

Éditorial

Covid long : comment prévenir, traiter et faire progresser la recherche ?

Eric Rosenthal, France Lert, Yazdan Yazdanpanah



➤ La pandémie de COVID-19 (maladie à coronavirus 2019) a causé plus de 18 millions de décès dans le monde selon certaines estimations [1], engendré une crise économique, montré la fragilité de nos modèles de société et bouleversé les priorités politiques des gouvernements. Les effets de cette pandémie sont encore perceptibles aujourd'hui, en particulier les conséquences à long terme de l'infection¹, qui affectent la santé des personnes atteintes, en diminuant en particulier leur qualité de vie et leur capacité de travail.

Les premiers constats de symptômes persistants, après la guérison d'une infection aiguë par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère SARS-CoV-2, ont été rapportés par les patients eux-mêmes dès mai 2020. Les multiples terminologies utilisées pour qualifier cette affection — Covid long, affection ou syndrome post-Covid, séquelles post-aigües du COVID-19 — reflètent la diversité des symptômes et de leurs associations. Les efforts pour établir une définition clinique partagée, telle que celle de l'Organisation mondiale de la santé, ont été essentiels pour favoriser le recensement et la déclaration des cas, et pour élaborer les premières politiques et les modalités de prise en charge des personnes atteintes. Même imparfaite, cette définition a permis d'évaluer la prévalence du Covid long. En France, deux études de Santé publique France, menées en 2022 dans la population générale, ont ainsi montré que le Covid long concernerait 4 % de la population générale adulte vivant en France, soit quelque 2 millions de personnes [2]. Ces données épidémiologiques, ainsi que la sévérité et la durée des manifestations cliniques chez certains patients, et le fardeau social associé à cette maladie, soulignent l'urgence d'élucider ses mécanismes physiopathologiques, de développer des biomarqueurs diagnostiques, des interventions pharmacologiques ciblées et causales, et d'élaborer une stratégie de prise en charge adaptée. Ces efforts sont indispensables pour prévenir la survenue d'un Covid long, favoriser sa guérison, ou, à défaut, améliorer l'état de santé des personnes atteintes. Les tableaux cliniques du Covid long, comme ceux d'autres syndromes post-infectieux (mononucléose infectieuse, dengue, Ebola, Chikungunya, ou maladie de Lyme), comportent des symptômes isolément peu spécifiques.

La recherche sur le Covid long pourrait ainsi contribuer à approfondir la compréhension physiopathologique d'autres syndromes post-infectieux, et s'avérer déterminante pour prévenir l'émergence de profils symptomatiques analogues susceptibles de survenir lors de futures épidémies.

Comment prévenir un Covid long ?

Les facteurs de risque associés à la survenue d'un Covid long sont désormais bien caractérisés. La plupart relèvent de facteurs non modifiables, tels que le sexe féminin, l'âge et la préexistence de comorbidités, tandis que d'autres, difficilement modulables, incluent notamment l'indice de masse corporelle. En revanche, une vaccination efficace contre le SARS-CoV-2 permet de réduire la sévérité de l'infection initiale ainsi que le recours aux soins intensifs, deux facteurs reconnus de risque de développement du Covid long. Une méta-analyse récente montre en effet que la vaccination, avec un schéma vaccinal initial complet de deux doses, est associée à un risque plus faible de développer un Covid long, en comparaison à l'absence de vaccination (rapport des chances ou *odd ratio* [OR] = 0,64 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % = 0,45-0,92) ou à l'administration d'une dose vaccinale unique (OR = 0,60 ; IC 95 % = 0,43-0,83) [3]. Par rapport à l'absence de vaccination, l'administration initiale de deux doses vaccinales est associée à un risque plus faible de fatigue persistante (OR = 0,62 ; IC 95 % = 0,41-0,93) et de troubles pulmonaires (OR = 0,50 ; IC 95 % = 0,47-0,52). La diminution de l'incidence cumulative du Covid long constatée au cours de la pandémie — passant de 10,4 %, un an après l'infection par le variant pré-Delta, à 3,5 % chez les personnes vaccinées à l'ère du variant Omicron — est vraisemblablement liée à l'effet protecteur de la vaccination [4], ainsi qu'à l'évolution des variants du virus.

Plusieurs études ont évalué l'impact des médicaments antiviraux (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir) prescrits pendant la phase aiguë de l'infection par le SARS-CoV-2, sur la prévention d'un Covid long [5]. Les résultats de ces études sont contrastés : certaines

¹ Pelletier A. Covid long : enseignements des États-Unis, enjeux pour la France. Vih.org 2025 <https://vih.org/maladies-emergentes/20250926/covid-long-enseignements-des-etats-unis-enjeux-pour-la-france/#daff4951-76da-4e75-a577-03da0436f862>.

suggèrent un effet bénéfique, tandis que d'autres ne montrent aucun effet. Ces divergences sont possiblement en rapport avec l'hétérogénéité de schémas d'étude, les différences entre les populations étudiées, le moment d'administration des antiviraux, ou les critères d'évaluation retenus. D'autres études ont évalué le rôle de l'administration de plasma de convalescent ou de molécules non antivirales [5]. Aucune étude randomisée, qu'elle ait inclus des patients hospitalisés ou ambulatoires, n'a montré d'effet préventif du plasma de convalescent dans la survenue d'un Covid long. Un essai clinique de phase 3 portant sur la metformine, l'ivermectine et la fluvoxamine a suggéré une efficacité de la metformine dans la prévention du Covid long chez des patients ambulatoires traités durant la phase aigüe de maladie. Cependant, les résultats de cette étude ne sont pas publiés à ce jour et, à notre connaissance, aucune autre étude ne les a encore confirmés [6]. La mise en évidence de marqueurs prédictifs d'un Covid long, ainsi que l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de nouvelles molécules demeurent donc des objectifs essentiels. En attendant ces avancées, la vaccination constitue le seul moyen pour prévenir, au moins partiellement, la survenue d'un Covid long.

Comment traiter un Covid long et comment progresser vers des traitements efficaces ?

En 2025, aucun traitement n'a démontré une efficacité certaine pour traiter un Covid long et l'ensemble de ses manifestations cliniques. Dès 2020 et la description des premiers cas, les approches thérapeutiques ont reposé sur des traitements symptomatiques, le plus souvent empiriques, au mieux appuyés sur des données de recherche fragiles : anti-inflammatoires non stéroïdiens contre les douleurs, traitements pour le syndrome de tachycardie orthostatique posturale, antihistaminiques en présence d'un syndrome d'activation macrophagique secondaire, antidépresseurs, etc. À l'automne 2025, le site *Clinical trials*² décrit une centaine d'essais thérapeutiques en cours. Les interventions pharmacologiques ciblées et causales sont minoritaires, avec, dans la plupart des cas, des études pilotes, quelquefois randomisées, peu puissantes, sans fondement rationnel toujours clair, et sans suivi sur le long terme.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la survenue d'un Covid long et l'expression de ses manifestations cliniques est donc primordiale. Les principales hypothèses comprennent la persistance virale, le dérèglement du système immunitaire, l'auto-immunité et l'inflammation, le dysfonctionnement endothélial, les coagulopathies, et le dysfonctionnement mitochondrial [7]. Ces processus, bien que souvent identifiés chez les personnes souffrant de Covid long, ne le sont pas chez toutes. Leur rôle pathogénique semble variable, les mécanismes physiopathologiques impliqués étant différents, non exclusifs les uns des autres et diversement

associés, ce qui pourrait expliquer que plus de 150 symptômes différents ont été rapportés. Les résultats des études sont parfois aussi contradictoires, souvent en raison de biais qui limitent leur portée : non-inclusion des patients ambulatoires durant la phase aigüe, qui représentent la majorité des cas de Covid long, échantillons de petite taille, absence de groupes témoins, critères d'évaluation non appropriés pour identifier des signaux faibles, et non prise en compte des facteurs de confusion.

Ces constats plaident pour la mise en place de nouveaux essais thérapeutiques, plus rigoureux sur le plan méthodologique, multicentriques, et incluant des participants mieux caractérisés, notamment grâce à la mise en évidence de marqueurs biologiques et d'imagerie pertinents, et d'indicateurs cliniques standardisés. Certains marqueurs récemment identifiés, corrélés avec la sévérité des symptômes ou la présentation clinique, tels que les marqueurs d'activation endothéliale corrélés avec les symptômes neurocognitifs, pourraient contribuer à mieux caractériser les participants à ces essais et à développer des traitements personnalisés [7].

L'organisation de la recherche sur le Covid long

Dès le début de la pandémie, le dispositif national de priorisation (CAPNET), mis en place par le Gouvernement, a été piloté par le conseil scientifique du consortium REACTing, dont l'ANRS Maladies infectieuses émergentes (ANRS MIE) a pris la suite en janvier 2021. Deux appels à projets dédiés au Covid long en 2021 et 2022 ont ainsi permis de financer 27 projets de recherche fondamentale, clinique, en sciences humaines et sociales, et en santé publique. À côté des outils de financement nationaux aujourd'hui disponibles, parmi lesquels ceux pilotés par l'ANRS MIE, l'offre des institutions internationales, notamment européennes, est essentielle pour porter une recherche ambitieuse.

Il faut à présent continuer cette recherche nationale et internationale en impliquant les personnes atteintes, qui présentent des symptômes courants multiples et qui n'ont souvent pas trouvé des réponses efficaces auprès du système de soins. Face à une attitude de suspicion et de déni du caractère organique de leurs symptômes, ces personnes ont été contraintes à une errance thérapeutique insatisfaisante et dangereuse. Les patients se sont mobilisés, au sein d'associations, pour alerter sur ce qu'ils ont d'emblée nommé Covid long, dénoncer l'insuffisance de la prise en charge, réunir les travaux scientifiques, soutenir les personnes atteintes, favoriser le partage de l'information, et revendiquer l'amélioration du parcours de soins. À l'instar de l'alliance établie entre soignants ou chercheurs et personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les personnes souffrant de Covid long et leurs représentants doivent être pleinement impliqués dans l'élaboration et la conduite de protocoles expérimentaux. Cette implication est conforme aux principes

² <https://clinicaltrials.gov/>

de Denver, énoncés en 1983 par les personnes vivant avec le VIH : « *Nothing about us without us* ». Pour une agence de financement et d'animation de la recherche comme l'ANRS MIE, cette implication est indispensable.

Il y a 5 ans, le virus SARS-CoV-2 a pris le monde par surprise, en provoquant un choc sanitaire, social et économique planétaire. Les acteurs de la recherche scientifique et médicale se sont rapidement et massivement mobilisés pour identifier le virus, comprendre sa diffusion, développer des tests, des traitements et des vaccins, et contenir le fardeau du Covid-19. Le Covid long s'avère difficile à caractériser, complexe et polymorphe, à la fois proche et différent des autres syndromes post-infectieux, mais les pistes physiopathologiques et thérapeutiques se précisent à mesure que la recherche valide ou infirme des hypothèses. Cinq ans, c'est court. C'est le moment de redoubler d'efforts. Un défi collectif, et multidisciplinaire, nécessitant des partenariats internationaux, et une approche de recherche participative. Les équipes de recherche doivent demeurer engagées sur le long terme, avec des moyens structurés et des financements adéquats. ♦

Long Covid: how to prevent, treat and advance research?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. COVID-19 excess mortality collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of Covid-19 related mortality, 2020-21. *Lancet* 2022 ; 399 : 1513-36.
2. Coste J, Tebeka S, Decio V, et al. Prevalence of post-COVID-19 condition in the French general population after the first epidemic waves. *Infect Dis Now* 2023 ; 53 : 104631.
3. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, et al. Protective effect of COVID-19 vaccination against long Covid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2023 ; 41 : 1783-90.
4. Rosen CJ. Viral variants, vaccinations, and long Covid — New Insights. *New Engl J Med* 2024 ; 391 : 561-62.
5. Park SO, Nanda N. Long Covid : a systematic review of preventive strategies. *Infect Dis Rep* 2025 ; 17 : 56.
6. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz D, et al. Outpatient treatment of Covid-19 with metformin, ivermectin, and fluvoxamine and the development of long Covid over 10-month follow-up. *medRxiv*. [Preprint]. 2022.12.21.22283753.
7. Robineau O, Hùe S, Surenaud M, et al. Symptoms and pathophysiology of post-acute sequelae following COVID-19 (PASC): a cohort study. *eBioMedicine* 2025 ; 117 : 105792.

Eric Rosenthal¹, France Lert², Yazdan Yazdanpanah³

¹Université Côte d'Azur, Inserm U1252,

ANRS Maladies infectieuses émergentes.

²ANRS Maladies infectieuses émergentes.

³Service des maladies infectieuses et tropicales,

Hôpital Bichat-Claude Bernard, Université Paris Cité,

Inserm UMR U1137, ANRS Maladies infectieuses émergentes.

eric.rosenthal@anrs.fr

TIRÉS À PART

E. Rosenthal



Tarifs d'abonnement m/s - 2026
**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

