


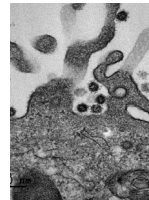
► La pandémie de COVID-19 a entraîné des séquelles persistantes chez environ 5 % des malades, représentant ainsi un nombre considérable de patients, souvent en âge de travailler (18 à 50 ans). Parmi ces malades, une surreprésentation des femmes est observée. La fatigue chronique, l'anxiété et la dépression ainsi que les déficits cognitifs représentent les séquelles neurologiques les plus fréquentes, qui sont particulièrement invalidantes. Il s'agit donc d'une urgence sociétale, nécessitant l'identification de pistes thérapeutiques fondées sur la compréhension des mécanismes pathologiques sous-jacents. Cette revue fait un état des lieux des connaissances actuelles du COVID long neurologique. ◀

Série thématique

COVID long : une maladie chronique émergente ?

COVID long neurologique, mécanismes envisagés et perspectives thérapeutiques

Anny Slama Schwok 



Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm U938, Paris, France.

anny.slama-schwok@inserm.fr

la première infection, phénomène d'autant plus marqué chez les sujets âgés. Par contre, les séquelles de longue durée de la COVID-19 sont plus fréquentes chez les femmes. Cette variation en fonction du sexe, masculin ou féminin, a été aussi rapportée dans des cohortes de patients souffrant de séquelles neurologiques du COVID long [4]. Celles-ci affectent plus particulièrement des sujets jeunes et d'âge moyen (entre 18 et 50 ans), ce qui en fait un problème de société préoccupant [5]. Bien qu'il n'y ait pas encore de données statistiques claires concernant les séquelles de la COVID-19 chez les populations plus jeunes (enfants et adolescents), une étude relate que les très jeunes peuvent avoir des symptômes de toux, de fatigue et de maux de tête, mais majoritairement, pas de séquelles au-delà de trois mois [6]. Cependant, une autre étude, fondée sur les réponses à des questionnaires de parents de 510 enfants britanniques, rapporte l'existence de symptômes supplémentaires sur des périodes plus longues, comme une difficulté de concentration et une mémoire à court terme altérée [7].

La proportion de malades ayant un COVID long par rapport à l'ensemble des malades atteints par la COVID-19 pourrait dépendre de la souche virale du SARS-CoV-2 impliquée, bien qu'il y ait une controverse à ce sujet dans la littérature [8, 9].

Le taux moyen de COVID long est de l'ordre de 4 % à 6 %, ce qui représente un nombre très important de malades, compte tenu du nombre de personnes contaminées²

Spécificités du COVID long

Les séquelles de la COVID-19, communément appelées COVID long, sont définies par des symptômes persistants, ne pouvant être expliqués par une autre cause, et qui se manifestent trois mois après la première infection par le virus SARS-CoV-2¹ [1].

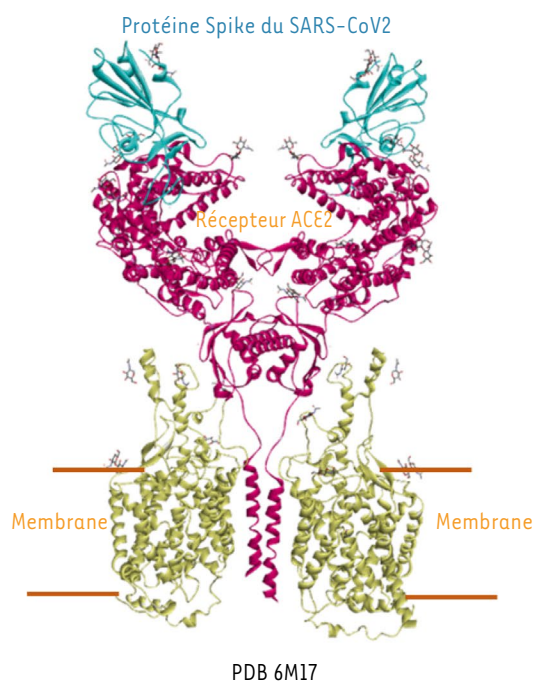
Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue, des troubles neurologiques, des troubles cognitifs (brouillard cérébral ou *brain fog*), des troubles de l'odorat et du goût, des troubles cardiaques et respiratoires. Ces séquelles peuvent toucher aussi bien des patients ayant subi une forme sévère de la COVID-19, nécessitant une hospitalisation (pneumonie, hypoxie), que des patients n'ayant eu qu'une forme bénigne (toux et fièvre transitoires), voire à peine remarquée. Cependant, la probabilité d'avoir des symptômes persistants est plus élevée chez les patients ayant eu une forme sévère, qui sont en majorité des hommes par rapport aux patients ayant eu une forme légère, qui sont en majorité des femmes [2, 3]. En effet, il a été observé que les hommes présentaient plus fréquemment des formes sévères lors

Vignette (© Philippe Roingard et Sébastien Eymieux, Université de Tours).

¹ <https://www.who.int/europe/newsroom/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>

² <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=001>

A Entrée du virus par liaison aux récepteurs ACE2 (épithélium nasal...)



B Pénétration du virus dans le cerveau

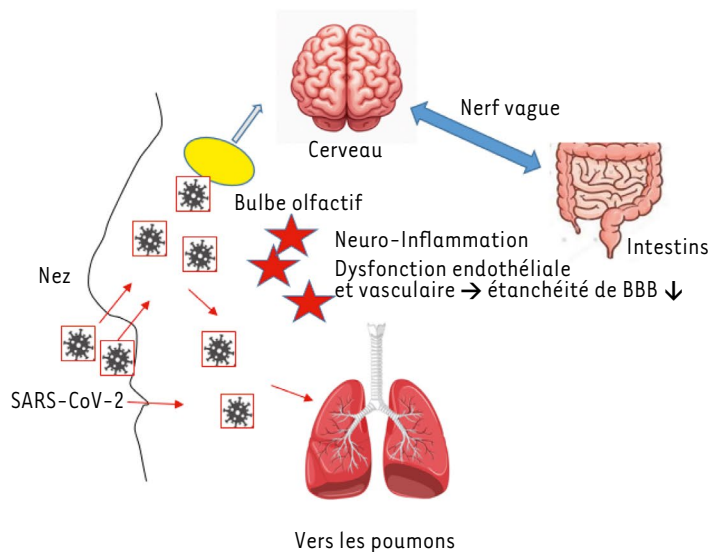


Figure 1. Voies d'entrée du virus SARS-CoV-2 dans le système nerveux. **A.** Vue moléculaire de l'attachement de la protéine virale Spike (en bleu) au récepteur humain ACE2 (en violet) se trouvant à la surface de cellules épithéliales nasales et pulmonaires. La membrane de la cellule est représentée par deux lignes marron (<https://www.rcsb.org/structure/6M17>). **B.** Chemins de pénétration du virus dans le système nerveux central : voie directe, via le bulbe et le nerf olfactif, et via la circulation une fois la barrière hématoencéphalique (BBB) endommagée ; voie indirecte via l'axe intestin-cerveau par l'intermédiaire du nerf vague.

lors de cette pandémie, soit 778 millions de cas dans le monde, dont 7 millions de fatalités depuis 2020. Environ 15 % des malades souffrant du COVID long (chiffre possiblement sous-estimé puisque la maladie n'est pas toujours rapportée auprès des services de santé) ont une qualité de vie particulièrement dégradée, avec des symptômes encore présents plus d'un an après le début de l'infection. En particulier, le COVID long peut donner lieu à de l'anxiété et à de la dépression chez environ 35 % des patients [10].

Les personnes ayant reçu au moins deux doses de vaccin présentent un risque plus faible de réinfections et de COVID long que celles n'ayant pas complété leur schéma vaccinal (respectivement risque de 24 % et 64 %). Toutefois, cette étude repose sur un échantillon restreint de 92 patients [11]. Cependant, d'autres analyses supportent ces conclusions [12-14]. Les facteurs de risques associés au COVID long incluent également la présence de maladies préexistantes avant l'infection, notamment la cirrhose, le diabète et certains cancers – en particulier les cancers hématologiques – ainsi qu'un état d'immunodépression [15], ou une altération de la santé mentale. Certains facteurs socio-économiques, dont la malnutrition et l'obésité, augmentent les risques d'infection sévère et de COVID long [16]. Il est très difficile d'évaluer l'impact d'autres facteurs socioéconomiques, comme l'iso-

lement et la précarité. Des phénomènes de réinfection ont été souvent observés chez les personnes souffrant de COVID long, ce qui démontre probablement une défaillance de leur système immunitaire, possiblement induite par les infections répétées. Un des mécanismes suggérés pour expliquer ces réinfections serait aussi la facilitation de l'infection³ liée à la production accrue d'anticorps non neutralisants dirigés contre la nucléocapside virale (*antibody-dependent enhancement* ou ADE) [17].

Cette revue s'intéresse plus particulièrement aux symptômes et aux séquelles neurologiques associés au COVID long (*Long Neuro-COVID*, ou LNC).

³ La facilitation de l'infection par des anticorps est un phénomène se produisant lors d'une infection virale, quand des anticorps non neutralisants de l'hôte facilitent l'entrée du virus dans certaines cellules hôtes, et parfois aussi sa répllication (ndlr).

Voies d'entrée du virus SARS-CoV-2 dans le système nerveux central

Le virus SARS-CoV-2 est un virus respiratoire qui infecte en premier lieu les cellules épithéliales de la cavité nasale et des poumons, en se fixant aux récepteurs ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) présents à leur surface (Figure 1A) ; il s'attache également aux macrophages résidents, notamment aux macrophages alvéolaires. La proximité du nerf olfactif à la cavité nasale en fait une porte d'entrée du virus vers le cerveau, via le bulbe olfactif. De plus, l'inflammation induite lors de la primo-infection, en particulier lorsqu'elle est sévère, peut induire une « avalanche » cytokinique, en particulier d'IL-6 (*interleukin 6*), de TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) et de IFN- γ (interféron- γ) [2, 18, 19]. Ces cytokines peuvent altérer la fonction endothéliale, conduisant à des dommages de la barrière hématoencéphalique. Une fois dans le sang, le virus peut ainsi infecter de nombreuses cellules du cerveau, en particulier les cellules gliales, dont les astrocytes, mais aussi les neurones qui portent tous à leur surface les récepteurs ACE2. L'infection des cellules gliales induit la sécrétion de cytokines, qui peuvent endommager la plasticité des synapses, et altérer la couche de myéline, ce qui conduit à une altération de la neurotransmission (Figure 1B). D'autres voies indirectes d'entrée du virus dans le cerveau sont aussi impliquées, dont une rétro-entrée grâce à des connexions cerveau-intestins, en particulier via les ganglions trigéminaux et le nerf vague. Le nerf vague, par ses longues ramifications reliant le cerveau aux voies intestinales, constituerait l'une des portes d'entrée permettant l'infection des voies intestinales. D'autres voies directes d'infection du système digestif, en particulier via l'altération de la barrière intestinale seraient également possibles [20]. L'infection virale est susceptible également de conduire à une inflammation du nerf optique, quoique les neuropathies optiques du LNC seraient parfois d'origine ischémique⁴.

Méthodes pour la caractérisation du COVID long neurologique

Afin de définir et de distinguer le LNC de l'épisode infectieux initial (primo-infection sévère ou pas), différentes méthodes, décrites dans le Tableau I, sont utilisées. Par ailleurs, outre ces analyses biologiques, des questionnaires ont été élaborés afin de définir et de classer les symptômes neurologiques du COVID long, en particulier les difficultés cognitives [21, 22] (Tableau II). Les symptômes prédominants chez ces patients sont : un brouillard cérébral et une difficulté de concentration, une fatigue chronique, de l'anxiété, de la dépression, et des problèmes de sommeil.

Aspects génétiques

Les études visant à découvrir des prédispositions génétiques du COVID long sont en cours, notamment autour du gène FOXP4 (*forkhead box protein P4*) [23]. Des associations significatives entre ce gène et les symptômes de fatigue, d'asthme ont été découvertes dans plusieurs

cohortes de malades. Il est probable qu'afin de disposer d'un outil prédictif pour identifier les malades à risque de développer un LNC, ces marqueurs de prédisposition devront être associés à d'autres analyses (métaboliques, marqueurs du stress oxydant) [24, 25].

Mécanismes proposés du COVID long neurologique

Immunité, voies interféron, auto-immunité et activation des récepteurs H1 et H2

La primo-infection virale sévère induit une libération de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF- α et d'interférons (IFN) dont l'IFN- γ ; alors que la baisse de la charge virale devrait réduire l'inflammation directe causée par l'infection virale, on constate, chez les patients atteints de LNC, que le niveau d'expression de ces cytokines demeure élevé. Cela suggère l'existence de mécanismes inflammatoires adaptatifs amplifiant la libération de cytokines. La sécrétion d'IFN- γ provient surtout des cellules T mémoire CD4⁺ dont la concentration est augmentée chez ces patients (Tableau I). Les cellules T mémoire CD8⁺, quant à elles, dont le nombre est diminué chez les patients atteints de LNC par rapport aux patients convalescents (c'est-à-dire des patients ayant guéri de leur première infection sans souffrir de COVID long), sécrètent plus d'IL-6. L'activation des cellules T CD8⁺ ainsi que celle de leurs cellules effectrices CD45RA⁺ (*effector memory T cells*) répond spécifiquement à la présence des protéines virales de la nucléocapside (N) et de la membrane (M) [2, 26]. L'analyse d'échantillons de sérum de 39 patients a révélé une présence plus importante de plusieurs sous-types d'IFN et d'autoanticorps dirigés contre l'ADN double brin (*anti-dsDNA*) [27], un marqueur de maladies auto-immunes, chez les patients souffrant de LNC que chez les patients convalescents. De plus, des titres élevés d'autoanticorps associés au système nerveux central chez les patients souffrant de LNC sont corrélés à une plus grande sévérité des symptômes et à une réduction plus importante des performances cognitives [28]. Le traitement par un antagoniste des récepteurs histaminiques H1 et H2, présents à la surface des lymphocytes T, utilisé notamment pour traiter l'asthme, a permis de réduire certains symptômes, tels que la fatigue ainsi que les troubles neurologiques et dermatologiques chez 26 patients atteints de COVID long après une primo-infection légère [29], comparative-ment à 25 patients n'ayant pas reçu ce traitement. Des suppléments anti-inflammatoires (polyphénols, folates, vitamines C et D, etc.) semblent également bénéfiques aux malades atteints de LNC [16, 30].

⁴ Une ischémie est la diminution de l'apport sanguin artériel à un organe. Cette diminution entraîne essentiellement une baisse de l'oxygénation des tissus (ndlr).



Méthode	Régulation positive	Régulation négative	Mécanisme	Réf.
Protéomique du plasma	Gènes associés à l'immunité innée Marqueurs du stress oxydant et du stress mitochondrial Gènes associés à l'hypoxie (HIF), et VEGF	Gènes associés à la neurotransmission dépendante de la dopamine et du glutamate	Marqueurs de neuro-dégénération Marqueurs d'inflammation et de stress oxydant Hypo-métabolisme des régions frontales et temporales du cerveau Remodelage vasculaire	[18, 19] [18]
Détection des protéines et de l'ARN viral	Fragments de protéines Spike (S) et de nucléocapside (N) ADN / ARN viral		Neuroinvasion directe du cerveau et du SNC (détectés à l'autopsie) Neuroinvasion via le nerf olfactif	[18] [20, 21]
Détection d'auto-anticorps	Anticorps anti- IFN- α , et anti-NMDAR		Développement de l'auto-immunité	[22-25]
Réactivations de pathogènes	Virus de l'herpès, bactéries		Réactivation par le SARS-CoV2 dans des réservoirs viraux communs	[26]
Analyses hormonales	Augmentation dans le sérum de la ferritine, d'estradiol, et de fibrinogène	Dysfonction thyroïdienne Baisse de NAD	Perturbation endocrine et inflammation persistante Fatigue, cycle circadien perturbé Micro-caillots / hypoxie	[27] [28]
Analyses Immunologiques	Augmentation des cellules T CD4 ⁺	Diminution de l'activation des cellules mémoires T CD8 ⁺ T produisant l'IFN- γ via la nucléocapside N	Production d'IL-6 par les cellules T CD8 ⁺ dépendante de la nucléocapside N, corrélée avec la sévérité des symptômes neurologiques, en particulier la douleur perçue par ces patients	[2, 18, 29]
Imagerie de l'œil		Diminution de la perfusion de la rétine		[30]
Imagerie cérébrale fonctionnelle :	Augmentation des niveaux de glutamate ¹	Diminution du NAA et du glutathion	Fatigue, perte de mémoire et connexions fonctionnelles altérées Modifications de la microstructure de la matière blanche	[31, 32] [33]
Tomographie (PET Scan)	Activation des cellules gliales		Activation de l'inflammation via la sécrétion de neuropeptides et de cytokines par les cellules gliales ²	[31] [23]
IRM fonctionnelle		Connectivité fonctionnelle cérébrale réduite		[32]

Tableau 1. Outils d'analyse et mécanismes identifiés ou supposés du COVID long neurologique. IFN - γ : Interféron- γ ; IL-6 Interleukine-6 ; N : protéine virale de la nucléocapside ; NAA : N-acétyl aspartate ; NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide ; NMDAR. récepteur du N-méthyl-D-aspartate ; S : protéine virale Spike ; SNC : système nerveux central ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

¹Le glutamate est un des neurotransmetteurs participant à la plasticité neuronale et à la remyélinisation.

²L'activation des cellules gliales est un marqueur de l'inflammation, qui est souvent accompagnée d'une plasticité synaptique dégradée (mémoire), réminiscente de celle observée lors de maladies neurodégénérative. Cette étude montre le lien entre inflammation et déficit cognitif lors du LNC.

Symptômes	Origine/ Mécanisme(s)	Traitements	Réf.
Fatigue chronique	Réservoirs viraux, réactivation virale Sommeil perturbé Troubles du cycle circadien	Antiviraux, sérotonine, mélatonine	[28, 32, 58, 59, 63, 65] 4]
Perte du goût et/ou de l'odorat	Infection du nerf olfactif et de l'épithélium olfactif	Rééducation de l'odorat Aprepitant (antagoniste des récepteurs neurokinine-1)	[20, 21, 66]
Cytokines inflammatoires persistantes Déficits cognitifs Brouillard cérébral Troubles de l'attention	Neuro-Inflammation Neurotransmission altérée Métabolisme mitochondrial altéré, stress oxydant	Anticorps anti-IL-6, AINS (Naproxen, Indométhacin). Naltrexone + NAD Coenzyme Q10 Vitamine C + NAC Glutathion	[18, 32, 33, 57] [4]
Migraines Inflammation du CNS Polyneuropathies Dysautonomie familiale, neuropathies		Corticoïdes et immunoglobulines. Vitamine B12	[67] [51, 54] [68]
Anxiété, dépression Épilepsies Psychoses, démences	Neuro-Inflammation Axe cerveau intestins Neurotransmission altérée	Pré/probiotiques Antidépresseurs	[67]

Tableau II. Symptômes les plus fréquents chez les patients atteints de COVID long neurologique et pistes thérapeutiques.

AINS : composés anti-inflammatoires non-stéroïdiens ; NAC : N-acétyl-cystéine.

Activation des cellules gliales et altération cognitive

Une étude réalisée par tomographie par émission de positons⁵ a montré que le brouillard cérébral est caractérisé par une réponse neuro-immune, impliquant l'activation des cellules gliales et un stress mitochondrial [31]. Cette étude conduite chez des patients atteints de LNC et souffrant de troubles cognitifs a analysé le lien entre l'activation des cellules gliales et la cognition en utilisant un marqueur se liant à une protéine mitochondriale de ces cellules [31]. Elle a montré que, chez ces patients, l'activation gliale est en grande partie responsable de la persistance des sécrétions de cytokines inflammatoires. Une étude plus récente suggère un lien différentiel, en fonction du sexe, entre les profils cytokiniques inflammatoires et les symptômes neuropsychiatriques : chez les femmes, un déséquilibre persistant entre les réponses pro- et anti-inflammatoires est associé à une altération cognitive, mais n'est pas lié de façon significative à la dépression, alors que, chez les hommes, l'inflammation est inversement associée à la sévérité de la dépression et aux troubles cognitifs [32].

De plus, les cellules gliales étant impliquées dans la plasticité synaptique, leur activation peut altérer les connexions synaptiques (voir

Figure 2, schéma du milieu), participant ainsi à des dommages et à des changements de la structure du cerveau (matière blanche) [21, 33]. Ainsi, les patients atteints de LNC souffrent plus souvent de dépression que les patients convalescents, en raison de l'activation gliale dans l'hippocampe [34].

Dépression et centres anatomiques du cerveau et du tronc cérébral

Au niveau anatomique, trois centres cérébraux sont impliqués dans la mémoire et les émotions, et une étude réalisée par imagerie par résonance magnétique (IRM) à haute résolution a établi que, si la connectivité entre ces centres est altérée, des troubles dépressifs majeurs (*major depressive disorders* ou MDD) sont probables [35]. Cela concerne le cortex préfrontal dorso-latéral, impliqué dans la régulation des émotions, ainsi que l'amygdale et l'hippocampe, situés dans le lobe temporal. L'amygdale intervient principalement dans le traitement des émotions, en particulier la peur ; elle est en outre le siège de la neurogenèse à l'âge adulte, tandis que l'hippocampe est le lieu où « s'impriment » les événements à mémoriser [36, 37]. Une autre étude

⁵ La tomographie par émission de positons (*PET scan pour positron emission tomography*) est une méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons (*positrons* en anglais) issus d'un produit radioactif injecté au préalable (ndlr).

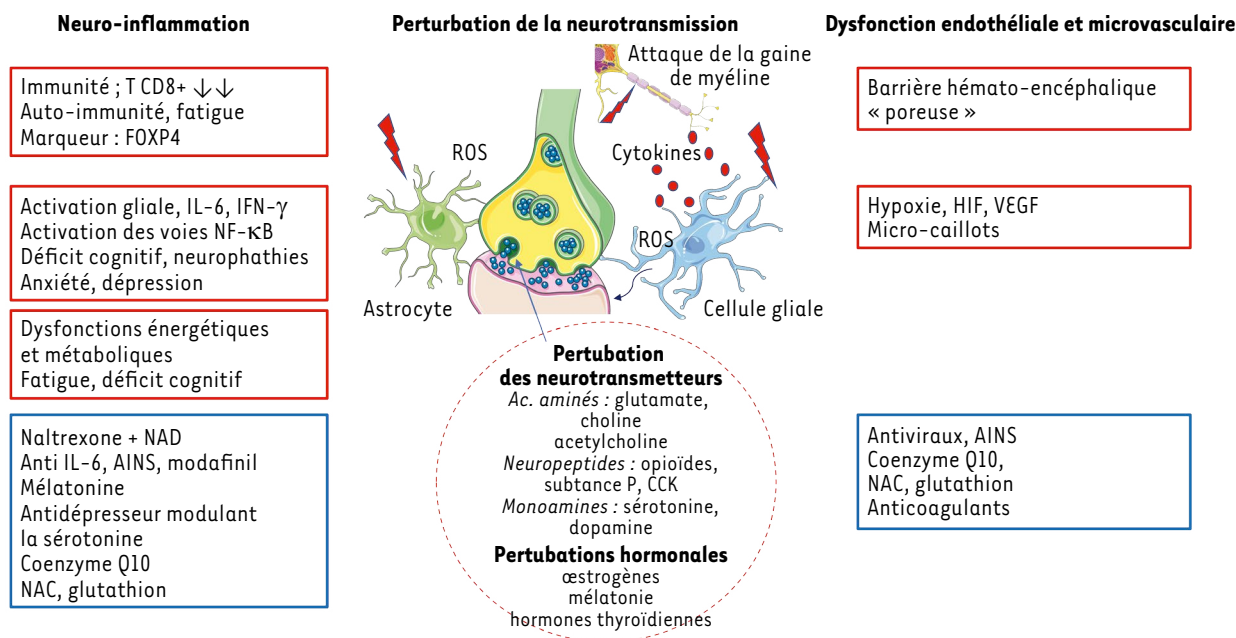


Figure 2. Principaux symptômes et mécanismes du COVID long neurologique (encadrés en rouge) **et pistes thérapeutiques envisagées** (encadrées en bleu). La persistance de niveaux élevés de cytokines et une signalisation inflammatoire accrue chez les patients atteints de LNC entraîne une activation gliale, elle-même sécrétant des cytokines et modifiant la transmission synaptique et l'intégrité de la gaine de myéline (une synapse inter-neurones et ses cellules associées sont représentés schématiquement au milieu de la figure). De plus, on constate des modifications des taux de neurotransmetteurs, accompagnées par des symptômes cognitifs et de fatigue, éventuellement anxiété et dépression, souvent liés à l'axe intestin-cerveau. Des troubles de l'immunité et l'auto-immunité sont souvent constatés chez les patientes souffrant de LNC. La présence de protéines virales N et S pourrait être à l'origine des dysfonctionnements endothéliaux et microvasculaires, et des micro-caillots observés dans le cerveau *post-mortem*. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; NAC : N-acétyl-cystéine ; CCK : cholécystokinine.

réalisée par IRM à haute résolution chez les patients LNC montre une inflammation et une suractivation du système immunitaire dans le tronc cérébral ; cette atteinte du tronc cérébral est susceptible d'altérer certaines fonctions autonomes dont le contrôle de la respiration autonome, pouvant ainsi expliquer la persistance des symptômes cliniques [38].

Dépression et démyélinisation axonale

Des études *in vitro* et des analyses *post-mortem* du cerveau de patients montrent que le virus SARS-CoV-2 peut infecter des astrocytes, entraînant une altération de leur profil sécrétoire et de la biosynthèse des neurotransmetteurs, ce qui provoque une perte de la viabilité neuronale et une démyélinisation des axones [39, 40]. L'atteinte de la myéline dans le cerveau, particulièrement chez les patients souffrant de dépression post-COVID, semble être un marqueur différenciant ces patients des patients convalescents ou de personnes non infectées [41].

Dépression et neurotransmetteurs

Certains neurotransmetteurs, comme la substance P, et l'énképhaline avec ses récepteurs μ -opioïdes ont été associés à la neuro-inflamma-

tion et à l'induction de phénomènes d'anxiété et/ou de dépression [42, 43]. En effet, les astrocytes et la microglie sécrètent et réagissent à ces neurotransmetteurs, participant à la communication interneurones dans le cortex. Une communication altérée entre ces cellules peut conduire à une structure synaptique désorganisée et à une signalisation aberrante, impliquant notamment les récepteurs opioïdes, qui sont souvent associés à des troubles neuropsychiatriques [44].

Activation gliale, métabolisme et stress oxydant

L'activation gliale se manifeste aussi par des modifications du métabolisme cérébral, dépendant des neurotransmetteurs dopamine et glutamate (Tableau 1) [45, 46]. Les patients ne se plaignant plus de déficits cognitifs présentent des niveaux plus élevés de glutamate et de N-acétylaspartate. Chez les patients atteints d'une primo-infection sévère, des taux élevés de ferritine (protéine impliquée dans le stockage du fer) sont associés à l'apparition d'un brouillard cérébral, ce qui concorde avec une modification de l'homéostasie

mitochondriale du fer, et plus généralement, avec un déséquilibre lié au stress oxydant [21]. Des analyses protéomiques du sérum de patients atteints de LNC montrent, en effet, des changements dans les marqueurs de réparation de l'ADN, du stress oxydant et de la dégranulation des neutrophiles, en lien avec un dysfonctionnement mitochondrial [47]. Des études réalisées chez des hamsters atteints de COVID long indiquent, par ailleurs, une surexpression des gènes de l'immunité innée et des modifications dans l'expression des gènes associés à la transmission synaptique dépendante de la dopamine et du glutamate dans le tronc cérébral [45].

Le naltrexone, un antagoniste des neurotransmetteurs enképhalines et de leurs dérivés, présentant une forte affinité pour les récepteurs μ -opioïdes (récepteurs de l'enképhaline) est l'un des traitements administrés aux patients atteints de LNC pour soulager la fatigue chronique semblable à la myalgie⁶ (*myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)*) [48]. Le naltrexone aide aussi à réduire le brouillard cérébral chez certains patients, étant également un antagoniste spécifique du récepteur Toll-like 4 (TLR4) des cellules immunitaires, dont l'activation conduit à la libération de cytokines pro-inflammatoires. L'administration de naltrexone est souvent accompagnée de celle de NAD (*nicotinamide adenine dinucleotide*), en tant que traitement qui diminue la fatigue chez certains patients LNC [48]. NAD est un dérivé dinucléotidique impliqué dans la production d'ATP et les réactions d'oxydo-réduction, important en particulier pour restaurer le métabolisme, la signalisation et l'énergie cellulaires.

Réservoirs viraux et perméabilité de la barrière hématoencéphalique

L'existence de réservoirs viraux dans certains tissus et ganglions (comme le cerveau, le liquide céphalo-rachidien, le système digestif, les ganglions trigéminaux etc [40, 49, 50]) chez les patients souffrant de LNC pourrait être la conséquence de la défaillance du système immunitaire qui ne parvient pas à éliminer totalement le virus ou ses débris [49, 51, 52]. Ces réservoirs pourraient libérer dans la circulation de faibles concentrations de protéines virales, telles que la protéine de nucléocapside (N), la protéine Spike (S), ou leurs produits de dégradation partielle [49]. De plus, il est connu que certains virus, tels que le virus d'Épstein Barr et autres herpes virus, sont présents à l'état dormant dans des réservoirs cellulaires ; l'entrée du SARS-COV-2 dans ces mêmes réservoirs pourrait les réactiver. Cette hypothèse a aussi été invoquée pour expliquer la réactivation possible d'autres pathogènes lors de la COVID-19, comme ceux responsables de la maladie de Lyme. Cependant, le lien de causalité entre LNC et réactivation virale ou bactérienne reste, d'après des recherches récentes, difficile à établir [22].

La présence des protéines virales N et S dans les autopsies de cerveaux de patients peut s'expliquer par une perméabilité accrue de la barrière hématoencéphalique induite par le virus [46], suite à l'inflammation

et au stress oxydant au niveau des microvaisseaux sanguins du cerveau. Les analyses plasmatiques montrent en effet une baisse du glutathion, une molécule à effet antioxydant, ainsi qu'une activation de l'expression des gènes *HIF*, associés à l'hypoxie (*hypoxia inducible factor*), et du *VEGF* (*vascular endothelial growth factor*) [47].

Ces dysfonctionnements endothéliaux et microvasculaires du cerveau sont associés à des troubles cognitifs persistants chez les patients atteints de LNC [53]. L'existence de micro-caillots est aussi associée à une perméabilité accrue de la barrière hématoencéphalique, qui permet l'invasion de fibrinogène, cohérente avec des anomalies de la coagulation et le risque de thrombose lors de la primo-infection [22, 49, 51]. Des micro-caillots, probablement résultant d'une hypoxie locale ont aussi été observés dans le cerveau de grands singes lors d'une primo-infection par le virus SARS-CoV-2 [54].

Altération de la neurotransmission et effets spécifiques au sexe

La neurotransmission par l'intermédiaire du glutamate et de la dopamine est plus faible chez les patients souffrant de LNC, ainsi que chez des modèles animaux [45]; réciproquement, les processus de réparation et de reformation de la myéline dans le cerveau sont associés à une augmentation du taux en glutamate et en N-acétyl-aspartate [39]. La neurotransmission par l'intermédiaire de la sérotonine est aussi perturbée chez les patients atteints de LNC [55]. De plus, des modifications des niveaux de peptides neurotransmetteurs tels que la substance P et la cholécystokinine (CCK), associées à la neurotransmission et à la douleur, sont impliquées dans l'anxiété et la dépression [43]. La CCK est un peptide hormonal intestinal dont certains récepteurs se trouvent sur le nerf vague [43, 51], qui participe à la transmission *via* l'axe cerveau-intestins. Ces différents neuropeptides pourraient ne plus assurer correctement leur fonction de neurotransmission, car empêchés par leur association à la nucléoprotéine virale N [50, 56]. Il a aussi été décrit que les patients atteints de LNC souffrent souvent d'insomnie, ce qui pourrait être lié à des altérations du cycle circadien et du taux de sérotonine [57].

Il est également possible que des modifications des taux d'hormones sexuelles féminines, en particulier l'augmentation de l'estradiol, participent à certains des symptômes du LNC, dont des troubles du cycle hormonal et de l'humeur [3], ce qui pourrait expliquer la plus grande proportion de LNC chez les femmes. En effet, bien que les femmes soient mieux protégées que

⁶ La myalgie désigne toute douleur musculaire. Les myalgies peuvent être isolées et disparaître spontanément ou être associées à d'autres symptômes comme la fièvre ou une fatigue importante. Les myalgies peuvent être dues à un effort physique intense, à un stress émotionnel ou à une maladie infectieuse (ndlr).



les hommes lors de la primo-infection en raison de la robustesse de leurs réponses immunes, à la fois innée et adaptative, elles sont plus vulnérables à des maladies inflammatoires chroniques lors du LNC [2, 3, 32, 58]. Un lien entre une signalisation œstrogénique altérée et la fatigue chronique (ME/CFS) associée au LNC a été aussi proposé pour expliquer la prévalence accrue de ce symptôme chez les femmes [59]. Enfin, une perturbation dans les hormones thyroïdiennes a également été suggérée comme l'une des causes possibles de la fatigue chronique [60].

Activation du récepteur AhR et inflammation

Le récepteur AhR (*aryl hydrocarbon receptor*) est associé au métabolisme du tryptophane, un acide aminé aromatique, qui comme les autres acides aminés aromatiques, la tyrosine et la phénylalanine, constitue des précurseurs dans la synthèse de nombreux neurotransmetteurs, tels que la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline, etc., dont la synthèse est réalisée en particulier par le microbiote intestinal [50, 56]. L'axe intestin-cerveau, par l'intermédiaire du nerf vague, pourrait donc être impliqué dans les altérations des voies de neurotransmission et des déficits cognitifs chez les patients atteints de LNC comme évoqué dans le paragraphe précédent.

L'activation du récepteur AhR par le virus SARS-CoV-2 [61] peut aussi amplifier l'inflammation en augmentant la libération de cytokines par les cellules immunitaires, qui survient lors de la primo-infection [62, 63]. Cette activation de AhR, qui diminue la réponse antivirale du patient, peut être renforcée par la pollution, les déséquilibres hormonaux et l'âge (par l'intermédiaire de AhR qui peut fixer certaines hormones et polluants [64]).

Les pistes thérapeutiques

Il n'existe pas de remède « miracle », mais plutôt un arsenal thérapeutique visant certains symptômes. L'hétérogénéité des symptômes nécessite une médecine de précision adaptée à chaque patient. C'est pourquoi il est nécessaire d'étendre la recherche de biomarqueurs [19] et de réaliser des études épidémiologiques appropriées en s'appuyant sur les données de patients pour catégoriser les réponses des patients aux traitements.

Les symptômes les plus fréquents, ainsi que les perspectives thérapeutiques associées, sont résumés dans le *Tableau II*.

Fatigue chronique, déficits cognitifs, anxiété, encéphalopathies

La combinaison de Naltrexone à faible dose (*low dose naltrexone LDN*) [50] avec le NAD constitue une approche thérapeutique permettant de diminuer les troubles cognitifs et la fatigue. Cette supplémentation avec le NAD vise à pallier la baisse de la concentration de NAD chez les patients souffrant de LNC, probablement due au stress oxydatif et aux perturbations énergétiques et métaboliques [48] (*Tableau I*).

L'utilisation de patches de nicotine a aussi été proposée à certains patients souffrant de LNC, en lien avec une perturbation de la neurotransmission cholinergique [65]. L'inflammation peut, quant à elle, être traitée par des inhibiteurs d'IL-6, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticoïdes.

Des atteintes de la myéline peuvent être constatées dans certaines zones du cerveau et du système nerveux périphérique, comme décrit plus haut. Les patients souffrants de ces symptômes sont généralement traités par des immunothérapies (corticostéroïdes et/ou immunoglobulines). La supplémentation en vitamine B12, nécessaire à la formation de la myéline, serait bénéfique dans ce cas. Les suppléments alimentaires antistress oxydant (N-acétylcystéine, glutathion), ainsi que des probiotiques permettant de restaurer les absorptions intestinales d'acides aminés tels que le tryptophane, le précurseur nécessaire à certains neurotransmetteurs seraient également utiles à prescrire. Les épisodes dépressifs sont atténués par certains antidépresseurs, dont la fluvoxamine, qui présentent aussi une activité antivirale et anti-inflammatoire [10]. L'administration de mélatonine ou de son agoniste, l'agomélatine, serait utile pour restaurer le cycle circadien et aurait des effets antidépresseurs [10].

L'hypothèse de l'existence de réservoirs viraux dans lesquels le virus se réplique suggère l'utilisation d'antiviraux pour bloquer la réplication virale et contrer une partie des séquelles du COVID long. Alors que le Paxlovid et le Remdesivir⁷ peuvent être administrés lors d'une primo-infection sévère, ils se révèlent moins efficaces dans le traitement du LNC. Récemment, l'utilisation d'un nouvel inhibiteur de la protéase virale PLpro (*papaine-like protease*) a permis de réduire l'inflammation chronique, en particulier l'activation gliale et la libération de cytokines, dont l'IFN- γ , dans un modèle murin du LNC [66].

Par ailleurs, la protéine virale N est associée à la réplication virale, à l'inflammation et à la perturbation de la neurotransmission en détournant certains neurotransmetteurs et neuropeptides [50, 56]. Des antiviraux visant la nucléoprotéine virale N [67] ou la protéine S, qui s'accumulent chez certains patients, constitueraient une piste thérapeutique à explorer pour réduire l'inflammation, restaurer certaines voies de neurotransmission et, possiblement atténuer la douleur (pour la N) chez certains patients [9] [50, 56]. En effet, une sévérité accrue des symptômes neurologiques, dont la douleur, est corrélée à une augmentation plasmatique d'IL-6 produite par les cellules T CD8⁺ et dont l'expression peut être induite par la protéine N [26]. Pour ces patients, bloquer la protéine virale N serait bénéfique.

⁷ Le Paxlovid est une combinaison de deux molécules, le ritonavir, qui inhibe la protéase virale et le nirmatrelvir qui ralentit la clairance hépatique du ritonavir. Le Remdesivir est un dérivé monophosphate de l'adénosine qui bloque la réplication de plusieurs virus à ARN (ndlr).

Perte du goût, de l'odorat et neuropathies

La perte du goût et de l'odorat pourrait être traitée dès le début de l'apparition des symptômes par des traitements anti-inflammatoires (corticostéroïdes), mais une rééducation de l'odorat est nécessaire par la suite [68].

Certains patients atteints de LNC présentent des altérations de leur système nerveux autonome et/ou une dysautonomie⁸. Dans ces conditions, un lien est supposé exister entre des atteintes neuronales du système autonome et les perturbations immunitaires. En effet, le virus peut accéder au système nerveux central par le transport axonal via le nerf olfactif [52, 69], par l'intermédiaire des récepteurs ACE2 des cellules du tronc cérébral ainsi que par la circulation sanguine et le franchissement de la barrière hématoencéphalique altérée par l'infection. Les analyses montrent aussi des atteintes de la myéline du système nerveux périphérique moteur sensoriel qui se manifestent par des picotements, de l'insensibilité, et de la perte de mobilité (non associée à la sclérose en plaque) [22, 51, 53], et qui pourraient être traitées comme décrit précédemment dans le cas d'atteintes de la myéline dans le cerveau (Tableau II) [70].

Conclusion

La multitude des symptômes développés par les patients souffrant de COVID long neurologique, et plus généralement de COVID long, appelle à identifier et à rassembler les mécanismes pathologiques principaux en un schéma global. Les données actuelles suggèrent que le COVID long neurologique serait principalement une atteinte neuro-immuno-inflammatoire associée à une altération des voies de « communication » (neurotransmission, hormonale, etc.), et nécessiterait donc des approches pluridisciplinaires. ♦

SUMMARY

Post-COVID neurological sequelae, proposed mechanisms and therapeutic approaches

Approximately 5 % of patients suffer from the sequelae of the COVID-19 pandemics, representing a considerable number of individuals, often young or middle-aged working adults (18-50 years). Among them, women are disproportionately affected. The most common neurological symptoms include persistent cognitive impairment, known as “brain fog”, chronic fatigue syndrome, inflammation of the nervous system (motor or autonomous), anxiety and depression, all of which significantly reduce patients' quality of life. There is therefore an urgent societal need to identify appropriate treatments based on a clear understanding of the underlying pathological mechanisms. This review describes the state of the art in Long neuro-COVID, with an emphasis on neuroinflammation, alteration of neurotransmission, and immune, endothelial and microvascular dysfunctions. ♦

⁸ La dysautonomie, également connue sous le nom de dysfonctionnement autonome, est un groupe de troubles qui affectent le système nerveux autonome (ndlr).

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Ely EW, Brown LM, Fineberg HV. Long Covid defined. *N Engl J Med* 2024; 391 : 1746-53.
2. Mouton W, Djebali S, Villard M, et al. Immunological and clinical markers of post-acute sequelae of COVID-19: insights from mild and severe cases 6 months post-infection. *Eur J Immunol* 2025; 55 : e51948.
3. Sylvester SV, Rusu R, Chan B, et al. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review. *Curr Med Res Opin* 2022; 38 : 1391-9.
4. Yamashita LD, Desai N, Manning AR, et al. Clinical phenotyping of long COVID patients evaluated in a specialized neuro-COVID clinic. *Ann Clin Transl Neurol* 2025; 12 : 1126-34.
5. Choudhury NA, Mukherjee S, Singer T, et al. Neurologic manifestations of long COVID disproportionately affect young and middle-age adults. *Ann Neurol* 2025; 97 : 369-83.
6. Bossley CJ, Kavalioniata E, Harman K, et al. Post-acute COVID-19 outcomes in children requiring hospitalisation. *Sci Rep* 2022; 12 : 8208.
7. Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, et al. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol* 2022; 17 : 577-88.
8. Openshaw JJ, Chen J, Rodriguez R, et al. The effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) reinfection on long-term symptoms in the innovative support for patients with SARS-CoV-2 infections registry (INSPIRE). *Clin Infect Dis* 2025; 81 : 416-26.
9. Xie YC, Taeyoung, and Al-Aly, Ziyad. Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in the pre-delta, delta, and omicron eras. *New Engl J Med* 2024; 391 : 515-25.
10. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 depressive symptoms: epidemiology, pathophysiology, and pharmacological treatment. *CNS Drugs* 2022; 36 : 681-702.
11. Brandstetter Figueroa E, Frosch AEP, Burrack KS, et al. Viral burden and illness severity during acute SARS-CoV-2 infection predict persistent long COVID symptoms. *Open Forum Infect Dis* 2025; 12 : ofaf048.
12. Babalola TK, Clouston SAP, Sekendiz Z, et al. SARS-CoV-2 re-infection and incidence of post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) among essential workers in New York: a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am* 2025; 42 : 100984.
13. Chow NKN, Tsang CYW, Chan YH, et al. The effect of pre-COVID and post-COVID vaccination on long COVID: A systematic review and meta-analysis. *J infect* 2024; 89 : 106358.
14. Wang HJ, Doran T, Crooks MG, et al. Prevalence, risk factors and characterisation of individuals with long COVID using Electronic Health Records in over 1.5 million COVID cases in England. *J infect* 2024; 89 : 106235.
15. Zang C, Hou Y, Schenck EJ, et al. Identification of risk factors of Long COVID and predictive modeling in the RECOVER EHR cohorts. *Commun Med* 2024; 4 : 130.
16. Lee CY, Liang YC, Hsu WH, et al. Malnutrition and the post-acute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a multi-institutional population-based propensity score-matched analysis. *Life (Basel)* 2024; 14 : 746.
17. Nakayama EE, Shioda T. Detrimental effects of anti-nucleocapsid antibodies in SARS-CoV-2 infection, reinfection, and the post-acute sequelae of COVID-19. *Pathogens* 2024; 13 : 1109.
18. Wang YC, Tsai CH, Wang YC, et al. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein, rather than spike protein, triggers a cytokine storm originating from lung epithelial cells in patients with COVID-19. *Infection* 2023; 52 : 955-83.
19. Padhye AS, Koralnik IJ, Hanson BA, et al. Blood diagnostic biomarkers for neurologic manifestations of long COVID. *Brain Behav Immun Health* 2025; 49 : 101110.
20. Zheng L, Zhang L, Zheng Y, et al. Digestive system infection by SARS-CoV-2: Entry mechanism, clinical symptoms and expression of major receptors (Review). *Int J Mol Med* 2023; 51 : 19.
21. Ishikura T, Nakano T, Kitano T, et al. Serum ferritin level during hospitalization is associated with Brain Fog after COVID-19. *Sci Rep* 2023; 13 : 13095.

22. Peter RS, Nieters A, Göpel S, et al. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS Med* 2025; 22 : e1004511.
23. Lammi V, Nakanishi T, Jones SE, et al. Genome-wide association study of long COVID. *Nat Genet* 2025; 57 : 1402-17.
24. Petrova B, Sypburs C, Culhane AJ, et al. MTHFR allele and one-carbon metabolic profile predict severity of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci USA* 2025; 122 : e2509118122.
25. Neu F, Nay S, Schuchardt S, et al. Targeted metabolomics identifies accurate CSF metabolite biomarkers for the differentiation between COVID-19 with neurological involvement and CNS infections with neurotropic viral pathogens. *J Trans Med* 2024; 22 : 620.
26. Visvabharathy L, Hanson BA, Orban ZS, et al. Neuro-PASC is characterized by enhanced CD4+ and diminished CD8+ T cell responses to SARS-CoV-2 Nucleocapsid protein. *Front Immunol* 2023; 14 : 1155770.
27. Hattori F, Nishiyama J, Hasuo H. Correlation of interferons and autoimmune aspects in long COVID-19 patients. *Int Immunol* 2025; 37 : 355-63.
28. Visvabharathy L, Dalil N, Leonor L, et al. Mild primary or breakthrough SARS-CoV-2 infection promotes autoantibody production in individuals with and without neuro-PASC. *ImmunoHorizons* 2024; 8 : 577-85.
29. Glynne PT, N.; Gant, V.; Gupta, R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med* 2022; 70 : 61-7.
30. Hayden MR, Tyagi SC. Impaired folate-mediated one-carbon metabolism in type 2 diabetes, late-onset alzheimer's disease and long COVID. *Medicina (Kaunas)* 2021; 58 : 16.
31. Clouston SAP, Vaska P, Babalola T, et al. Glial activation among individuals with neurological post-acute sequelae of coronavirus disease 2019: A positron emission tomography study of brain fog using [18F]-FEPPA. *Brain Behav Immun Health* 2025; 44 : 100945.
32. Palladini M MM, Bravi B, Bessi M, et al. Sex-specific inflammatory profiles affect neuropsychiatric issues in COVID-19 survivors. *Biomolecules* 2025; 15 : 600.
33. Carreras-Vidal L, Pacheco-Jaime L, Ariza M, et al. Functional brain abnormalities in post COVID-19 condition and their relationship with cognition. *Sci Rep* 2025; 15 : 22259.
34. Braga J, Lepra M, Kish SJ, et al. Neuroinflammation after COVID-19 with persistent depressive and cognitive symptoms. *JAMA Psychiatry* 2023; 80 : 787-95.
35. Jacob Y, Morris LS, Verma G, et al. Altered hippocampus and amygdala subregion connectome hierarchy in major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2022; 12 : 209.
36. Blossom V, Ullal SD, D'Souza MM, et al. Implicating neuroinflammation in hippocampus, prefrontal cortex and amygdala with cognitive deficit: a narrative review. *3 Biotech* 2025; 15 : 320.
37. Zhong W, Barde S, Mitsios N, et al. The neuropeptide landscape of human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022; 119 : e2123146119.
38. Rua C, Raman B, Rodgers CT, et al. Quantitative susceptibility mapping at 7 T in COVID-19: brainstem effects and outcome associations. *Brain* 2024; 147 : 4121-30.
39. Bravi B, Paolini M, Colombo F, et al. Long term effect of COVID-19 on brain metabolism and connectivity. *Neuroscience* 2025; 580 : 1-8.
40. Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022; 119 : e2200960119.
41. Khodanovich M, Svetlik M, Kamaeva D, et al. Demyelination in Patients with POST-COVID Depression. *J Clin Med* 2024; 13 : 4692.
42. Du Y, Zhang A, Li Z, et al. Role of astrocytic mu-opioid receptors of the ventrolateral periaqueductal gray in modulating anxiety-like responses. *Behav Brain Funct* 2025; 21 : 24.
43. Barde S, Aguila J, Zhong W, et al. Substance P, NPY, CCK and their receptors in five brain regions in major depressive disorder with transcriptomic analysis of locus coeruleus neurons. *Eur Neuropsychopharmacol* 2024; 78 : 54-63.
44. Cole RH, Allichon MC, Joffe ME. Opioid Receptors Modulate Inhibition within the Prefrontal Cortex through Dissociable Cellular and Molecular Mechanisms. *J Neurosci* 2025; 45 : e1963242025.
45. Coleon A, Larrous F, Kergoat L, et al. Hamsters with long COVID present distinct transcriptomic profiles associated with neurodegenerative processes in brainstem. *Nat Commun* 2025; 16 : 6714.
46. Theoharides TC, Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 spike-protein-induced activation of microglia and mast cells in the pathogenesis of neuro-COVID. *Cells* 2023; 12 : 688.
47. Hanson BA, Visvabharathy L, Ali ST, et al. Plasma biomarkers of neuropathogenesis in hospitalized patients with COVID-19 and those with postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Neural Immunol Neuroinflamm* 2022; 9 : e1151.
48. Isman A, Nyquist A, Strecker B, et al. Low-dose naltrexone and NAD+ for the treatment of patients with persistent fatigue symptoms after COVID-19. *Brain Behav Immun Health* 2024; 36 : 100733.
49. Proal AD, VanElzakker MB, Aleman S, et al. SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Nat Immunol* 2023; 24 : 1616-27.
50. Henri J, Minder L, Mohanasundaram K, et al. Neuropeptides, new ligands of SARS-CoV-2 nucleoprotein, a potential link between replication, inflammation and neurotransmission. *Molecules* 2022; 27 : 8094.
51. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, et al. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife* 2023; 12 : e86002.
52. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med* 2021; 13 : eabf8396.
53. Moen JK, Baker CA, Iwasaki A. Neuroimmune pathophysiology of long COVID. *Psychiatry Clin Neurosci* 2025; 79 : 514-30.
54. Rutkai I, Mayer MG, Hellmers LM, et al. Neuropathology and virus in brain of SARS-CoV-2 infected non-human primates. *Nat Commun* 2022; 13 : 1745.
55. Wong AC, Devason AS, Umana IC, et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell* 2023; 186 : 4851-67 e20.
56. Slama Schwok A, Henri J. Long neuro-COVID-19: current mechanistic views and therapeutic perspectives. *Biomolecules* 2024; 14 : 1081.
57. Reid KJ, Ingram LT, Jimenez M, et al. Impact of sleep disruption on cognitive function in patients with postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: initial findings from a Neuro-COVID-19 clinic. *Sleep Adv* 2024; 5 : zpae002.
58. Yerkenova S, Lokshin V, Kurmanova A, et al. Structural and hormonal changes in reproductive-age women post-COVID-19: a cross-sectional ultrasound and biochemical study. *Diagnostics (Basel)* 2025; 15 : 1536.
59. Hung LY, Wu CS, Chang CJ, et al. A network medicine approach to investigating ME/CFS pathogenesis in severely ill patients: a pilot study. *Front Hum Neurosci* 2025; 19 : 1509346.
60. Dong S, Ding F, Wang Y, et al. The relation between FT(3) and long-term fatigue in patients with COVID-19. *Front Endocrinol* 2024; 15 : 1411262.
61. Giovannoni F, Li Z, Remes-Lenicov F, et al. AHR signaling is induced by infection with coronaviruses. *Nat Commun* 2021; 12 : 5148.
62. Shi J, Du T, Wang J, et al. Aryl hydrocarbon receptor is a proviral host factor and a candidate pan-SARS-CoV-2 therapeutic target. *Sci Adv* 2023; 9 : eadf0211.
63. Anderson G, Carbone A., Mazzoccoli G., Aryl hydrocarbon receptor role in co-ordinating SARS-CoV-2 entry and symptomatology: linking cytotoxicity changes in COVID-19 and cancers; modulation by racial discrimination Stress. *Biology (Basel)* 2020 ; 9 : 249.
64. Safe S, Jin UH, Park H, et al. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) ligands as selective AHR modulators (SAHRMs). *Int J Mol Sci* 2020; 21 : 6654.
65. Leitzke M, Roach DT, Hesse S, et al. Long COVID – a critical disruption of cholinergic neurotransmission? *Bioelec Med* 2025; 11 : 5.
66. S MB, Calleja DJ, Devine SM, et al. A novel PLpro inhibitor improves outcomes in a pre-clinical model of long COVID. *Nat Commun* 2025; 16 : 2900.
67. Terrier O, Dilly S, Pizzorno A, et al. Antiviral properties of the NSAID drug naproxen targeting the nucleoprotein of SARS-CoV-2 coronavirus. *Molecules* 2021; 26 : 2593.
68. Anastassopoulou C, Davaris N, Feros S, et al. The molecular basis of olfactory dysfunction in COVID-19 and long COVID. *Lifestyle Genom* 2024; 17 : 42-56.
69. de Melo GD, Perraud V, Alvarez F, et al. Neuroinvasion and anosmia are independent phenomena upon infection with SARS-CoV-2 and its variants. *Nat Commun* 2023; 14 : 4485.
70. Blitshteyn S, Funez-dePagnier G, Szombathy A, Hutchinson M. Immunotherapies for postural orthostatic tachycardia syndrome, other common autonomic disorders, and Long COVID: current state and future direction. *Front Cellul Infec Microbiol* 2025; 15 : 1647203.

TIRÉS À PART
A.Slama Schwok