

I-RECOVER

Protocole de gestion pour le syndrome de la COVID-19 de longue durée (SCLD)

L'approche décrite ci-dessous est un protocole de consensus basé sur une collaboration menée par le Dr Mobeen Syed (« Dr Been »), le Dr Ram Yogendra, le Dr Bruce Patterson, le Dr Tina Peers, et la FLCCC Alliance. Compte tenu du manque d'essais cliniques de traitement du syndrome de la COVID-19 de longue durée, ces recommandations sont fondées sur les mécanismes physiopathologiques de la COVID-19 et des maladies post-virales ainsi que sur notre expérience collective d'observation des réponses cliniques profondes et soutenues obtenues avec les approches thérapeutiques ci-dessous.

Ce protocole a également été utilisé pour traiter les **syndromes inflammatoires post-vaccinaux** avec un succès similaire. Comme pour tous les protocoles de FLCCC Alliance, les composants, les doses et les durées évolueront au fur et à mesure que les données cliniques s'accumuleront. Pour les informations les plus récentes sur les traitements optionnels, rendez-vous à : flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (voir la section SCLD).

Traitement initial du syndrome de COVID-19 de longue durée :

IVERMECTINE



0,2–0,4 mg/kg prise – une fois par jour avec les repas* pendant 3 à 5 jours (des doses plus élevées sont parfois nécessaires en cas d'anosmie)

* Prendre à jeun en cas de nausée/diarrhée/anorexie.

Après 3 à 5 jours, passez à une ou deux fois par semaine en fonction du délai avant la récurrence/persistance des symptômes.

Arrêter après 2 à 4 semaines si tous les symptômes ont disparu et ne se reproduisent pas.

Contre-indications relatives :

- Les patients sous warfarine nécessitent une surveillance étroite et un ajustement de la dose.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent nécessitent une évaluation plus approfondie des risques/bénéfices.



Si tous les symptômes ne disparaissent pas avec l'ivermectine :

CORTICOTHÉRAPIE



Une dose décroissante de **prednison**e comme suit :

1. 0,5 mg/kg par jour pendant 5 jours
2. 0,25 mg/kg par jour pendant 5 jours
3. 0,12 mg/kg par jour pendant 5 jours

Prendre le matin pour réduire l'impact sur le sommeil.

Les effets secondaires peuvent inclure : Augmentation de l'appétit, changements d'humeur, insomnie, glycémie élevée, dyspepsie.

À utiliser chez tous les patients :

THÉRAPIE DE REPOLARISATION DES MACROPHAGES/MONOCYTES

- Vitamine C — 500 mg deux fois par jour
- Acides gras oméga-3 — 4 µg/jour (Vascepa, Lovaza ou DHA/EPA)
- Atorvastatine — 40 mg par jour
- Mélatonine — 2 à 10 mg par nuit, commencer par une faible dose, augmenter selon la tolérance en l'absence de troubles du sommeil.

Supplément complémentaire

- Vitamine D3 — 2 000 à 4 000 UI par jour

En cas de symptômes neurologiques, c'est-à-dire manque de concentration, oubli, troubles de l'humeur :

FLUVOXAMINE

50 mg – deux fois par jour pendant 15 jours.

Réduire la dose ou interrompre la prise si des effets secondaires se développent. Des doses aussi faibles que 9 mg deux fois par jour ont montré leur efficacité.

Surveiller de près, car certains patients peuvent ne pas bien répondre. Certaines personnes peuvent ressentir une anxiété aiguë; surveiller et traiter avec soin pour éviter une escalade rare vers un comportement suicidaire ou violent.

Si le patient présente un essoufflement ou un faible taux d'oxygène :

ÉVALUATION PULMONAIRE

Référez-vous à un pneumologue si disponible, sinon effectuez une imagerie thoracique (tomodensitométrie (TDM) de préférence) pour évaluer toute organisation pulmonique secondaire (OP).

En cas de résultats cohérents avec l'OP secondaire, initier une **corticothérapie** comme ci-dessous. Il peut être nécessaire de répéter ou de prolonger le traitement si les symptômes ou les besoins en oxygène persistent.

TDM Tomodensitométrie
OP Organisation pulmonique

Si les symptômes n'ont toujours pas disparu ou réapparaissent après les régimes à l'ivermectine et aux corticostéroïdes :

TRAITEMENT DE L'ACTIVATION MASTOCYTAIRE SUSPECTÉE

Choisir un antihistaminique de type I et de type II ainsi qu'un stabilisateur de mastocytes, par exemple la loratadine, la famotidine et la rupatadine. Changer les médicaments en cas de faible réponse. Les doses approuvées par la FDA des États Unis de bon nombre des médicaments ci-dessous sont administrées une fois par jour, mais peuvent être utilisées jusqu'à trois fois par jour avec prudence et surveillance étroite en cas de faible réponse ou d'effets secondaires.

Traitement de première intention

- Régime pauvre en histamine
- **Antihistaminiques de type I** : Loratadine 10 mg, ou cétirizine 10 mg, ou fexofénadine 180 mg – trois fois par jour selon la tolérance.
- **Antihistaminiques de type II** : Famotidine 20 mg ou nizatidine 150 mg – deux fois par jour selon la tolérance.
- **Stabilisateurs des mastocytes** :
 - Rupatadine 10 mg – une fois par jour, ou kétotifène 1 mg – une fois par jour la nuit (augmenter selon la tolérance).
 - Possibilité d'ajouter : Cromoglycate de sodium 200 mg – trois fois par jour (augmenter lentement) ou quercétine 500 mg – trois fois par jour.

Traitement de deuxième intention

- Montelukast 10 mg (attention à la dépression chez certains) – une fois par jour.
- Naltrexone à faible dose (LDN) - commencer par 0,5 mg par jour, puis augmenter de 0,5 mg par semaine jusqu'à 4,5 mg par jour. À éviter si le patient est sous opiacés.
- Diazépam 0,5–1 mg deux fois par jour.
- ISRS.

DHA Acide docosahexaénoïque UI Unités internationales
EPA Acide eicosapentaénoïque mg/kg dose en mg par kg de poids corporel

I-RECOVER

2/3

Protocole de gestion pour le syndrome de la COVID-19 de longue durée (SCLD)

Le syndrome de la COVID-19 de longue durée (également « syndrome post-COVID-19 »)

Extrait de « Guide to the Management of COVID-19 », Dr Paul Marik / FLCCC Alliance
flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

Le syndrome de la COVID-19 de longue durée (SCLD) se caractérise par un malaise prolongé, des maux de tête, une fatigue généralisée, des difficultés de sommeil, une perte de cheveux, un trouble de l'odorat, une diminution de l'appétit, des articulations douloureuses, une dyspnée, des douleurs thoraciques et un dysfonctionnement cognitif [400-411]. Jusqu'à 80% des patients souffrent d'une maladie prolongée après la COVID-19. Le SCLD n'est pas seulement observé après l'infection par la COVID-19, mais il est observé chez certaines personnes qui ont reçu des vaccins (probablement en raison de l'activation des monocytes par la protéine S du vaccin). Le SCLD peut persister pendant des mois après l'infection aiguë et près de la moitié des patients signalent une qualité de vie réduite. Les patients peuvent souffrir de symptômes neuropsychologiques prolongés, y compris dans de multiples domaines de la cognition. [409, 412] Une caractéristique déroutante du SCLD est qu'il n'est pas prédit par la gravité initiale de la maladie; le syndrome post-COVID-19 affecte fréquemment les cas légers à modérés et les jeunes adultes qui n'ont pas eu besoin d'assistance respiratoire ou de soins intensifs. [411] L'ensemble des symptômes du SCLD est dans la majorité des cas très similaire au syndrome de réponse inflammatoire chronique (SRIC) / encéphalomyélite myalgique / syndrome de fatigue chronique. [411] Un facteur de différenciation important par rapport au SRIC est l'observation que le SCLD continue de s'améliorer de lui-même, quoique lentement dans la majorité des cas. Une autre observation importante est que le SCLD inclut plus de jeunes par rapport à la COVID-19 sévère qui affecte les personnes âgées ou les personnes présentant des comorbidités. De plus, la similitude entre le syndrome d'activation mastocytaire et le SCLD a été observée, et beaucoup considèrent le syndrome post COVID-19 comme une variante du syndrome d'activation des mastocytes. [413]

Le SCLD est très hétérogène et résulte probablement d'une variété de mécanismes pathogéniques. De plus, il est probable qu'un traitement retardé (par ivermectine) au début de la phase symptomatique entraînera une charge virale élevée qui augmentera le risque et la gravité du SCLD. Les théories suivantes ont été postulées pour expliquer le SCLD : [411]

1. Les symptômes respiratoires persistants (essoufflement, toux, tolérance réduite à l'effort) peuvent être liés à une organisation pneumonique non résolue (activation des macrophages pulmonaires).
2. Syndrome d'activation des monocytes. La persistance de débris viraux dans les monocytes entraîne une réponse immunitaire continue dans une tentative du système immunitaire d'éliminer la ou les protéines incriminées et les fragments d'ARN viral.
3. Les symptômes neurologiques peuvent être liés à une maladie thrombotique micro- et/ou macrovasculaire qui semble être courante dans la COVID-19 sévère. [414] Les IRM cérébrales à 3 mois après l'infection ont montré des changements microstructuraux chez 55% des patients. [415] De plus, les caractéristiques de l'encéphalopathie peuvent être liées à l'encéphalite et aux anticorps cérébraux auto-réactifs [416] ainsi qu'à une vasoconstriction cérébrale sévère. [417] La microvascularisation cérébrale exprime les récepteurs ACE 2 et les « pseudovirions » du SRAS CoV 2 peuvent se lier à l'endothélium microvasculaire provoquant une inflammation microvasculaire cérébrale et une coagulation. [418].

4. Un démasquage du syndrome d'activation mastocytaire (SAMA), ou le déclenchement de celui-ci. Les mastocytes sont présents dans le cerveau, en particulier dans l'éminence médiane de l'hypothalamus, où ils sont situés de manière périvasculaire près des terminaisons nerveuses positives pour l'hormone de libération de la corticotrophine. [419] Après stimulation, les mastocytes libèrent des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'histamine, la tryptase, les chimiokines et les cytokines, ce qui peut entraîner une inflammation neurovasculaire. [419] Le « brouillard cérébral », les troubles cognitifs et la fatigue générale rapportés dans le cadre de la COVID-19 de longue durée peuvent être dus à une inflammation neurovasculaire liée aux mastocytes.

Les signes et symptômes cliniques peuvent être regroupés dans les groupes suivants. La raison de ce regroupement est de permettre une thérapie ciblée spécifique à un organe/une thérapie individualisée.

1. Respiratoire : essoufflement, congestion, toux persistante, etc.
2. Neurologique/psychiatrique : brouillard cérébral, malaise, fatigue, maux de tête, migraines, dépression, déficit de l'attention/de la concentration, altération de la cognition, insomnie, vertiges, attaques de panique, acouphènes, anosmie, odeurs fantômes, etc.
3. Appareil musculo-squelettique : myalgies, fatigue, faiblesse, douleurs articulaires, incapacité à faire de l'exercice, malaise après l'effort, incapacité à effectuer les activités normales de la vie quotidienne (AVQ).
4. Cardiovasculaire : Palpitations, arythmies, syndrome de type Raynaud, hypotension et tachycardie à l'effort.
5. Autonomie : Syndrome de tachycardie posturale, transpiration anormale
6. Trouble de l'appareil digestif : Anorexie, diarrhée, ballonnements, vomissements, nausées, etc.
7. Dermatologique : Démangeaisons, éruptions cutanées, dermatographie
8. Muqueuses : Nez qui coule, éternuements, yeux qui brûlent et qui démangent.

Approche du traitement

L'approche thérapeutique doit être individualisée en fonction du regroupement des signes et symptômes cliniques. Cependant, en général, il est probable que les patients n'ayant pas reçu un traitement adéquat (ivermectine) pendant la phase symptomatique aiguë ni un traitement anti-inflammatoire/repolarisation macrophage adéquat (corticoïdes, statines, acides gras oméga 3, fluvoxamine, ivermectine, etc.) pendant la phase aiguë de la COVID-19 sont beaucoup plus susceptibles de développer le syndrome post COVID-19. Chez les patients présentant des symptômes respiratoires persistants, une imagerie thoracique est suggérée (de préférence une tomodensitométrie de la poitrine). Les personnes présentant une inflammation pulmonaire non résolue (organisation pneumonique) doivent être traitées par un traitement à base de corticostéroïdes (prednisone) et suivies de près. Une protéine C réactive doit être mesurée et des corticoïdes prolongés (titrés en fonction de la protéine C réactive) proposés à ces patients. Comme pour les patients qui se sont remis d'un

I-RECOVER

3/3

Protocole de gestion pour le syndrome de la COVID-19 de longue durée (SCLD)

choc septique, [420] une perturbation immunitaire prolongée (plusieurs mois) avec des cytokines pro- et anti-inflammatoires élevées peut contribuer au SCLD. Ceci est probablement la conséquence du syndrome d'activation des monocytes et une thérapie de repolarisation des monocytes est donc indiquée. De plus, un panel des cytokines peut permettre une thérapie anti-inflammatoire ciblée (maraviroc chez les patients ayant des taux élevés de CCR5). Il convient de noter que, tout comme les acides gras oméga 3, il a été démontré que les corticostéroïdes augmentent l'expression des lipides pro-résolvants, notamment la protectine D1 et la résolvine D4. [421] Un nombre inconnu de patients qui se sont rétablis d'une

organisation pulmonaire liée à la COVID-19 développeront une fibrose pulmonaire avec une limitation d'activité associée. Les tests de la fonction pulmonaire démontrent un modèle de type restrictif avec une diminution du volume résiduel et de la DLCO.[406] Ces patients doivent être renvoyés à un pneumologue spécialisé dans la fibrose pulmonaire. Le traitement antifibrotique peut avoir un rôle chez ces patients, [380-383] cependant des données supplémentaires sont nécessaires avant que ce traitement puisse être plus généralement recommandé. Comme discuté ci-dessus, le bloqueur des récepteurs de la sérotonine, cyproheptadine, peut réduire le risque de fibrose pulmonaire. [256]

Références

256. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
380. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
381. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
382. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
383. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
400. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
401. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
402. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
403. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
404. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
405. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
406. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
407. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
408. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
409. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
410. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
411. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
412. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
413. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
414. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020.
415. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020.
416. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
417. Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
418. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
419. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
420. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
421. Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
422. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
423. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
424. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
425. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF- κ B, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
426. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
427. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuro-peptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
428. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Avis de non-responsabilité

Le protocole I-RECOVER est né de l'expérience clinique uniquement et est donc destiné uniquement à des fins éducatives pour les prestataires de soins de santé concernant les approches de traitement empiriques potentiellement bénéfiques pour le syndrome de la COVID-19 de longue durée. Ne négligez jamais les conseils médicaux professionnels en raison de ce que vous avez lu sur notre site Web et de nos publications. Ces informations ne visent pas à remplacer les conseils, le diagnostic ou le traitement médicaux professionnels pour aucun patient. Le traitement d'un patient individuel est déterminé par de nombreux facteurs et doit donc reposer sur le jugement de votre médecin ou d'un professionnel de la santé qualifié. Recherchez toujours leur avis pour toutes questions que vous auriez concernant votre santé ou votre problème médical.



Veillez vérifier régulièrement les mises à jour de nos protocoles !

Nos recommandations de médicaments et les dosages peuvent être mis à jour au fur et à mesure que d'autres études scientifiques émergent.