**COVID LONG**

 **Dr Gérard GUILLAUME - Bon Sens CSI**

**Se définit** par la présence de symptômes au-delà de 3 mois après l'épisode aigu.

**30% des personnes infectées par le SARS-CoV-2** souffrent d'[une affection post-Covid, également appelée Covid long](https://www.medisite.fr/coronavirus-covid-long-des-problemes-graves-20-mois-plus-tard.5709431.806703.html), soit 4% de la population

**Concerne 2 060 000 personnes en France** (Santé publique France, étude menée entre septembre et novembre 2022

Soit 10% des covid jusqu’à 30% des patients ayant été infectés

7% des adultes Us selon le CDC (480, sept 23) soit plus de 18 millions de sujets

Plus fréquent à l’issue d’une forme sévère de la Covid-19 mais pas obligatoire.

[https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325.](https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325)

**SYMPTÔMES habituels**

Fatigue physique et intellectuelle parfois écrasante, (5 -37%)

Troubles du sommeil, pertes de mémoire, difficultés de concentration, brouillard mental …*(Les patients parlent de brouillard cérébral)* (17-31%), dépression (4,2%,)

Difficultés respiratoires, essoufflement, toux persistante, dyspnée (6-21%), oppression thoracique (2,5-6%)

Fatigue cardio-vasculaire, risques de micro-thromboses, l’infection au Covid-19 augmente le risque de maladie cardiovasculaire de 55% dans l’année suivant l’infection (Nature Medicine 7.2.22)

Problèmes digestifs : bouche sèche, régurgitations, dyspepsie, constipation…

Troubles de l’odorat, du goût (5-25%)

Problèmes cutanés : brûlures, prurit, urticaire…

Troubles oculaires : yeux rouges, larmoyants, baisse acuité visuelle…

Douleurs musculosquelettiques, arthralgies… (9-11%), myalgies -3-8%)

Incapacité à rester debout trop longtemps

Plus de 200 symptômes sont relevés

Une infection sévère par le SARS-CoV-2 présente un**risque significativement plus élevé de cancers du rein, du côlon, des poumons ou hématologiques,** notamment chez les femmes de moins de 60 ans (Epi-Phare, Scientific Reports 30.5.23)

**Il y a « des preuves concrètes que différents organes subissent des changements » après une hospitalisation liée au Covid**

**Près d’1/3 des IRM réalisées chez 259 patients ayant été hospitalisés pour Covid en 2020-2021 présentait des « anomalies » dans plusieurs organes, plusieurs mois après leur sortie de l’hôpital.**

**Ces organes incluent le cerveau, les poumons, les reins et dans une moindre mesure, le cœur et le foie.**

**Christopher Brightling et coll : Multiorgan MRI findings after hospitalisation with COVID-19 in the UK (C-MORE): a prospective, multicentre, observational cohort study. The Lan cet Respiratory Medicine. Vol 11, Issue 11 ; p1003-1019. Nov 2023**

**Covid et CMV**

Une étude rétrospective ; Journal of Medical Virology 13.9.23, met en garde contre le possible surrisque d’infection par le cytomégalovirus (CMV) dans les 90 jours suivant un diagnostic de Covid-19. Ce surrisque serait plus élevé chez ceux atteints d’obésité, de diabète, de cancer ou traités par glucocorticoïdes.

**La réactivation de l’EBV** pourrait également expliquer le développement de la fatigue, qui est l’un des symptômes les plus courants du Long COVID.

[Johanna Rohrhofer](https://onlinelibrary.wiley.com/authored-by/Rohrhofer/Johanna) et col : Association between Epstein-Barr-Virus reactivation and development of Long-COVID fatigue Allergy [**Volume78, Issue1**](https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13989995/2023/78/1)January 2023 Pages 297-299

75% des covid longs seraient concernés [Jeffrey E. Gold](https://sciprofiles.com/profile/1621547?utm_source=mdpi.com&utm_medium=website&utm_campaign=avatar_name) et coll : Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. Pathogens 2021, 10(6), 763;

**FACTEURS DE RISQUES**

 Age : risque supérieur de 25 % dans le groupe des 60-79 ans, et de 61 % à partir de 80 ans Sexe féminin : + 22% Intensité des symptômes de début Comorbidités : Pathologies pulmonaires chroniques Tabagisme Obésité Diabète HTA Bas niveau socio-économique.

**MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES**

**Le covid long est**

* sur le plan systémique unemaladie endothéliale s
* au niveau cellulaire une dysfonction mitochondriale

Le schéma présenté, ci-dessous, par Dominique Salmon Ceron 2eme Journée Nationale sur le COVID long à Nancy, 8 décembre 2022 COVID long résume bien les mécanismes physiopathologiques potentiels



|  |
| --- |
| * **Infection mal résolue**
* **Persistance de la protéine spike**
* **Dérégulation immunitaire/inflammation**
* **Activation lymphocytaire T**
* **Taux élevés de cytokines pro-inflammatoires (IFN)**
* **Auto-immunité (auto AC, FAN, anti-cardiolipine, thyroïdite)**
* **Syndrome d’activation mastocytaire (cascade cytokinique)**
* **NETS et Nétose**
* **Activation de la coagulation**

 **Inflammation endothéliale**  **Hypercoagulabilité : micro-caillots*** **Toxicité mitochondriale**
* **Microbiote**
* **Réactivations virales : EBV, HSV, VZV, HHV6, CMV**
 |

* **PERSISTANCE DU VIRUS**

**Certaines personnes atteintes de PASC peuvent ne pas éliminer complètement le coronavirus SARS-CoV-2 après une infection aiguë.**

**Au lieu de cela, le virus en réplication et/ou l’ARN viral – potentiellement capables d’être traduits pour produire des protéines virales – persistent dans les tissus en tant que « réservoir ».**

**(Alors que les tests PCR et détection dans le sang sont négatifs)**

 **Ce réservoir pourrait moduler les réponses immunitaires de l’hôte ou libérer des protéines virales dans la circulation.**

[**Amy D. Proal**](https://www.nature.com/articles/s41590-023-01601-2)**, et all: SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC).** [***Nature Immunology***](https://www.nature.com/ni)**volume 24, pages1616–1627 (2023)**

 **Wenting Zuo et all : Persistence of SARS-CoV-2 in tissues after mild COVID-19, possibly linked to long covid. *The Lancet Infectious Diseases*. april 22, 2024**

**Un patient de 72 ans est resté près de deux ans positif (613j) au virus du**[**Covid-19**](http://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/covid-19-tout-savoir-sur-la-nouvelle-campagne-de-vaccination-qui-demarre-20240415)

**Sur la base des analyses des échantillons prélevés, les chercheurs sont arrivés à la conclusion selon laquelle le coronavirus a développé une résistance au [sotrovimab](http://www.lefigaro.fr/sciences/covid-19-deux-nouveaux-traitements-recommandes-par-l-oms-20220114), un traitement par anticorps Covid, en l'espace de quelques semaines. Le virus aurait ensuite muté plus d’une cinquantaine de fois.**

**Cité par le Time 18/4/24**

**Repris par Le Figaro 21/4/24**

* **Réponse immunitaire inadéquate : rôles préalables de l'immunosénescence et de l'immunométabolisme**

**Implication d’une** [**réponse immunitaire**](https://www.oreka-formation.com/post/une-juste-reponse-immunitaire) **exacerbée dans la phase aiguë de la maladie**

Persistance d’une réponse immunitaire inadaptée

Cela concerne particulièrement les personnes âgées et celles souffrant de troubles métaboliques (surpoids, diabète de type II etc.).

Le point commun à ces populations est caractérisé par un**[« vieillissement » du système immunitaire](https://www.oreka-formation.com/post/une-reponse-immunitaire-juste%22%20%5Ct%20%22_blank)** et des modifications de l’immunité innée et adaptative

**Cunha L and all : Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. *Front. Immunol*. 07 August 2020**

A l’origine d’un état inflammatoire chronique, capable d’affecter tous les tissus et tous les organes ; particulièrement le système nerveux sympathique et parasympathique

 Serait causée par la persistance du coronavirus dans l’organisme des patients (protéine spike), probablement dans des cellules des muqueuses intestinales, du système nerveux, des cellules cardiaques)

De façon très schématique, les réponses inadaptées au SARS-CoV-2 se caractérisent chez ces populations par :

**Une réponse inflammatoire exagérée** avec des niveaux élevés d'IL-6 et de TNF-α par les macrophages pulmonaires,

* Contribuant à un microenvironnement pro-inflammatoire au niveau des poumons avec un impact sur l'intégrité de la barrière air-sang,
* Diminuant la production d'IFN de type 1 nécessaire à l'activation des cellules CD8 + et à la défense antivirale (risque de réplication virale),
* Favorisant l'épuisement des cellules T (rapport neutrophile / lymphocyte élevé), (lymphopénie relative).

Wang F, Hou H *et al*. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020 ;5: e137799. doi: 10.1172 / jci.insight.137799.

**Une boucle auto-inflammatoire médiée par l’activation des inflammasomes (NLRP3)**, complexe multiprotéique qui conduit à l'activation d'IL-1β, l’activité excessive du facteur nucléaire kappa B (NF-κB), la dérégulation de la réponse cytotoxique ainsi qu’au dysfonctionnement mitochondrial et au final à celui du processus de vie et de mort cellulaire.

De Rivero Vaccari JC, Dietrich WD, Keane RW, De Rivero Vaccari JP. [The Inflammasome in Times of COVID-19.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33149733/) *Front Immunol.* 2020 Oct 8;11:583373. doi: 10.3389/fimmu.2020.583373.

Ainsi l’état d’immunosénescence, d’inflammation et de dysbiose, commun aux populations âgées et/ou souffrant de maladies chroniques notamment métaboliques contribuent à :

* Un cercle vicieux d'inflammation, de perméabilité endothéliale et de rupture d’intégrité fonctionnelle favorisant non seulement l'invasion de l'épithélium des voies aériennes par le SARS-CoV-2, mais constituant aussi, selon certains auteurs, une porte d’entrée vers le système nerveux central.

**Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, *et al.*** [**Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as port of Central Nervous System entry in COVID-19 patients**](https://www.nature.com/articles/s41593-020-00758-5)**. *Nat Neurosci.* 2021 ;24 :168 – 175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5.**

.

* Des lésions endothéliales et une perturbation des effets dynamiques, du remodelage des facteurs de coagulation et de fibrose, majorées par l’interaction spécifique du SARS-CoV-2 aux récepteurs l’ACE2.

Selon une étude de l’Institut Pasteur publiée dans Immunoloy 2 nov 2023 **SARS-CoV-2 viral persistence in lung alveolar macrophages is controlled by IFN-γ and NK cells**

* Le Sars-CoV-2 peut persister dans l’organisme "de manière discrète et indétectable". Les chercheurs ont retrouvé des traces de ce virus dans les poumons de certains individus jusqu’à dix-huit mois après l’infection. Cette persistance, selon les auteurs de l’étude, semble liée à une défaillance de l’immunité innée, qui permet la défense de l’organisme contre les agents infectieux de façon immédiate ,
* L’auto-immunité, l’infection par SRAS-CoV‑2 déclencherait

 la production d’anticorps qui s’attaquent à l’organisme du patient,

 la réactivation de virus dormants (EBV, CMV, HSV..,)

 un déséquilibre du microbiote (dysbiose)

 un dérèglement de la fonction mitochondriale.

* Découverte d’une modification des protéines présentes dans le sang des patients. Un dérèglement immunitaire que les chercheurs expliquent par une "**activation accrue du complément**" - un groupe de protéines participant à la réaction du système immunitaire et contribuant à combattre les infections Yue Zhang et col : Association of Long COVID with mental health disorders: a retrospective cohort study using real-world data from the USA BMJ vo 14 issue 2, sept 23

 Le système du complément est un composant essentiel du système immunitaire inné.

 Le système du complément ne revient pas à l’état de repos comme il le devrait ; ainsi activé il "s’attaque aux cellules saines de différents organes et les endommage ou les détruit »

 Les troubles cardio-vasculaires seraient liés à une infection directe des cellules cardiaque et/ou endothéliales vasculaires, modification de la coagulation, dérégulation du système rénine-angiotensine, inflammation, auto-immunité…

 Son activation excessive au cours de la COVID-19 participe à l’orage cytokinique, à l’inflammation endothéliale (endothélite) et aux thromboses qui accompagnent la maladie, par l’action des anaphylatoxines, notamment du C5a.

 Bloquer le complément, notamment l’axe C5a-C5aR1, (en bloquant le récepteur de C5a, le C5aR1) par des thérapies spécifiques représente un espoir thérapeutique dans les formes les plus sévères de la maladie en permettrait d’inhiber l’action de cette anaphylatoxine et de limiter l’emballement de la réponse inflammatoire

 Des entreprises développent actuellement des inhibiteurs du complément", permettant d’atténuer l’action de cette composante du système immunitaire

 Le ciblage thérapeutique de la voie C5a-C5aR1 est une piste en cours d’évaluation dans le traitement des formes sévères de la maladie. Les résultats de l’essai FORCE permettront de répondre à cette question

Une équipe suisse s’est penchée sur les biomarqueurs associés au Covid long. Ces chercheurs suggèrent que le Covid long s’accompagne d’une thrombo inflammation, notamment des plaquettes activées et des marqueurs de la lyse des globules rouges. Les lésions tissulaires peuvent également être médiées par le complément et, à leur tour, activer le système du complément. De plus, l’activation du complément peut être provoquée par des complexes antigène-anticorps, impliquant des auto-anticorps et des anticorps dirigés contre le CMV (cytomégalovirus et l’EBV (virus Epstein-Barr), ainsi que par des interactions avec un système de coagulation dérégulé.

Modèle de thrombo-inflammation médiée par le complément

[**CARLO CERVIA-HASLER**](https://www.science.org/doi/10.1126/science.adg7942#con1) **et coll : Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active long covid. Science vol 383, N°6680. 19 janv 2024**

**Nassima Chouaki Benmansouret coll : Involvement of the complement cascade in severe forms of COVID-19. Med Sci (Paris). 2021 Apr;37(4):333-341**

* **DYSFONCTION ENDOTHELIALE**

**effets conjugués de la diffusion virale et de la répartition de l'ACE2**

 propices à l'immunothrombose et aux troubles vasculaires.

 la spécificité de fixation du coronavirus au récepteur ACE2 décuple le rôle tenu par la fonction endothéliale

Libby P and Thomas Lu T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. Eur *Heart J.* 2020; 41 : 3038-3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623

* les cellules endothéliales assurent **une fonction structurelle et immunologique**

Face à la production massive de cytokines pro-inflammatoires, les cellules peuvent activer les NADPH oxydases et produire des espèces réactives d’oxygène ERO dont l’anion superoxyde

Ce stress oxydatif se double d’un **stress nitrosatif** en conjuguant ERO et modifications de l'expression et/ou l'activité de l'oxyde nitrique synthase. La conversion de l’oxyde nitrique NO en **péroxynitrite** amplifie alors les dommages oxydo-inflammatoires et dysfonctionnements mitochondriaux

* **Une régulation de l’hémostase par la synthèse de facteurs antiagrégants tels que les prostacyclines PGI2 et fibrinolytiques**

 En cas d’agression au SARS-CoV-2, la cellule endothéliale amplifie sa synthèse de facteurs de coagulation, de **PAF (*platelet activating factor*),** de facteurs anti-fibrinolytiques **PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor- 1*)**.

 Cela favorise les phénomènes de microthrombose et de fibrose.

* **Un équilibre dynamique** (vasoconstriction/vasodilatation).

 Dans les conditions normales, les cellules endothéliales favorisent la vasodilatation par la production de l'oxyde nitrique issu de la **L-arginine** via l'activité de l'oxyde nitrique synthase endothéliale eNOS.

* la cellule endothéliale peut produire de puissants agents vasoconstricteurs, le thromboxane A2 et l'**endothéline-1**.

* **Rôle de l’ACE2 , enzyme de conversion de l'angiotensine 2, ou ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*)**

**La dérégulation d’ACE2 est associée à une production augmentée d’angiotensine II,** de PAI-2, favorisant perméabilité vasculaire pulmonaire, fibrose et vasoconstriction tissulaire associée notamment à l'insuffisance rénale, aux maladies cardiaques ou encore à la dégénérescence cérébrale

Importance de cette enzyme dans le **métabolisme mitochondrial**

* **DYSFONCTIONS MITOCHONDRIALES**
* « détournement » par le virus de la fonction mitochondriale à son profit
* l’excès de [**mitochondries**](https://www.oreka-formation.com/post/mitochondries-pathologies) **dysfonctionnelles** et surtout **l’hypoxie tissulaire** qui en découle, déterminent un cercle vicieux dont **fatigue et syndrome de désadaptation** sont symptomatiques
* les mitochondries peuvent être la cible de la formation excessive de peroxynitrite source d’espèces réactives d’oxygène et de NO.
* En se liant à l'ACE2, le virus supprimerait une des voies de régulation et de protection de la fonction mitochondriale.
* **Implication de la sérotonine**

Une étude menée par les chercheurs de l’Université de Pennsylvanie a mis en évidence l’implication de la sérotonine « l’hormone du bonheur » dans le développement du covid long.

**Andrea C Wong et coll : serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. Cell vol 186, issue 22, pv4851-4867. E20 october 26, 2023**

**BILAN BIOLOGIQUE minimal à adapter**

NFS, Plaquettes, VS, CRP

Fonction hépatique, rénale, 2 5OHD(D2-D3), vit B3, Zinc érythrocytaire, Mg érythrocytaire D Dimères, troponine, Pro BNP,

Homocystéine = hypométhylation si > 11µg/l (source de fatigue chronique)

temps de céphaline activé (TCA/APTT), temps de prothrombine (souvent exprimé sous forme d'INR), temps de thrombine, mesure du Fibrinogène

typage lymphocytaire

sérologies : EBV…

Bilan protéomis : analyse dynamique du protéome sérique



Analyse dynamique du protéome sérique Mise en évidence d’une immunité humorale exogène exagérée, en rapport avec l’interface mucosale (tests violets pH large ; molybdate de Na, phosphotungstate de Na, acide disulfonique), cadmium

**proteomis.com**

**LES APPROCHES THERAPEUTIQUES**

* **Persistance du virus**

 **- Poursuivre l’IVERMECTINE 0,2 mg/kg à 0,4 mg/kg x 2 à 5 j**

 **- Micro-immunothérapie (Labolife, EBMA)**

 **Corriger le déséquilibre entre Th17 et Th22 (****déséquilibre entre Th17 bas et Th2 en excès) remonter les T Reg**

 **Formule 2L EBV, 2LMiReg, 2L Misen**

* **Protéger et soutenir les fonctions endothéliale et mitochondriale**
* **Alimentation**

 Alimentation pauvre en carbohydrates et sucres

 Alimentation riche en fruits et légumes

 Alimentation riche en oméga 3 et vitamine E

* **Activité physique** : Exercices fractionnés à haute intensité (HIIT)

après autorisation médicale, au besoin un test d’effort.

L’idéal, le vélo d’appartement ou home trainer

 Après un échauffement de quelques minutes, programmer une séance de 30 minutes, avec un sprint de 30 secondes toutes les 5 minutes et récupération active entre chaque. Le stress oxydatif induit, agit sur les récepteurs à la ryanodine, ouvre les canaux calciques et permet la production de nouvelles mitochondries (ne pas prendre de substances antioxydantes avant l’exercice)

**Sreekumaran Nair.  Et al: How exercise -- interval training in particular -- helps your mitochondria stave off old age. ScienceDaily, 7 March 2017**

**Li-Hua Wu et al: High-intensity Interval Training Improves Mitochondrial Function and Suppresses Thrombin Generation in Platelets undergoing Hypoxic Stress .Sci Rep 2017; 7: 4191**

**Nicolas Placea, et all : Ryanodine receptor fragmentation and sarcoplasmic reticulum Ca2+ leak after one session of high-intensity interval exercise, PNAS, 2015.**

* **Compléments alimentaires**

 **Nutriments de la mitochondrie**



, Taurine magnésium : la taurine favorise les transmissions neuronales, fixe le magnésium dans les cellules

 Curcumine, anti inflammatoire Fisétine : polyphénol, puissant antioxydant, protège les cellules cérébrales, favorise la mémoire

 Myo-inositol : effets bénéfiques sur les désordres endocrino- métaboliques

* **Correction du dysfonctionnement du système rénine angiotensine (SRA)** induit par la protéine spike, récupérer la fonction mitochondriale

 Vitamine D per os Bisglycinate de zinc Bisglycinate de magnésium Quercétine NAC, Glutathion Co Enzyme Q10

* **La quercétine,** antivirale, antioxydante , augmente l’absorption de la vitamine c et ralentit son élimination, aux effets cardioprotecteurs et anti-inflammatoires, 500 mg matin et soir
* **La fisétine**, flavonoïde de la famille des polyphénols bénéfique au cerveau, à la mémoire et à la cognition, une gélule100mg jour
* **La curcumine** lutte contre les dysfonctionnements mitochondriaux par son action antioxydante, 140 mg jour
* **Le resvératrol**,

 aurait un effet complémentaire aux inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ; réduit l'inflammation et le stress oxydatif, favoriser la biogenèse mitochondriale et a un effet antiagrégant .

 Posologie de 300 à 600 mg, qui peut être portée jusqu’à 2 à 3 g par jour, sous contrôle médical) (13).

* **La carnitine**, acide aminé qui contribue à l’oxydation des acides gras à longue chaîne destinés à la mitochondrie
* **Coenzyme Q10 ou ubiquinol** effet antioxydant, rôle dans le métabolisme énergétique et protège le système immunitaire
* **NADH** intervient dans les réactions chimiques d’oxydoréductions, notamment au niveau de la respiration cellulaire
* **Nicotinamide,** niacinamide (vit B3) , précurseur de coenzymes essentiels NAD+ et NADP+, jouant un rôle central dans le métabolisme énergétique des cellules et le bon fonctionnement des mitochondries. De 150 à 500mg jour
* **Myoinositol** intervient dans le métabolisme des lipides, dans la production cellulaire d’énergie et les processus de détoxication, limite directement la fission mitochondriale dépendante de l'AMPK (protéine kinase activée par l’AMP. Posologie 4000 mg jour minimum.
* **Acide alpha lipoïque** puissant antioxydant, rôle clé dans la production d’énergie, 300 à 600 mg jour

Il est évident que ces compléments sont à choisir en fonction de la symptomatologie et des mécanismes impliqués dans la physiopathologie.

* **Régulation du système immunitaire**
* Naltrexone Low dose ( [Brain Behav Immun Health.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9250701/) 2022 Oct; 24:100485)

 1 cp 50mg dilué dans 1 ampoule 10ml Nacl à conserver au frigo, 18 gouttes le soir dans un peu d’eau (antagoniste des opiacés)

* Sélongénine*: suridaca longipedunculata (Pierre Tubéry) (Association Solidarité-Toulouse)* anti-inflammatoire, libère les voies respiratoires, , hépatoprotectrice
* Huile de Nigelle, aux propriétés immunomodulante, antiinflammatoire et antioxydante ; 1 cuillère à café le matin
* Vitamine C

 -Per os : vitamine C naturelle, 4g jour, C salts powder

-en perfusion 6 à 12g, au besoin, dans les formes sévères

 Antimicrobienne

 Action sur immunité acquise, augmente la production et la différentiation des lymphocytes T cytotoxiques Action sur l’immunité innée, prolifération des lymphocytes, stimulation des NK Antioxydant, diminue les dommages cellulaires

**Daniel Letonturier. Vitamine C, une approche thérapeutique efficace dans la pathologie covid-19. Service de médecine gériatrique aiguë (unité Covid), hôpital gériatrique de l’Isle-Adam Parmain. JLE, 8 juin 2020**

* **Prévention du risque de thrombose**
* Nattokinase : enzyme provenant du natto, aliment à base de soja fermenté, 100 mg jour
* **Correction de la dysbiose intestinale**

des chercheurs de Hong Kong ont découvert qu’un médicament symbiotique (prébiotiques plus probiotiques) appelé **SIM01** peut soulager les symptômes du Covid long.

Leur étude a été publiée [dans *The Lancet Infectious Diseases*](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2823%2900685-0/fulltext) le 7 décembre 2023.

**SIM01 contient des souches de bifidobactéries** et des fibres solubles qui altèrent le microbiome intestinal et peuvent modifier la réponse immunitaire.

 The synbiotic preparation is a micro-encapsulated lyophilised powder containing 20 billion colony-forming units (CFU) of *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, and *Bifidobacterium longum* with 3 prebiotic compounds including galactooligosaccharides, xylo-oligosaccharides, and resistant dextrin.

* **Lutte contre les troubles cognitifs**

Gingko biloba, Bacopa monnieri

Mélatonine

Acide alpha lipoïque….

Formule MISEN ( Labo Life)

Oxygénothérapie : étude israélienne, Pr Efrati, juillet 2022

* **Rééducation olfactive**

jeu des odeurs (Sentosphère)

* **Kinésithérapie**
* **Et la vaccination ?**
* **Revue Médicale Suisse 6.7.22**

« La vaccination avant l’infection confère une protection seulement partielle durant la phase subaiguë de la maladie et, par conséquent, se reposer sur la vaccination comme seule stratégie pourrait être insuffisant pour réduire les conséquences à long terme de l’infection par SARS CoV 2. »

* **Une équipe de l'Hôtel-Dieu** a publié une enquête selon laquelle une injection de vaccin diminue les symptômes du Covid long. (Viet-Thi Tran BMJ feb 2023)
* **40% de risques supplémentaires** de faire un covid long pour les vaccinés contaminés par Omicron (International Journal of Infectious diseases vol 136, P14-21, 25.8.2023)

 **- Etude récente sur une cohorte de 390 covid longs, 96,7% étaient vaccinés et 98,2% avaient reçu un traitement antiviral prévalence du Covid long observée 77,7 %**

J. Clin. Med. 2024, 13, 1208. https://doi.org/10.3390/jcm13051208

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES** :

* **Clinique, symptomatologie**

[**Santé publique France**. Enquête « COVID long – Affection post COVID-19, France métropolitaine », septembre - novembre 2022. Premiers résultats. 21/06/23.](file:///%5C%5CUsers%5Cnathaliebarres%5CDownloads%5C2023_LPS_CovidLong%20%282%29.pdf)

**La Dépèche** : DOSSIER. Covid long : en France, deux millions de personnes en souffrent. 30.7.2023

**HAS** : Symptômes prolongés de la Covid-19 (dit Covid long) : la HAS actualise ses travaux . 21.4.2023

# [**Viet-Thi Tran**](https://www.nature.com/articles/s41467-022-29513-z#auth-Viet_Thi-Tran-Aff1-Aff2) **et coll** : Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. [*Nature Communications*](https://www.nature.com/ncomms)  **volume 13**,1812 (2022)

[**Nisreen A. Alwan**](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Alwan%20NA%5BAuthor%5D)**,** [**Luke Johnson**](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Johnson%20L%5BAuthor%5D) : Defining long COVID: Going back to the start. [Med (N Y).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992371/) 2021 May 14; 2(5): 501–504.

**Nabavi N**. : Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ.*2020;370

**NICE** , National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London:.

**C.Huang et coll** : 6-month consequences of covid-19 in patients dischargeg from hospital : a cohort study. The Lancet, vol 397, issue 10270, P220-232 ; January 16, 2012

**M. Bellan et coll** : :Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open.*2021;4(1):e2036142. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36142

**K. Jacobson et coll** : Patients With Uncomplicated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Have Long-Term Persistent Symptoms and Functional Impairment Similar to Patients with Severe COVID-19: A Cautionary Tale During a Global Pandemic. Clin Infect Dis  2021 Aug 2;73(3):e826-e829

[Mayssam Nehme](https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M21-0878)

[**Mayssam Nehme**](https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M21-0878) **et all** : Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. Annals of Internal Medicine sept 21

### [Petersen MS : Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study ...](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625) [[Clin Infect Dis.](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7799340/)[2020 Nov 30](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)

# **[Carfi A](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)**[. : Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)

 [JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605.](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)

**[Miskowiak K W et coll](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)**[: Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables Eur Neuropsychopharmacol. 2021 May:46:39-48](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625) **[Jaywant, A.](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625) *[et al](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)****[.](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)*[Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVI19.](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)*[Neuropsychopharmacol.](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)*[(2021)](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)

**[Dzifa Adjaye-Gbewonyo et coll](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)**[: Long COVID in Adults: United States, 2022 NCHS Data Brief ■ No. 480 ■ September 2023](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)

**[Calcaianu G et al](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)**[. Mid-term pulmonary sequelae after hospitalisation for COVID-19: the French SISCOVID cohort. Respiratory Medicine and Research (2022), Nov:82:100933.](https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4058/6012625)

 **Tran VT et coll**. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. Nat Commun. 2022;13(1):1812.

[**Panagiotis Giannos**](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Giannos%20P%5BAuthor%5D) **et coll** : Gut dysbiosis and long COVID‐19: Feeling gutted. [J Med Virol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9088471/) 2022 Jul; 94(7): 2917–2918.

**HAS** : Troubles psychiatriques et aspects psychologiques associés aux symptômes prolongés à la suite d’une Covid-19 de l’adulte. Fiche HAS du 6 avril 2023.

**Matthew S. Durstenfeld et coll** ,Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults A Systematic Review and Meta-analysis*JAMA Netw Open.*2022;5(10, October 12, 2022

[***Shin Jie Yong***](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yong+SJ&cauthor_id=33538586)*: Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis ACS Chem Neurosci  2021 Feb 17;12(4):573-580.*

# **Santé Publique France** : Enquête "COVID long - Affection post-COVID-19, France métropolitaine", septembre-novembre 2022, premiers résultats. 21 Juin 2023

[**Emily Harris**](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Emily+Harris&q=Emily+Harris) : US Survey: About 7% of Adults, 1% of Children Have Had Long COVID. *JAMA.*October 4, 2023.

**Ferdenzi Cet coll** : Recovery from COVID-19-related olfactory disorders and quality of life: insights from an observational online study. Chem Senses. 2021 Jun 07

**Stricker, R.B. and Fesler, M.C**. :A Novel Plan to Deal with SARS-CoV-2 and COVID-19 Disease. Journal of Medical Virology, April 28. 2020

**APM News** : Covid long: un risque cardiovasculaire augmenté de façon persistante. APM NEWS Mardi 08 février 2022 - 12:31

**Adeline Dugerdi et coll** : Severe SARS-CoV-2 infection as a marker of undiagnosed cancer: a population-based study. [*Scientific Reports*](https://www.nature.com/srep) volume 13, Article number: 8729 (2023)

**Zhang B, et all** : Risk of cytomegalovirus diseases among coronavirus disease survivors: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2023 Sep;95(9):e29096.

# **Eric Yuk Fai Wan et all** : Long-term effects of coronavirus disease 2019 on diabetes complications and mortality in people with diabetes: Two cohorts in the UK and Hong Kong. Diabetes, Metabolism and Obesity: 21 September 2023

* **MECANISMES**

# [**Hannah E. Davis**](https://www.nature.com/articles/s41579-022-00846-2#auth-Hannah_E_-Davis-Aff1) **et col** : Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations [*Nature Reviews Microbiology*](https://www.nature.com/nrmicro) volume 21, pages133–146 (2023)

**Daniel Chertow** “SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain” Biological Science, Décembre 20,2021

**Jasimuddin Ahamed** :Long Covid endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches” J Clin Invest. 2022 Aug 1;132(15)

**Jérôme Kervevanet coll** : [Divergent adaptive immune responses define two types of long COVID](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1221961/full), Frontiers in Immunology, 20 juillet 2023

**Diane E Griffin** “Why does viral RNA sometimes persist after recovery from acute infections?” PLoS Biol. 2022 Jun 1:20(6)

**Peluso MJ** : “Evidence of recent Epstein Barr virus reactivation in individuals experiencing Long COVID” medRxiv 2022

**Eric Y Wang** :“Diverse functional autoantibodies in patients with COVID 19” Nature. 2021 Jul;595

**Yeni Acosta-Ampudia** “ Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus disease 2019 Syndrome » J Infect Dis. 2022 Jan 25

**Iba T** : Coagulopathy in COVID 19” J Thromb Haemost 2020 Sep;18:2103-2109

**Pellegrini Dario** : Microthrombi as a major cause of cardiac injury in COVID 19, a pathologic study” Circulation 2021, 1031-1042

**Lee MH, Perl DP, Nair G, et al**. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):481-483

**Guedj E et coll** : F.-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrat for persistent/delayed disorders. Eur J Nucl Med Mol Imaging . 2021 Feb;48(2):592-595.

**Garth L. Nicolson et col** : COVID-19 Coronavirus: Is Infection along with Mycoplasma or Other Bacteria Linked to Progression to a Lethal Outcome? International Journal of Clinical Medicine, 2020, 11, 282-302

**Lee MH, Perl DP, Steiner J, et coll**. : Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19. Brain, 2022

**Qin Liu et coll** : Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. Gut, March 2022 - Volume 71 – 3, 544-552

**Sabine Hazan et al** : Lost microbes of COVID-19: Bifidobacterium, Faecalibacterium depletion and decreased microbiome diversity associated with SARS-CoV-2 infection severity BMJ Gastroenterology 28.4.2022

# **John M. Arthur   et coll** : Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. Plos one September 3, 2021

# **Jeffrey E. Gold et coll** : Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. Pathogens **2021**, 10(6), 763;

# **William J. Murphy et col** : A Possible Role for Anti-idiotype Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. N Engl J Med , [January 27, 2022](https://www.nejm.org/toc/nejm/386/4?query=article_issue_link),386:394-396

**Van de Guchte M et coll** : . Alternative stable states in the intestinal ecosystem: proof of concept in a rat model and a perspective of therapeutic implications. Microbiome. 2020;8(1):153

* **BILAN**

**Rostani M :**  D-dimer level in COVID-19 infection, a systematic review” Expert Review of Hematology 2020 13:1265-1275

**Zhang l** : D-dimer on admission to predict in hospital mortality in patients with COVID-19” Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2020, 18: 1324-1329

# [**Jon Klein**](https://www.nature.com/articles/s41586-023-06651-y#auth-Jon-Klein-Aff1) **et all** : Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. Nature 10 oct 23

L

* **TRAITEMENT**

[**Ron Conte**](https://covid.us.org/author/ronconte/)**:** A Study of a Successful Treatment for Long Covid (Longhaulers) . Research [Gate](https://covid.us.org/2021/01/12/a-study-of-a-successful-treatment-for-longcovid-longhaulers/) 11july 2020

[**Dimitri Jacques** :](https://www.alternativesante.fr/auteur/dimitri-jacques)Covid long : il faut sauver le soldat mitochondrie. Alternative Santé 11 mai 2021

# **HAS Covid-19** : diagnostiquer et prendre en charge les adultes présentant des symptômes prolongés. Communiqué de presse- Mis en ligne le 12 févr. 2021

# **A. d’Oro** : COVID LONG, des stratégies thérapeutiques ciblées et efficaces, Partie 1 : l’hypercoagulabilité. La Nutrition Santé 28.8.23

**Di Filippo et coll** : Could Vitamin D Supplementation Help in Long COVID? - J Clin Endocrinol Metab. April 13, 2023.

**Chakraborty, S. and Das**, G. (2020) Secondary Infection by Anaerobic Bacteria Possibly Ensues a Battle for Oxygen in SARS-CoV-2 Infected Patients: Anaerobe-Targeting Antibiotics (Like Doxyclcine/Metronidazole) to Supplement Azithromycin in the Treatment of COVID19? OSF Preprints, April 10. (In Press) https://doi.org/10.31219/osf.io/s48fv

[**Shani Zilberman-Itskovich**](https://www.nature.com/articles/s41598-022-15565-0#auth-Shani-Zilberman_Itskovich-Aff1-Aff2)**, [Shai Efrati](https://www.nature.com/articles/s41598-022-15565-0%22%20%5Cl%20%22auth-Shai-Efrati-Aff1-Aff2-Aff3)** : Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial [*Scientific Reports*](https://www.nature.com/srep) volume 12, Article number: 11252 (2022)

**De Flora S** “Rationale for use of N-acetyl-cysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID 19” FASEB J. 2020

**Carlos A. Labarrere** “Glutathione deficiency in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and its effects upon the host immune response in severe COVID-19 disease” Front Microbiol 2022;13:979719

[**Emily Harris**](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Emily+Harris&q=Emily+Harris) : Exercise Programs Might Improve Long COVID *JAMA .*September 27, 2023. doi:10.1001/jama.2023.18739

The Phosp-Covid Collaborative : The clinical characteristics with inflammation profiling of long covid and association with 1 year recovery following hospitalisation in the UK : a prospective observational studyt.

**Phosp-Covid Collaborative Group**. : Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. Lancet Respir Med. 2022 ; 23 april 2022

[**Brendan O'Kelly**](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=O%27Kelly%20B%5BAuthor%5D) **et coll** : Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort; an interventional pre-post study [Brain Behav Immun Health.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9250701/) 2022 Oct; 24: 100485.

**Hector Bonilla et coll** : Low-Dose Naltrexone use for the management of post-acute sequelae of COVID-19. Pre print https://doi.org/10.1101/2023.06.08.23291102

**Brain Behav et coll** : Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort  [Immun Health.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9250701/) 2022 Oct; 24: 100485.

[**Claudia Vollbracht**](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Vollbracht%20C%5BAuthor%5D) **et coll** : Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. [Nutrients.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8066596/) 2021 Apr; 13(4): 1154

**Fatma Yildirim et coll** : Effect of high-dose intravenous vitamin C on prognosis in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Medicina Clinica 2021 May 11].

**R.C. Yüksel, *et al***. : Effects of high dose vitamin c on patient outcomes in ARDS patients admitted to intensive care with COVID-19; multi-center retrospective study. ICMx, 9 (2021), pp. 51

**Colunga Biancatelli RM-L, Berril M, Marik P-E**. The antiviral properties of vitamin C. Expert Rev Anti Infect Therapy 2020; 18: 99-101.

**Ang A, Pullar J-M, Currie M-J, Vissers MC-M**. Vitamin C and immune cell funtion in inflammation and cancer. Biochem Soc Trans 2018; 46: 1147-59.

5. Carr A-C, Maggini S. Vitamin C and immune function. Nutrients 2017; 9: 1211.

**Mousavi S, Beresvill S, Heimesaat M-M**. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. Eur J Microbiol Immunol 2019; 9: 73-9.

**B. Zhao, Y. Ling, et coll** : . Beneficial aspects of high dose intravenous vitamin C on patients with COVID-19 pneumonia in severe condition: a retrospective case series study. Ann Palliat Med, 10 (2021), pp. 1599-1609

# [**Claudia Vollbracht**](https://www.frontiersin.org/people/u/1726997)**et  et** [**Karin Kraft**](https://www.frontiersin.org/people/u/56627) : Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. Front. Pharmacol., 29 April 2022, Volume 13 – 2022

[**Hongjie Chen**](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen%20H%5BAuthor%5D) **et all**: Nattokinase: A Promising Alternative in Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. [Biomark Insights.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043915/) 2018; 13: 1177271918785130.

**Sentosphère** : Le loto des odeurs, la Route des épices, Topsent, sentosphere.com

* **VACCINATION**

**Frederikus Klok** : Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia” Lancet Haematol. 2022 Jan;9(1)

# **Mulu Woldegiorgis et coll** : Long COVID in a highly vaccinated population infected during a SARS-CoV-2 Omicron wave – Australia, 2022. BMJ preprint aout 22

**Sophie Diexer et coll** : Association between virus variants, vaccination, previous infections, and post-COVID-19 risk . International Journal of Infections Diseases Int J Infect Dis. 2023 Aug 25 : 136 : 14-21

**Kathy Katella**: Why Vaccines May Be Helping Some With Long COVID. [Research & Innovation](https://www.yalemedicine.org/search/news?tag=Research%20%26%20Innovation) APRIL 12, 2021

[**Pascal Meylan**](https://www.revmed.ch/auteurs/meylan-pascal) : Covid long chez des individus infectés malgré le vaccin et effet du vaccin sur les symptômes. REVMED.2022.18.789.1378

**Viet-thi tran** : Efficacy of first dose of covid-19 vaccine versus no vaccination on symptoms of patients with long covid: target trial emulation based on ComPaRee-cohort. bmj feb 2023