours des infections par des variants non actuels<sup>1</sup>.

### Prévention du COVID long

Il existe différentes hypothèses sur le traitement du COVID long, dont l'une selon laquelle un traitement de la phase aiguë du COVID-19 pourrait prévenir le COVID long. L'hypothèse est qu'un traitement administré pendant la phase aiguë de l'infection COVID-19 réduit le risque de persistance virale et/ou d'inflammation persistante et, de ce fait, le risque de COVID long. Les recherches dans le domaine ciblent entre autres des **antiviraux** (e.a. nirmatrelvir+ritonavir). Dans une étude observationnelle récente, le nirmatrelvir (en association avec le ritonavir) a réduit le risque de COVID long lorsqu'il était administré dans les 5 jours après un test SARS-CoV-2 positif. L'incidence après 180 jours était de 12,99 % (IC à 95% de 12,52 à 13,49) dans le groupe nirmatrelvir et de 17,51% (IC à 95% de 17,08 à 17,94) dans le groupe

témoin<sup>3</sup>.

Faute de publications d'autres études cliniques bien conçues, aucune preuve convaincante n'étaye actuellement cette hypothèse<sup>4</sup>.

Les études examinant l'effet préventif d'une **vaccination contre le COVID-19** sur la survenue d'un COVID long donnent des résultats contradictoires. Quelques études observationnelles montrent un risque moindre de COVID long chez les patients vaccinés que chez les patients non vaccinés. Mais l'effet varie très fortement d'une étude à l'autre et la nature observationnelle de ces études (et le risque inhérent de biais et de facteurs de confusion non corrigés) empêche de tirer la moindre conclusion quant aux liens de causalité. La plupart des études ont été menées avant l'apparition du variant Omicron (cf. plus d'infos)<sup>4-6</sup>.



Résultats de la synthèse méthodique de Byambasuren et al.<sup>4</sup>, qui étudiait l'effet **préventif** et thérapeutique de la vaccination sur le COVID long :

Douze études observationnelles ont fait état de l'effet préventif de la vaccination sur la survenue du COVID long et ont signalé un odds ratio pour le développement d'un COVID long entre 0,22 et 1,03 (1 dose de vaccin) ; entre 0,25 et 1 (2 doses) ; de 0,16 (3 doses) ; et entre 0,48 et 1,01 (toutes doses confondues). Il n'a pas été possible de réaliser une méta-analyse en raison de l'hétérogénéité des études. Le risque de biais et de facteurs de confusion était élevé.

## Traitement du COVID long

Il n'existe à ce jour aucun traitement médicamenteux, plus qu'un traitement symptomatique, pour le COVID long.

Le plus souvent, le COVID long fait l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire impliquant différents prestataires de soins : kinésithérapeute, ergothérapeute, diététicien(ne), logopède et/ou psychologue. Pour l'heure, ce conseil de prise en charge pluridisciplinaire repose presque exclusivement sur des avis d'experts.

En Belgique, le médecin généraliste peut démarrer un trajet de soins « post-COVID-19 » et établir un plan de traitement en concertation avec les autres prestataires de soins et avec le patient sur la base de la symptomatologie (+ plus d'infos) : pour tout complément d'information, voir le site web de l'INAMI.



Quels sont les symptômes fréquents chez les patients atteints de COVID long et pour lesquelles l'association avec cette infection fait l'objet d'une étude ?

- Fatigue ou épuisement
- Maux de tête
- Problèmes de mémoire ou de concentration
- Myalgies
- Dyspnée
- Perte d'odorat
- Troubles du sommeil
- Arthralgies
- Perte de goût

## Médicaments en cours d'étude

Pour un certain nombre de médicaments (dont des **corticostéroïdes**, des **antihistaminiques** et la **naltrexone**) des études suggèrent un résultat positif dans le traitement du COVID long. Cependant, les études en question sont de conception observationnelle, de trop petite échelle et/ou sans groupe témoin. Des recherches complémentaires sont donc nécessaires pour pouvoir se prononcer sur l'effet de ces médicaments<sup>4</sup>.

L'effet d'une **vaccination contre le COVID-19** sur des patients atteints de COVID long a également fait l'objet d'études publiées<sup>4-6</sup>. Mais toutes étaient de conception observationnelle et toutes ont été menées avant l'apparition du variant Omicron. Certaines études, mais pas toutes, suggèrent un avantage (de taille très variable : cf. plus d'infos) de la vaccination sur l'évolution du COVID long, mais le risque de biais est grand et il y a eu peu de correction pour les éventuels facteurs de confusion.

Le guide de pratique clinique du NICE (mis à jour en novembre 2022) considère que les données probantes concernant l'innocuité et l'efficacité d'une vaccination contre le COVID-19 dans le traitement du COVID long sont insuffisantes. Faute de preuves d'efficacité, le NICE n'émet pas de recommandation positive, concernant la vaccination anti-COVID-19 chez les personnes qui présentent des effets à long terme après une infection aiguë par le COVID-19<sup>1</sup>.



Résultats de la synthèse méthodique de Byambasuren et al.<sup>4</sup>, qui étudiait l'effet préventif et **thérapeutique** de la vaccination sur le COVID long : Cinq études observationnelles ont fait état de l'effet de la vaccination après une infection aiguë et ont signalé un odds ratio très variable, se situant entre 0,38 et 0,91. Il n'a pas été possible de réaliser une méta-analyse en raison de l'hétérogénéité des études. Le risque de biais et de facteurs de confusion était élevé.

## Conclusion du CBIP

Le COVID long est un syndrome caractérisé par la persistance de symptômes jusqu'à 3 mois après une infection aiguë par le COVID-19. Des études sont actuellement en cours sur le traitement tant préventif que curatif du COVID long, jusqu'à présent sans effet démontré. Des études cliniques solides sont nécessaires pour déterminer l'effet et la place des stratégies de prévention et des traitements proposés.

## Sources générales

1 NICE COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. November 2022.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>

2 Sciensano. COVIMPACT - Long COVID en de fysieke, mentale en sociale gevolgen. WebsiteSciensano en website

<https://www.health.belgium.be/nl>

3 Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition [published online ahead of print, 2023 Mar 23]. *JAMA Intern Med.* 2023;e230743. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0743

4 Nederlandse "Instituut Verantwoord Medicijngebruik" (IVM): Coronanieuws 3 februari (journaal en PDF) en Coronanieuws 3 maart 23 (journaal en PDF)

5 Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000385. Published 2023 Feb 1. doi:10.1136/bmjmed-2022-000385

6 Francis Edwards, Fergus W. Hamilton. Editorial. Impact of covid-19 vaccination on long covid. Some beneficial effects are likely but estimating the size of the effect currently remains a challenge. *BMJ Med.* 2023;2:e000470. Published 2023 Feb 28.

doi:10.1136/bmjmed-2022-000470

## **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.