



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RAPPORT

Symptômes prolongés à la suite de la Covid-19 : état des lieux des mécanismes physiopathologiques

Analyse de la littérature

Validé par le Collège le 21 décembre 2023

Descriptif de la publication

Titre	Symptômes prolongés à la suite de la Covid-19 : état des lieux des mécanismes physiopathologiques Analyse de la littérature
Méthode de travail	
Objectif(s)	
Cibles concernées	
Demandeur	
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Coordination : Muriel Dhénain, chef de projet, service des bonnes pratiques de la HAS (chef de service : Dr Pierre Gabach) Secrétariat : Mme Sladana Praizovic
Recherche documentaire	Réalisée par Mme Marie Georget et Mme Marina Rennesson, avec l'aide de Mme Juliette Chazareng (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs	Dr Dorsaf Slama, infectiologue, Villeneuve Saint-Georges - chargée de projet Pr Dominique Salmon, infectiologue, Paris
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 21 décembre 2023
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2023

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Critères de sélection des articles	5
3.	Classement des hypothèses physiopathologiques	6
	Références bibliographiques	41
	Participants	44

1. Contexte

Les symptômes prolongés de la COVID sont d'apparition récente et ont pu déconcerter le monde médical en raison de leur caractère inédit, fluctuant, prolongé et touchant plusieurs systèmes. Une première définition internationale de l'état post-covid a été donnée en octobre 2021 par l'OMS (1). Il s'agit d'une définition purement clinique et il est à noter qu'à l'heure actuelle, en dehors de la recherche il n'y a aucun marqueur biologique largement reconnu permettant d'objectiver le diagnostic.

Ces symptômes prolongés et fluctuants ont suscité depuis la fin de l'année 2020 de très nombreuses recherches sur les mécanismes susceptibles de les expliquer. Ces recherches ont été menées à la fois chez des patients qu'ils aient été non hospitalisés et dans des modèles expérimentaux. A ce jour, ces recherches ont conduit à plusieurs hypothèses, les causes permettant d'expliquer ces symptômes prolongés n'étant pas exclusives mutuellement. Cependant, l'identification de ces mécanismes est une étape primordiale pour améliorer la prise en charge des patients : elle va permettre d'orienter les cliniciens sur les bilans à réaliser, de développer des biomarqueurs de diagnostic et de sévérité, d'orienter les pistes thérapeutiques et de pouvoir les évaluer.

C'est la raison pour laquelle, la Haute Autorité de santé a jugé utile d'inclure dans sa revue de bibliographie, préalable à la rédaction de recommandations de prise en charge des symptômes prolongés, un point bibliographique sur les études importantes chez l'homme dans le domaine de la physiopathologie.

Cette revue sur les mécanismes physiopathologiques vient compléter une revue bibliographique plus globale qui inclura aussi l'épidémiologie, les parcours de soins et les approches thérapeutiques.

L'objectif de cette revue de bibliographie sur les mécanismes physiopathologiques n'est pas d'être exhaustif mais de sélectionner les recherches majeures menées chez les patients porteurs de symptômes prolongés de la COVID et de présenter les principales pistes actuelles par la sélection des articles apportant des résultats probants concrets qu'ils soient positifs ou négatifs sur une hypothèse donnée (c'est-à-dire comportant notamment suffisamment de sujets avec symptômes prolongés et au moins un groupe témoin).

Cette revue n'a volontairement pas inclus les études expérimentales sur l'animal et les études réalisées in vitro. Quoique potentiellement extrêmement intéressantes, ces études sont parfois difficiles à interpréter et seront mieux analysées dans une étape ultérieure par des chercheurs fondamentaux.

Cette revue n'a pas non plus pour objectif de décrire les conséquences cliniques engendrées par les mécanismes physiopathologiques supposés.

Cette revue bibliographique a suivi les étapes méthodologiques élaborées par l'HAS pour toute recherche bibliographique, à savoir :

- dans un premier temps une recherche d'articles par mots clés faite par le service Documentation et Veille de l'HAS ;
- dans un second temps, la sélection des articles répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude (ces critères ayant été choisis par le groupe de travail restreint sur les symptômes prolongés de la Covid-19) ;
- puis dans un 3^e temps, l'analyse et le résumé de chacune des études sélectionnées, présentés dans un tableau prévu à cet effet.

2. Critères de sélection des articles

Compte tenu du fait que la physiopathologie est potentiellement capable d'éclairer les pistes diagnostiques et thérapeutiques à venir, il a été décidé de faire une revue bibliographique des principaux articles contributifs sur la physiopathologie des symptômes prolongés de la Covid-19 (cf. Annexe 1), en définissant des critères de sélection des articles à retenir.

➔ Critères d'inclusion des articles

- études menées chez l'homme
- avec un groupe de patients ayant des symptômes prolongés de la Covid-19 qu'ils aient été ou non hospitalisés (y compris en soins intensifs) pour leur COVID initial
- avec un effectif d'au moins 30 sujets (au total)
- et un groupe témoin (Covid-19 résolue et ou à défaut sujets sains)
- et publiés dans une revue à comité de lecture
- indexés dans les bases de données interrogées (cf. Recherche documentaire) jusqu'au 31 janvier 2023

➔ Critères d'exclusion

- articles traitant d'études purement expérimentales réalisées sur l'animal ou in vitro (leur analyse est complexe et serait mieux faite par des experts chercheurs fondamentaux ; elle pourrait être prévue dans une étape ultérieure)
- revues

3. Classement des hypothèses physiopathologiques

- ➔ Persistance d'antigènes viraux (cf. Tableau 1)
- ➔ Anomalies biologiques constatées en lien avec le système immunitaire (cf. Tableau 2)
- ➔ Anomalies de la coagulation, des vaisseaux, et des plaquettes (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)
- ➔ Toxicité mitochondriale (cf. Tableau 4)
- ➔ Perturbations du microbiote (cf. Tableau 5)
- ➔ Réactivation de virus latents : EBV, HHV6 (cf. Tableau 6)
- ➔ Mécanismes psychologiques (cf. Tableau 7)

Définitions/ Abréviations utilisées

Dans cette revue les termes suivants seront utilisés pour définir :

- les patients porteurs de symptômes prolongés de la COVID : **le terme post acute sequelae of Covid-19 infection (PASC)** est le terme le plus utilisé dans la littérature internationale et par le NIH. Il correspond aux symptômes toujours évolutifs, rechutant ou aux nouveaux symptômes ou autres effets sur la santé, présents pendant 4 semaines ou plus après la phase aiguë
- pour définir les patients ayant fait un COVID résolu : **le terme non PASC**
- pour définir les patients témoins n'ayant jamais fait de COVID : **le terme témoins sains (TS)**

Synthèse des limites des études

Les articles scientifiques présentés dans ce document portent sur la physiopathologie des symptômes persistants à la suite d'une infection par SARS-CoV-2.

Ces travaux doivent être lus avec recul et présentent des faiblesses méthodologiques inhérentes à tous travaux préliminaires portant sur un phénomène d'apparition récente et dont la définition était, et reste, complexe à aborder.

Il faut souligner qu'à la différence des travaux cliniques ou épidémiologiques, il n'existe pas de grilles méthodologiques permettant de classer la qualité des études portant sur la physiopathologie en dehors de l'analyse critique de la réalisation des procédés d'investigations et de l'analyse critique des conclusions. Ce travail d'analyse est donc complexe mais un certain nombre de critères simples permettent de mettre en garde les lecteurs quant à la solidité méthodologiques des résultats présentés. Ces principaux critères portent sur les éléments nécessaires à la reproduction des résultats à savoir :

- ➔ une description précise des cas observés et des choix des groupes comparatifs ;
- ➔ une description précise des méthodes d'analyses.

La grande majorité des travaux physiopathologiques ont été écartés (cf. chapitre méthodologie) afin de garder les études les plus solides. Cependant, ces travaux que l'on peut qualifier d'exploratoires souffrent tout de même de biais majeurs leur donnant un faible niveau de preuve. Voici les biais critiques fréquemment retrouvés :

- ➔ la définition des cas est rarement décrite que ce soit en termes de :
 - documentation de l'infection,
 - temporalité entre l'infection et le prélèvement ayant servi aux analyses des travaux,
 - description des comorbidités ;
- ➔ les groupes témoins ne sont pas toujours bien choisis : s'il existe souvent un groupe témoin n'ayant pas fait la Covid-19, la présence d'un groupe de patients « Covid-19 sans symptôme persistant » est rare et s'il existe, la date de réalisation des prélèvements est rarement rapportée ;
- ➔ les cas ne sont souvent pas comparables aux témoins en termes d'âge, de sexe et de temporalité entre infection et prélèvement, et les analyses se font la plupart du temps sans ajustement sur ces variables ;
- ➔ les tests biologiques étaient souvent de 1^{re} génération et rarement homologués ;
- ➔ les groupes restent de taille modeste.

Enfin, la plupart des travaux s'intéressent aux patients ayant été hospitalisés à la phase initiale de la maladie. Rien n'indique que les mécanismes physiopathologiques entraînant des symptômes persistants soient les mêmes chez des personnes ayant nécessité une prise en charge hospitalière initiale ou une prise en charge ambulatoire.

Le lecteur sera donc très vigilant à la lecture de ces travaux. Il convient également de rappeler que tout résultat scientifique nécessite d'être confirmé par plusieurs travaux avant d'être jugé recevable. Néanmoins, nous pensons utile de présenter ce premier état des lieux de mécanismes explorés pour expliquer la physiopathologie des symptômes prolongés à la suite d'une Covid-19. Cet état des lieux couvre la période des premières publications sur cette thématique en 2021 jusqu'au le 31/01/2023. Nous espérons qu'elle s'enrichira de travaux plus solides.

Tableau 1. Persistance d'antigènes viraux

1er auteur, année, référence, pays Titre	Hypo-thèse	Groupes/sujets étudiés/Nb de sujets	Type d'étude/	Patients	Méthode	Critère de jugement	Résultats	Limites
Patterson et al. 2022 (2) USA Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection	La persistance de la protéine Spike dans les monocytes est à l'origine d'une inflammation chronique ce qui peut expliquer le PASC	144 patients inclus -29 TS -26 : Covid-19 légers à modérés -25 Covid-19 sévères -64 PASC (symptômes au-delà de 12 semaines de l'infection initiale) Protéine S1 recherchée chez 46 patients, Exploration des cellules chez 11 Covid sévères et 26 PASC	Étude transversale	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : non précisée . temporalité entre l'infection et le prélèvement ayant servi aux analyses des travaux : non précisé . description des comorbidités des différents groupes : non précisé	-Isolement des cellules mononuclées du sang périphérique par gradient de densité Lymphoprep (Cytométrie en flux) -La protéine S1 SARS Cov2 a été identifiée par spectrométrie de masse	Détection de la protéine S1 et d'ARN viral dans les monocytes	- Les monocytes intermédiaires (CD14+, CD16 +) et non classiques (CD14Lo, CD16 +) étaient significativement plus élevés chez les patients PASC jusqu'à 15 mois après l'infection aiguë par rapport aux TS ($p = 0,002$ et $p = 0,01$, respectivement) - Les monocytes non classiques contenaient d'une manière significativement plus élevée la protéine S1 du SARS COV2, chez les patients sévères ($p = 0,004$) et PASC ($p = 0,02$) jusqu'à 15 mois après l'infection.	Pas de témoin ayant fait un COVID résolu (non PASC) Modalités de sélection des patients PASC :
Swank Z et al. 2022 (3) USA Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with	L'identification de biomarqueurs de symptômes prolongés de la Covid-19 permettrait de mieux classer les patients et d'évaluer	63 sujets ayant fait la Covid-19 avec PCR+ dont -37 PASC -26 Covid-19 aiguë (non PASC) (dont 10 admis en réanimation)	Rétrospective, descriptive longitudinale	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : oui par PCR SARS CoV-2 positives . temporalité entre l'infection et le prélèvement ayant servi	Mesure plasmatique : -des antigènes spike (sous unité S1 et spike entière) - antigène N -et de différentes cytokines À différents points entre J0	Détection dans le plasma d'antigènes viraux et de cytokines	Protéine spike entière présente chez les patients PASC mais pas chez les patients avec COVID aigu sévère, alors que c'est l'inverse pour les antigènes plus classiquement utilisés S1 et N1 Prévalence de détection Chez 65 % des sujets PASC : détection d'antigènes viraux	Définition des patients PASC : patients qui ont des symptômes prolongés supérieurs à 1 mois post infection COVID -19 (définition différente de celle de l'OMS)

post-acute COVID-19 sequelae	des stratégies thérapeutiques			aux analyses des travaux : jusqu'à 12 mois pour les PASC et jusqu'à 5 mois pour les non PASC . description des comorbidités des différents groupes : non précisé	et M12 pour 31 PASC, et entre J0 et M5 pour les non PASC Technique SIMOA (single molecule assay), de type ELISA mais beaucoup plus sensible que les techniques standard permettant des détections de l'ordre du femto-gramme		(S1, spike entière ou N) à distance de l'infection initiale – Spike : 60 % des sujets, de façon répétée mais fluctuante – S1 : 20% – N : 3% Chez les sujets Covid-19 aiguë : détection de S1 et N mais pas de spike. Taux d'antigènes détectés À la différence des patients avec Covid-19 aiguë qui ont des taux d'Ag viraux initialement élevés qui chutent vite, ceux avec symptômes prolongés de la Covid-19 ont des taux élevés de façon répétée mais fluctuants Concentrations de cytokines : pas de profil spécifique des symptômes prolongés de la Covid-19 par rapport à une Covid-19 aiguë	Les prélèvements sur les PASC ont été réalisés jusqu'à 12 mois après l'infection initiale et les prélèvements sur les patients non PASC : après le diagnostic jusqu'à 5 mois Comorbidités des différents groupes non analysés
Craddock V et al 2023 J Med Virol. USA (4) Persistent presence of Spike protein and Viral RNA in the	Persistance virale (protéine Spike et / ou ARN viral) est associée à la persistance des symptômes à la suite d'une	3 groupes de patients : -116 COVID aigus hospitalisés -33 PASC (> 8 semaines) -14 non PASC (>24 semaines sans symptômes post infection COVID)	Étude descriptive	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : oui, par PCR SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection et le prélèvement ayant servi aux analyses	- Mesure d'ARN SARS-Cov-2 dans plasma (ddPCR, QX200TM et BioRad Kit) - Isolement de vésicules extracellulaires par ultracentrifugation	Circulation prolongée d'ARN viral et/ou protéine Spike	Patients PASC (n = 33) VS patients non PASC (n = 14) : - Protéine spike : présence plus fréquente chez PASC (64%) que non PASC (29 %) - ARN viral : présence plus fréquente chez PASC (59 %) que non PASC (28 %) Patients PASC VS COVID 19 aigu	Les patients non PASC étaient inclus à plus de 24 semaines de leur infection initiale vs à plus de 18 semaines pour les PASC

Circulation of Individuals with Post-Acute Sequelae of COVID-19	infection COVID			des travaux : précisée - comparaison des comorbidités des différents groupes : faite	- Dosage de protéine Spike (Elisa SinoBiological) dans plasma et vésicules extracellulaire		-Pourcentage de détection de l'ARN viral plus élevé chez PASC que COVID aigu alors que la positivité de la protéine Spike est la même. Présence de protéine Spike circulante liée à l'existence de vésicules extracellulaires qui ne contiennent pas d'ARN viral	
Sneller E et al 2022 (5) USA A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings	-	Patients inclus : -189 personnes ayant eu un COVID-19 documenté (dont 12 % ont été hospitalisées durant la phase aiguë) avec : *104 PASC *85 non PASC -120 TS (participants n'ayant pas eu la COVID et ayant une sérologie anti SARS COV2 négative)	Etude de cohorte - Inclusion : * à partir de 6 semaines des symptômes COVID-19, pas de fièvre dans les 7 jours précédant l'inscription et n'avaient pas d'aggravation des symptômes respiratoires. * Si COVID asymptomatique à partir de 4 semaines après le premier résultat positif de la	Sélection des patients : - recrutement dans un rayon de 100 milles de Bethesda, Maryland - documentation de l'infection initiale : oui - maintien d'un équilibre entre les différents groupes dans la durée (< 162 jours) pendant laquelle les symptômes ont été recherchés - respect du délai entre l'infection COVID et l'inclusion pour les COVID et les TS	- Mêmes évaluations pour tous les participants (examen physique, marqueurs biologiques (d dimères, CRP, FR, AAN, Ac anti cardiolipine, troponine, Pro BNP Ig, Ac anti SARS CoV2), questionnaires, explorations cognitives et cardiopulmonaire - Un sous-groupe : des évaluations immunologiques (48 PASC, 52 covid résolu, 50 TS) et virologiques (63	-	- Des études exploratoires n'ont trouvé aucune preuve d'infection virale persistante, d'auto-immunité ou d'activation immunitaire anormale chez les participants PASC. - la sélection à 6 semaines n'est pas celle de l'OMS (3 mois) - prévalence de PASC sévères probablement surestimée, car les personnes atteintes de PASC étaient peut-être plus motivées à s'inscrire. - les TS ont été recrutés sans tenir compte de leur état de santé actuel ou de leurs problèmes de santé actifs et n'ont pas été appariés au groupe COVID-19 en termes d'âge, de sexe, ou d'autres variables	

			PCR SARS-CoV-2. - Recrutement dans un rayon de 100 milles de Bethesda, Maryland	. description des comorbidités des différents groupes : oui	PASC, 62 non PASC) exploratoires (PCR SARS COV2, marqueurs solubles de l'inflammation et du phénotypage des lymphocytes T ...)			
--	--	--	--	---	--	--	--	--

Tableau 2. Anomalies biologiques constatées en lien avec le système immunitaire

1er auteur, année, référence, pays Titre	Hypothèse	Groupes/sujets étudiés/Nb de sujets	Type d'étude/	Patients	Méthode	Critère de jugement	Résultats	Limites
Dérégulation immunitaire								
Files JK et al. 2021 (6) USA Duration of post-COVID-19 symptoms is associated with sustained SARS-CoV-2-specific immune responses	Rechercher chez les patients PASC une dérégulation immunitaire et étudier leur mémoire immunitaire	50 sujets ayant eu une COVID confirmé (PCR ou Ag+) : -20 PASC -30 non PASC	Étude longitudinale d'échantillons de PBMC et plasma à différents temps : - < 75 jours post COVID - 76-150 j post COVID - > 151 j post COVID	-	- Cytométrie de flux pour déterminer les fréquences relatives des différents types de cellules - Expression de marqueurs d'activation de sénescence sur cellules T et B - Avidité des IgG spécifiques anti S	.	PASC : - réponses T CD4+ et cTfh contre le SARS COV 2 maintenues au cours du temps - phénotype d'activation chronique des cellules T CD8 - augmentation de l'avidité de la réponse IgG contre la protéine S corrélation entre les symptômes persistants et la réponse IgG Non PASC : déclin graduel de la magnitude de de la réponse T au cours du temps	Population PASC non représentative des symptômes prolongés à la suite d'une Covid (50 % hospitalisés pour leur COVID aigu, 45% hommes) vs aucune hospitalisation chez les non PASC. : probable mélange de séquelles de COVID sévère et de symptômes prolongés de la Covid Comorbidités des 2 groupes non décrites

Glynn P et al 2022 (7) Londres Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines	Tester l'hypothèse d'un mécanisme lié à la libération d'histamine a été évoqué, possiblement médiée par les lymphocytes Ts	- 49 PASC, non hospitalisés pour une COVID initiale - 20 non PASC (soignants et chercheurs recrutés autour des cas) - des volontaires sains (nombre et mode de recrutement non précisé)	Cohorte prospective	-	Cytométrie de flux pour déterminer les fréquences relatives des différents types de cellules - Expression du marqueur de sénescence PD-1	-	- Taux de cellules T mémoires effectrices CD4+ et CD8+ plus élevé chez les PASC et les non PASC par rapport à des volontaires sains, légèrement plus élevé chez les non PASC - Augmentation de la densité de PD-1 sur les T CD4+ et les T CD8+ en post COVID, sans différence significative entre PASC et non PASC Cet article montre que les lymphocytes T des patients PASC gardent des anomalies à distance avec des marqueurs de sénescence (exhaustion)	Le groupe PASC est constitué pour moitié de patients sans preuve d'infection COVID, il est moins à distance de l'infection COVID (270 jours vs 321) et n'a pas été vacciné à contre le SarsCov2 contrairement au groupe non PASC (2 % vs 86 %)
Phetsouphanh C et al. 2022 (8) États-Unis Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection	Les symptômes prolongés de la Covid-19 sont associés à des désordres immunologiques spécifiques	147 patients en 4 groupes : 1-PASC (symptômes > 4 mois, n = 31) 2-non PASC (n = 31) 3-TS (n = 36) 4-Sujets infectés par d'autres coronavirus (n = 25)	Longitudinale à M4 et à M8 post Covid-19	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : oui, par PCR SARS CoV-2 positive . appariement selon l'âge et le sexe entre PASC et non PASC . délai d'inclusion 2-3 mois après l'infection initiale	1-Dosages sériques de 28 marqueurs : cytokines pro-inflammatoires, chémokines solubles des Ig (sTIM-3), activité ACE2 2-Immunophénotypage par cytométrie de flux avec 19 paramètres	1- Profil de cytokines/ chémokines à M4 et M8 de l'infection selon les 4 groupes 2- Définition combinaison de marqueurs inflammatoires la + associé aux symptômes prolongés de la Covid-19 à M8	PASC est associé à 8 mois de l'infection à : 1- des taux élevés persistants d'IFN-β et IFN-λ1). 2-Une combinaison de 5 médiateurs de l'inflammation (IFN-β, IFN-λ1, IFN-γ, CXCL9, CXCL10, interleukin-8 (IL-8), est associée aux symptômes prolongés de la Covid-19 avec une précision de 78.5-81.6 % 3- une activation majeure des cellules de l'immunité innée (fibroblastes, cellules épithéliales, myéloïdes, dendritiques)	Seules deux cytokines (INF bêta et lambda) sont plus élevées chez les PASC mais à 8 mois seulement alors que le groupe PASC est défini à 4 mois et que plusieurs patients du groupe PASC qui n'ont plus de symptômes à 8 mois restent dans ce groupe

						3- Profil immunitaire des cellules T, B, NK et myéloïdes à 3 et 8 mois post infection	4- une activation chronique des cellules T CD8+ (exprimant PD1+, TIM3+) et une quasi absence de sous populations de cellules T et B naïves (CD127, TIM-3). Cet article montre qu'il existe une inflammation prolongée identique chez les patients ayant fait un COVID, qu'ils aient ou non des symptômes prolongés à 4 mois ; et suggère que le SARS-CoV-2 exerce des effets résiduels spécifiques et prolongés à la fois sur l'immunité innée et adaptative.	
Schultheiß et al. 2022 (9) Allemagne The IL-1β, IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19	Le statut de PASC est associé à des taux plasmatiques élevés d'IL-1β, d'IL-6 et de TNF	Population de 318 participants (intervalle 8 mois entre infection aiguë et prélèvement sanguin) *65 non PASC *96 PASC en cours *41 PASC résolu *36 TS Puis cohorte de validation de 333 patients	Transversale	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : oui, par PCR SARS CoV-2 ou test antigénique positif . temporalité entre l'infection et le prélèvement ayant servi aux analyses des travaux : oui . description des comorbidités	Dosage de 21 cytokines dans les 4 groupes	Profil des cytokines en comparant les différents groupes	Les comparaisons des groupes montrent : IL-1β, IL-6 et TNF sont significativement corrélés avec le statut PASC, ce résultat est validé de façon post-hoc avec une cohorte de validation de 333 participants IL-1β, IL-6 et TNF sont positivement corrélés entre elles pour chaque individu les autoanticorps ne sont pas spécifiquement associés à PASC	- comorbidités des différents groupes non décrites - Conception de l'étude « sur une invitation ouverte » : auto déclaration des symptômes du PASC qui pourraient biaiser l'analyse, puisque les participants présentant une proportion de symptômes persistants subjectifs plus élevée peuvent être sélectionnés

		(délai 10 mois entre infection et prélèvement sanguin)		des différents groupes : non précisé			la vaccination post-infection n'était pas associée à la résolution de PASC Cette triade de cytokines peut être exprimée par le compartiment myéloïde/macrophages.	
Schultheiß C et al. 2022 (10) Allemagne Liquid biomarkers of macrophage dysregulation and circulating spike protein illustrate the biological heterogeneity in patients with post-acute sequelae of COVID-19	Une dérégulation immunitaire et la persistance de la protéine Spike SARS COV2 sont à l'origine du PASC	-Population de 181 patients à la suite d'une Covid-19 modérée -91 PASC -62 non PASC -28 TS	Étude transversale	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : oui . temporalité entre l'infection et le prélèvement ayant servi aux analyses des travaux : oui (délai médian de 8 mois post infection) . description des comorbidités des différents groupes : non précisé	Dosage des facteurs solubles liés aux monocytes/macrophages : *cytokines pro inflammatoires et *cytokines « produisant la fibrose », deux molécules de surface caractéristiques des monocytes/macrophages, à savoir le récepteur soluble du mannose (sMMR/sCD206/sMRC1) et le récepteur soluble de l'haptoglobine-hémoglobine (sCD163), et la protéine Spike circulante	Taux de cytokines, Protéines circulantes	*Patients ayant eu la Covid-19 (PASC et non PASC) versus TS : dysrégulation prononcée dans presque tous les facteurs solubles testés, y compris les cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrotiques mais pas de liens entre des facteurs spécifiques et des symptômes spécifiques *Patients PASC Versus non PASC : -Les taux moyens d'IL-5, IL-9, IL-17F, IL-22, IL-23 et IL-33 étaient plus élevées mais non significatifs chez les personnes avec PASC par rapport aux non PASC, alors que cette tendance était inversée pour IL-18 et CCL2/MCP-1 Identification de deux modèles de corrélation spécifiques au PASC, consistant en IL-8 et CCL2/MCP-1 avec soit sCD162,	Comorbidités des différents groupes non décrites Auto-déclaration des symptômes PASC

							sCD206/MMR, IFN-α2, IL-17A, IL-33, soit avec IL-18 et IL-23 -Détection de protéine S circulante : 64% chez le groupe PASC 35% pour le groupe non PASC (p=0.156 donc non significatif) 0% pour les 2 TS (p=0,037 entre PASC et TS, p=0,059 entre non-PASC et TS)	
Patterson B et al. 2021 (11) USA Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning	Identifier des signatures immunologiques de la Covid-19 et de sa sévérité et Déterminer si les symptômes prolongés de la Covid-19 sont associés à un profil spécifique	144 sujets incluant : -26 Covid-19 + modéré -48 Covid-19 sévère -121 PASC -29 TS	Transversale	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : non précisé . temporalité entre l'infection et le prélèvement ayant servi aux analyses des travaux : non précisé . description des comorbidités des différents groupes : non précisé	Dosages plasmatiques de 14 cytokines (puis analyse avec intelligence artificielle <i>neural networking and machine learning</i>)	Taux de cytokines, Création d'un score de PASC	-PASC versus TS : PASC est associé à des taux significativement + élevés CCL5/RANTES, IL-2, IL-4, CCL3, IL-6, IL-10, IFN-γ, et VEGF ; et significativement + bas de GM-CSF and CCL4. Contrairement au COVID-19 aigu, les populations de lymphocytes T CD4 et CD8 dans le PASC se situaient dans les limites du TS contrôle sain et il n'y avait pas de signe d'épuisement des lymphocytes T Un ratio de cytokines (IFN-γ + IL2/CCL4-MIP-1β) pourrait former un score de PASC avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 100%	- Pas de groupe non PASC - Sélection des patients PASC non précisée (confirmation de l'infection COVID, caractéristiques des patients inclus, délai entre l'infection et les prélèvements)

							Cette étude suggère que le PASC active les effecteurs T à exercer un effet pro-inflammatoire - mais de façon insuffisante ou inadaptée pour entraîner une réponse anti virale.	
Santa Cruz A et al. 2023 (12) Portugal Post acute sequelae of COVID-19 is characterized by diminished peripheral CD8+B7 integrin T cells and anti SARS-COV-2 IgA	Une dérégulation chronique de l'immunité pourrait caractériser le PASC	Population de 127 patients ayant fait un COVID documenté dont 82 % d'hospitalisés et 37 sujets sans COVID Répartition en 3 groupes - 62 PASC - 65 non PASC - 37 TS	Transversale	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : PCR SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection et le prélèvement : délai médian entre l'infection COVID et le prélèvement sanguin était de 165 jours dans le groupe PASC et non PASC . description des comorbidités des différents groupes : pas de différence significative entre les 3 groupes : âge, sexe ,comorbidités	Visite et prélèvement à 6 mois du COVID initial (méd : 165 jours) -analyse phénotypique des PBMC périphériques - quantification plasmatique de cytokines - production d'AC de type IgM, IgG, IgA contre les protéines N et S1	- Phénotype des cellules T périphériques - Production INF g par les PBMC stimulés in vitro par antigène N et S - cytokines plasmatiques - Marqueurs d'activation et de sénescence (perforin, granzyme, eosodermin (Eomes) - Dosage plasmatique d'IFN type 1 (alpha), type 2 (bêta) et type 3 (gamma) - Dosage plasmatique des IgM, IgG, IgA (de demi vie	Anomalies qui portent sur les populations CD8+ et non CD4+ -TCD4+ : % cellules T CD4+ non différent selon les groupes - TCD8+ : o augmentation globale du taux de T CD8+ et du % CD4/CD8 dans les groupes PASC et non PASC o réduction de la réponse des TCD8+ contre l'Ag S o augmentation des T CD8+ activées de façon chronique (exprimant perforine et Eomes) o attrition des TCD8+ porteurs de l'intégrin b7 Production INF g par les PBMC stimulés in vitro par antigène Net S: moindre chez les PASC que les non PASC pas de différence	Population de patients essentiellement hospitalisés

						courte que les IgG) anti S et anti N -Dosage de cytokines (IL-6, IL-8/CXCL-8, IP10/CXCL10	pour stimulation par antigène N Taux plasmatique d'IFN : taux + bas d'IFN alpha2 taux +élevés d'IFN bêta chez les PASC, vs non PASC et TS. Augmentation du ratio IFN beta/IFN alpha 2 Augmentation de l'IFN lambda chez les PASC et non PASC vs TS -Taux d'IgA spécifiques contre les antigènes N et S plus élevé chez les PASC que les non PASC -Taux de cytokines IL-6, IL-8, plus élevé chez les PASC et d'IP-10 plus élevé chez les PASC et non PSAC que chez les témoins Cette revue objective chez les PASC une augmentation et une activation des TCD8+ plus de 6 mois après la COVID alors que le phénotype T CD4+ est normalisé. Il existe aussi des marqueurs d'activation muco-sale (CD8+ b7 integrin, et IgA). Ces résultats sont en faveur d'une persistance virale	
Galán et al 2022	Les symptômes prolongés de	. Recrutement des patients dans un centre de santé à	Transversale	Sélection des patients PASC :	Infection in vitro de cellules Vero E6 avec un	-	Chez les PASC, il a été observé :	- Pas de groupe TS - La comparaison des caractéristiques

(13) Espagne Persistent Overactive Cytotoxic Immune Response in a Spanish Cohort of Individuals With Long-COVID: Identification of Diagnostic Biomarkers	la Covid pourrait être lié à une hyperactivation des cellules à la suite de la persistance de réservoirs viraux dans des sanctuaires	Madrid en lien avec une association de patients . Recrutement de 50 patients adultes ayant fait un COVID documenté ambulatoire en mars 2020 répartis en 2 groupes : 1- Patients présentant des symptômes de 4 à plus 12 sem. après un COVID initial : PASC 2-Témoins résolus en moins de 4 semaines après un COVID initial : non PASC		. documentation de l'infection initiale : PCR ou sérologie SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection et le prélèvement : précisé . description des comorbidités des différents groupes : précisé	pseudo virus SARS CoV-2. Coculture des PBMC des pts avec les cellules Vero E6 infectées Mesure de marqueurs à la surface cellulaire par cytométrie de flux Marquage de l'IFN, du TNF alpha et du granzyme intracellulaire Test de cytotoxicité des NK Recherche de SARS RNA dans le sang		1-une augmentation significative de populations cellulaires cytotoxiques mémoire CD8+ TEMRA, CD8 TCRgd+ et une réduction significative (1,4 fois) des cellules T CD8 naïves 2-une augmentation significative des cellules NK avec phénotype CD56+ CD57+NKG2C+ 3- une augmentation des cellules CD4+ Tregs 4- l'expression du marqueur d'épuisement PD-1 à la surface des lymphocytes T CD3 5-pas d'anomalie notée sur les T CD4 un seul patient du groupe PASC avait une virémie faible SARS COV 2 6- Un algorithme Random Forest a décrit incluant les données les données immunologiques, cliniques, démographiques a prédit avec 100 % d'exactitude le classement en PASC vs non PASC Ces marqueurs d'activation et d'épuisement des T CD8 et des cellules NK sont un argument en faveur de la persistance de réservoirs viraux	démographiques et les comorbidités entre le 2 groupes montre une différence significative pour l'âge et les antécédents de maladies auto-immunes : le groupe PASC contenait plus de femmes avec plus d'antécédents d'auto-immunité. - Le délai médian entre l'infection COVID et le prélèvement est de 11 mois pour le groupe PASC et de 3 mois pour le groupe non PASC avec une différence significative
--	---	---	--	---	--	--	--	---

Peluso et al 2022 (14) USA Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection	Les symptômes neurologiques dans le cadre des symptômes prolongés de la Covid sont-ils associés à des marqueurs de lésions neuronales et /ou des marqueurs inflammatoires mesurés dans le plasma ?	Population de 121 COVID confirmés séparés en deux groupes : - guérison < 90 j - pas de guérison à 90 j. Identification d'un groupe avec symptômes neurologiques persistants > J90 appelé (neuro PASC)	Étude prospective longitudinale	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : oui . temporalité entre l'infection et le prélèvement : évaluation précoce et tardive . description des comorbidités des différents groupes : oui	Comparaison des taux de marqueurs plasmatiques entre les neuro PASC et les non neuro PASC avec deux visites ; Précoce (vers J52) Tardive (vers J123) À chaque visite, mesure plasmatique de 1-marqueurs de lésion neurologique (glial fibrillary acidic protein [GFAP]), 2-chaine légère du neurofilament [NfL] 3-Marqueurs d'inflammatoires	Symptômes neurologiques présents à J90 (neuro PASC)	Dans le groupe des 52 patients qui ont développé un neuro PASC vs non neuro PASC 1- taux de GFAP et NfL et protéine chimioattractante monocyttaire 1 plus élevés à la visite précoce mais pas à la visite tardive pas élevés 2-taux d'IL6 et de TNF alpha plus élevés à la visite précoce et restant plus élevés à la visite tardive 3-taux de IFN-g plus bas à la visite tardive Ces résultats suggèrent une atteinte précoce du SNC chez ceux qui vont développer un NEURO PASC	-Symptômes neuro-PASC autodéclarés. Pas de mesures objectives ou tests neurocognitifs. - Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et des comorbidités : . plus de patients de sexe masculin dans le groupe non neuro-PASC . plus de patients en situation d'obésité (IMC > 30) dans le groupe neuro-PASC . Maladies auto-immunes : 11,5 % neuroPASC versus 4,4% non neuro-PASC . Pas d'antécédents psychiatriques mentionnés
Sommen et al 2023 (15) Norvège	La dérégulation immunitaire compatible avec une inflammation chronique pourrait	Au départ, 516 participants (405 SARS-CoV-2 positifs, 111 SARS-CoV-2 négatifs). À six mois de suivi, 448 participants (367 SARS-CoV-2	Étude longitudinale : de sujets de 12 à 25 ans, non hospitalisés positifs et négatifs au SRAS-CoV-2	Sélection des patients : . documentation de l'infection initiale : oui , PCR SARS CoV-2 . temporalité : une évaluation initiale et à 6	Au départ et à six mois de suivi, tous les participants ont subi une évaluation (clinique, questionnaires, spirométrie et un	Biomarqueurs immunologiques, Ac anti SARS CoV2, spirométrie	-Les patients ayant eu COVID-19 avaient des niveaux plus élevés d'éotaxine de chimiokines, de MCP-1 et d'IP-10 que les témoins non infectés. - L'augmentation était modeste et non associée au PASC	- Patients de 12 à 25 ans et les comorbidités non renseignées - Des réserves doivent être faites concernant l'interprétation des résultats, car les différences dans les

Inflammatory markers and pulmonary function in adolescents and young adults 6 months after mild COVID-19	être retrouvées chez les participants présentant PASC	positifs, 81 SARS-CoV-2 négatifs) : 4 groupes 1/ COVID + PASC (n=180) 2/ COVID+, non PASC (n= 187) 3/COVID- PASC (n= 38) 4/ COVID-, non PASC (n=43) Les participants ont été évalués à une médiane de 212 jours (intervalle de 179 à 341) après l'apparition aiguë des symptômes de la COVID-19.		mois ont été réalisées. . description des comorbidités des différents groupes : non	prélèvement sanguin) Comparaisons transversales de biomarqueurs sanguins (GB, CRP, le GDF-15, un test de cytochrome 27 multiplex, des produits d'activation du complément et des anticorps SARS-CoV-2) et des mesures de spirométrie		-PASC vs non PASC : * aucune différence dans les titres d'anticorps anti-SARS-CoV-2 entre les 2 groupes (vaccinés ou pas) * Les niveaux d'anticorps de la nucléocapside du SRAS-CoV-2 ont diminué entre la visite de référence et le suivi de 6 mois dans les 2 groupes *Il n'y avait aucune différence dans la séroprévalence globale du virus Epstein-Barr Cette étude a montré que l'augmentation des cytokines chez les patients ayant eu le COVID n'est pas associée au PASC	niveaux de cytokines étaient modestes et se situaient dans la plage physiologique des individus sains. - La plupart des participants ont reçu un vaccin contre la COVID-19 au cours de la période de suivi, ce qui peut potentiellement influencer les marqueurs immunitaires
Scherlinger M et al (16) 2021 France Refining "Long-COVID" by a Prospective Multimodal Evaluation of	-	Inclus : 30 : PASC 17 : non PASC (ayant des antécédents de COVID-19 non sévère)	Cas- témoins	Sélection des patients : . documentation de l'infection initiale : oui , PCR ou sérologie SARS CoV-2 positive . appariement selon l'âge pour les 2 groupes	-Pour explorer la réponse des lymphocytes T spécifiques au SARS-CoV-2 -> test immuno-spot lié à l'enzyme interféron gamma (IFN-γ) (ELISPOT). -Pour étudier la présence d'ARN SARS-CoV-2 résiduel -> RT-	-	-Persistance virale : 24 patients : des échantillons nasopharyngés et de selles pour la RT-PCR du SRAS-CoV-2 ; tous les tests étaient négatifs (à une médiane de 174 jours (IQR 144–215) après l'apparition des symptômes) -Dérégulation immunitaire : Les mesures des cytokines multiplexes et de	- Les critères d'inclusion des PASC ne correspondant pas à la définition (si symptômes persistants > 30 jours) - Échantillon de petite taille - Comorbidités du groupe non PASC non notées - Pas de groupe TS

Patients with Long-Term Symptoms Attributed to SARS-CoV-2 Infection				. temporalité entre l'infection et l'évaluation : . délai médian de 5 mois après l'infection Description des comorbidités des différents groupes : comorbidités du groupe non PASC non notées	PCR nasopharyngée et dans les selles -et autres marqueurs immunologiques, interféron-α2 (IFN-α2), et des cytokines ...		l'interféron-α2 ultra-sensible étaient similaires entre les PASC et non PASC La persistance virale n'a pas été retrouvée chez les PASC et non PASC La dérégulation immunitaire n'était pas retrouvée d'une manière significative par rapport au non PASC	
Auto-immunité								
Rojas M et al. 2022 (17) Colombie Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome	Investiguer l'auto-immunité chez les patients ayant des symptômes prolongés de la Covid-19	*100 : PASC et *30 personnes témoins en bonne santé avant la pandémie (TS)	Étude observationnelle	Sélection des patients : . documentation de l'infection initiale : oui , PCR SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection initiale et les prélèvements : délai médian 7 mois . description des comorbidités des différents groupes : non	Les profils d'anticorps sériques contre les auto-antigènes et les agents infectieux ont été évalués par une puce à puce antigénique pour les anticorps 116 IgG et 104 IgM	Présence d'autoanticorps	PASC : - Une auto-immunité et une poly auto-immunité latentes ont été trouvées chez 83 % et 62 % des patients, respectivement. - 3 patients ont développé une maladie auto-immune manifeste. - AC IgG anti IL-2, CD8B, et AC anti-thyroglobuline ont été retrouvées chez plus de 10 % des patients. - Les AC anti-interférons, étaient positifs chez 5 à 10 % des patients. -Des AC IgG anti-SARS-CoV-2 ont été trouvés chez > 85 % des patients et étaient positivement	Les critères d'Inclusion des PASC ne correspondant pas à la définition (symptômes persistants > 4 semaines) Pas de comparaison claire avec les témoins Comorbidités des 2 groupes non précisées Pas de groupe non PASC

							corrélés avec les auto-anticorps, l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC). -Les AC IgG anti-IFN-λ étaient associés à la persistance des symptômes respiratoires. Une auto-immunité latente est corrélée avec la réponse humorale au SRAS-CoV-2.	
Seeßle C et al 2022 (18) Allemagne Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study	L'auto-immunité est cofacteur dans la physiopathologie des symptômes prolongés de la Covid-19	96 patients : * pendant la Covid-19 aiguë (jusqu'à 16j après l'apparition des symptômes ; pour 71 des 96 patients) *et lors des visites	Cohorte prospective	Sélection des patients : . documentation de l'infection initiale : oui , PCR SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection initiale et l'inclusion : inclusion à partir de 5 mois post Covid-19 jusqu'à 12 mois . description des comorbidités : non	Dosages des AC anti nucléaires (AAN) à l'aide d'un kit de test d'immunofluorescence	Corrélation des analyses sérologiques (AAN, Sérologie SARS COV2) avec les symptômes et la qualité de vie (SF12)	-les titres d'AAN étaient $\geq 1:160$ chez 43,6 % des patients 12 mois après l'apparition des symptômes de la Covid-19 -La fréquence des symptômes neurocognitifs était significativement plus élevée dans le groupe avec un titre d'AAN $\geq 1:160$ contre $< 1:160$	Pas de vrai groupe témoin. Comorbidités non notées L'hypothèse d'auto-immunité est difficile à établir dans cette étude
Wallukat G et al 2021 (19)	Les récepteurs couplés aux protéines G	31 PASC 2 non PASC	Transversale	Sélection des patients : . documentation de l'infection	Recherche dans le plasma d'auto AC contre les récepteurs GPCR	-	Tous les patients investigués avaient des autoAC contre les GPCR (entre 2 et 7), en particulier contre le	Nombre de témoins réduit à deux mais comparent leurs résultats aux résultats

Germany Functional auto antibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms	(GPCR) sont des protéines transmembranaires qui reconnaissent des substances extracellulaires et transmettent des signaux à travers la membrane cellulaire aux protéines G (qui intervient dans la signalisation cellulaire)			initiale : oui , PCR SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection initiale et l'inclusion : non . description des comorbidités : non	gamma dirigé contre l'adréno-récepteur		β2adrenocepteur Beta 2 (β2-fAAB) et le récepteur M2 muscarinique (M2-fAAB).	antérieurs connus chez le sujet sain Echantillon de petite taille et les caractéristiques de la population étudiée non mentionnées
Inflammation endothéliale								
Ossiaevi I et al. 2022 (20) Allemagne Persistent capillary rarefaction in long COVID syndrome	La Covid-19 pourrait entraîner une raréfaction capillaire persistante même 18 mois après l'infection	58 inclus : -27 : PASC (> 12 semaines après Covid-19 confirmée par PCR -15 volontaires sains (TS) - 16 Covid-19 sévère	Observationnelle prospective	Sélection des patients : . documentation de l'infection initiale : oui , PCR SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection initiale et l'inclusion : délai médian 18 mois	Vidéomicroscopie sublinguale Par une nouvelle version du logiciel Glycocheck™ utilisée pour quantifier : *la densité vasculaire	-Densité vasculaire -Région limite perfusée -VGR - vitesse des globules rouges (VGR) -score de santé	*PASC versus TS : -les dimensions du glycocalyx comparables -une analyse au μm montre une diminution significative de la densité vasculaire, qui affecte exclusivement les très petits capillaires (D5 : – 45,16 % ; D6 : – 35,60 % ; D7 : – 22,79 %). -SSMV nettement plus bas chez les PASC que TS	Pas de groupe non PASC Caractéristiques des patients PASC vs COVID sévère : différence significative de l'âge, sexe, comorbidités (HTA, Insuffisance cardiaque)

				. description des comorbidités : oui	*la région limite perfusée, * la vitesse des globules rouges (VGR) * le score de santé microvasculaire (SSMV) dans les microvaisseaux sublinguaux avec diamètres 4–25 µm	microvasculaire (SSMV)	(2,72 points Symptômes prolongés vs 3,87 Témoins sains, p = 0,002) *PASC et Covid-19 sévère -Le traçage du VGR des capillaires et des vaisseaux d'alimentation a montré que le nombre de capillaires perfusés était comparable entre les 2 groupes et ne répondait pas de manière adéquate aux variations locales de la demande métabolique tissulaire. La Covid-19 pourrait entraîner une raréfaction capillaire persistante même 18 mois après l'infection	
--	--	--	--	--------------------------------------	--	------------------------	---	--

Tableau 3. Anomalies de la coagulation, des vaisseaux et des plaquettes

1er auteur, année, référence, pays Titre	Hypothèse	Groupes/sujets étudiés/Nb de sujets	Type d'étude/	Patients	Méthode	Critère de jugement	Résultats	Limites
Pretorius E et al. 2021 (21) Afrique du sud Persistent clotting	Les troubles de la coagulation à l'origine de microcaillots pourraient expliquer les symptômes prolongés de la Covid-19	4 groupes: - TS (n=13) -patients suivis pour diabète sucré (n=10) - Covid-19 aiguë avant traitement (n=15) -PASC (n=11)	Etude descriptive	Sélection des patients : . documentation de l'infection initiale : modalité de documentation non précisée . temporalité entre l'infection	Analyse par protéomique et microscopie à fluorescence d'échantillons de plasma provenant d'TS, d'individus atteints de diabète sucré de type 2 (DT2), de	Détection de microcaillots	-Chez les Covid-19 aiguë et PASC, des microcaillots amyloïdes, résistants à la fibrinolyse ont été mis en évidence, de façon plus fréquente plus que chez les patients diabétiques ou les TS. -Après solubilisation de ces caillots, détection	PASC : symptômes persistants pendant au moins 2 mois Temporalité entre l'infection initiale et l'inclusion : non précisée

protein pathology in Long COVID/Post Acute Sequelae of COVID 19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin				initiale et l'inclusion : non précisée Description des comorbidités : oui	Covid-19 aiguë et de PASC.		dans le surnageant et le culot, de molécules inflammatoires : $\alpha(2)$-antiplasmine ($\alpha 2AP$), chaînes de fibrinogène, protéine amyloïde A (SAA), facteur Willebrand FVW. Cette étude suggère que dans le plasma de patients Covid-19 aiguë et PASC, des microcaillots amyloïdes, résistants à la fibrinolyse ont été mis en évidence	Seule équipe au monde à avoir trouvé ces résultats. Méthode non reproductible
Pisavera E et al 2022 Journal of Medical Virology France (22) Persistence of neutrophil extracellular traps and antidiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients	La NETose participe à la thrombogénèse et donc à la coagulation sanguine. Elle est impliquée dans certaines maladies auto immunes les allergies, les cancers et pourrait être impliquée dans le COVID et les symptômes prolongés à la suite d'une Covid	112 patients ayant eu : *un COVID non sévère n=26 *sévére (soins critiques ou décès) n=44 *PASC (> 1 symptôme persistant à 6 mois) n=42 *Témoins sains (TS) (n=117)	Etude transversale	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : non précisée . description des comorbidités des différents groupes : oui	Dosage de *CirDNA: circulating cell-free DNA; *MPO, myeloperoxidase; NE, *neutrophil elastase; *cir-mtDNA, circulating cell-free DNA of mitochondrial origin; *MNR, ratio of mitochondrial to nuclear circulating DNA concentration	-	-PASC vs TS : A distance de l'épisode initial de COVID, persistance de taux élevés d'ADN circulant de MPO et d'élastase chez les PASC vs TS Les courbes des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (ROC) indique que les aires sous la courbe (AUC) pour NE (0,95, 0,97 et 0,64) pour la MPO (0,99, 1,00 et 0,82) et le cir-nDNA (0,94, 1,00 et 0,93) ont montré des niveaux élevés de capacité diagnostique pour les individus non-sévères, sévères et PASC, respectivement, par rapport aux TS.	Inclusion seulement de patients hospitalisés parmi les symptômes prolongés de la Covid

Tableau 4. Toxicité mitochondriale

1er auteur, année, référence, pays Titre	Hypothèse	Groupes/sujets étudiés/Nb de sujets	Type d'étude/	Patients	Méthode	Critère de jugement	Résultats	Limites
Guntur VP et al. 2022 (23) USA Signatures of Mitochondrial Dysfunction and Impaired Fatty Acid Metabolism in Plasma of Patients with PASC	Le profil métabolique des PASC différerait de celui de TS et sa description pourrait éclairer la physiopathologie de la Covid-19	3 groupes : *29 PASC , *16 non PASC *30 TS	Transversale	Sélection des patients : . documentation de l'infection initiale : oui, PCR SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection initiale et les prélèvements sanguins > 28 jours . description des comorbidités : oui	Analyse métabolomique non ciblée par spectrophotométrie de masse dans la plasma	Profil métabolique	-PASC versus TS : *Taux élevés d'acides gras non saturés *Taux bas de mono- di- et tricarboxylates, polyamines, taurine *Déplétion en tryptophane (liée à sévérité de la Covid-19) ne se normalise pas chez les PASC. -Le profil des non PASC est intermédiaire Le profil métabolique des PASC montre une dysfonction mitochondriale et des perturbations du métabolisme des acides gras. Il diffère de celui des TS	- Prélèvement analysés : après au moins 28 jours de l'infection initiale (délai différent de la définition PASC) - Petite taille de l'échantillon qui a empêché une stratification adéquate des signatures métabolomiques en fonction de la gravité antérieure de la maladie COVID-19, de la corrélation avec des symptômes spécifiques du PASC ou d'autres facteurs biologiques tels que le sexe, l'âge
Holmes J et al. 2021 (24) États-Unis	Une récupération systémique incomplète et phénotype métabolique peuvent être à l'origine du PASC	3 groupes ont été examinés : -41 TS -18 Covid-19 sévère hospitalisés	Cas/témoins	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : non précisé	Mesure dans des échantillons de plasma l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire	Paramètres métaboliques	-PASC vs TS : perturbation de plusieurs marqueurs : Pour les PASC :	Pas de groupe non PASC Comorbidités des différents groupes non renseignées. Comparabilité des 3

Incomplete Systemic Recovery and Metabolic Phenoreversion in Post-Acute-Phase Nonhospitalized COVID-19 Patients: Implications for Assessment of Post-Acute COVID-19 Syndrome		-27 PASC (3 mois après une Covid-19)		. temporalité entre l'infection initiale et les prélèvements : 3 mois . description des comorbidités : non	(RMN) et de la spectrométrie de masse des : *lipoprotéines, *glycoprotéines *acides aminés, *amines biogènes et intermédiaires de la voie du tryptophane		*taurine élevée ($p = 3,6 \times 10^{-3}$ par rapport aux témoins) *rapport glutamine/glutamate réduit ($p = 6,95 \times 10^{-8}$ par rapport aux témoins), - le rapport apolipoprotéine plasmatique B100/A1 était significativement inférieur ($p = 4.2 \times 10^{-3}$), reflétant une réversion partielle du phénotype métabolique (phénoréversion) vers l'état métabolique sain Dans le plasma de patients PASC, on retrouve des marqueurs indicatifs d'une demande énergétique élevée liée à une réparation tissulaire plus généralisée ou à une réponse immunitaire	groupes non étudiée
---	--	--------------------------------------	--	---	---	--	--	---------------------

Tableau 5. Perturbations du microbiote

1er auteur, année, référence, pays Titre	Hypothèse	Groupes/sujets étudiés/Nb de sujets	Type d'étude/	Patients	Méthode	Critère de jugement	Résultats	Limites
Liu Q, et al. 2022 (25) Chine	Une dysbiose intestinale a été constatée au cours de la Covid-19 sévère.	-106 patients COVID-19 suivis jusqu'à 6 mois - 68 TS	Etude prospective	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection	Séquençage métagénomique Shotgun de 258 échantillons	Profil du microbiote	À l'admission, le profil du microbiote est associé à la survenue de symptômes prolongés.	Population hospitalisée, dont 73 % de PASC

Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome.	Existe-t-il aussi une dysbiose au cours des symptômes prolongés de la Covid-19 ?			initiale : non précisée . temporalité entre l'infection initiale et les prélèvements : suivi des patients de l'admission jusqu'à 6 mois de l'infection . description des comorbidités des patients : non précisée			À distance : -microbiote patients non PASC : semblable à 6 mois à celui de TS -Microbiote PASC : 1/ baisse du taux bactéries productrices de butyrate (<i>Bifidobacterium ps.</i>, <i>Faecalibacterium pr.</i>) qui seraient impliquées dans l'homéostasie immune 2/Taux élevé de <i>Ruminococcus gnavus</i>, <i>Bacteroides vulgatus</i> Cette étude suggère qu'une dysbiose intestinale est constatée au cours des symptômes prolongés de la Covid-19	
Giron LB et al 2022 (26) USA Markers of fungal translocation are elevated during post-acute sequelae of SARS-CoV-2 and	Les mécanismes conduisant à une inflammation au cours des symptômes prolongés de la Covid pourraient impliquer une perméabilité des jonctions serrées et une translocation microbienne ou fongique du tube digestif ou des	Deux cohortes : Cohorte 1 : 117 patients recrutés 90–160 jours après le COVID répartis en 2 groupes : 56 non PASC et 61 PASC Cohorte 2 de réplique : échantillons de	Transversale	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : PCR SARS CoV-2 positive . description des comorbidités des patients : oui pour le groupe PASC et non PASC mais	Mesure des taux plasmatiques de : 1- zonuline (témoin de la perméabilité de jonctions serrées) 2- lipopolysaccharide (LPS), témoin de la translocation bactérienne	Taux plasmatiques des marqueurs chez les PASC vs témoins	Dans le plasma des PASC vs non PASC et témoins séro-négatifs : 1-Perturbation des jonctions serrées attestée par une augmentation de zonuline 2-Absence d'élévation significative des marqueurs de translocation bactérienne (tendance) 3-Niveaux plus élevés de bêta glucane attestant une translocation fongique	Comparabilité des comorbidités du groupe PASC vs TS non vérifiée Et la majorité du groupe PASC sont des caucasiens (68 %) vs 0 % dans

induce NF-κB signaling	poumons vers le sang. On sait que des taux élevés de β-glucane (< 40 gp/mL) sont associés à une inflammation accrue et une survie moindre dans l'insuffisance respiratoire aiguë	plasma de 50 PASC et de 50 TS Avec appariement selon l'âge et le sexe		pas pour le groupe TS	3- bêta glucane (polysaccharide de la paroi cellulaire fongique) Mesure de l'activation de la signalisation NF-κB Analyse métabolomique non ciblée par spectrométrie de masse LC-MS/MS Taux plasmatiques des marqueurs chez les PASC vs témoins		4-Corrélation entre β-glucane élevé et niveaux élevés de métabolites impliqués dans voie du catabolisme du tryptophane (avec propriétés neurotoxiques établies). 5-Le plasma des personnes souffrant de PASC induit plus de signalisation NF-κB par rapport au plasma des TS. L'inflammation observée pendant les symptômes prolongés de la Covid résulte possiblement en partie d'une translocation fongique, avec d'abord une perturbation des jonctions serrées, permettant le passage plasmatique de glucane plasmatique. Le β-glucane peut induire directement l'inflammation en se liant aux cellules myéloïdes et en activant la signalisation Syk/NF-κB	le groupe TS
-------------------------------	---	---	--	------------------------------	--	--	---	--------------

Tableau 6. Réactivation de virus latents

1er auteur, année, référence, pays Titre	Hypothèse	Groupes/sujets étudiés/Nb de sujets	Type d'étude/	Patients	Méthode	Critère de jugement	Résultats	Limites
Gold JE et al. 2021	Les symptômes prolongés de Covid-19 pourraient	185 patients ayant eu la	Cas/ témoins	Sélection des patients PASC :	Réactivation de titres d'AC EBV :	Réactivation EBV	- 66,7 % (20/30) des sujets PASC contre 10 % (2/20) des non	Pas de groupe TS

(27) USA/Turquie Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus (EBV) Reactivation	résulter en partie de la réactivation de l'EBV induite par l'inflammation de la Covid-19.	Covid-19 choisis au hasard. Finalement : 30 PASC 20 non PASC		. documentation de l'infection initiale : infection confirmée mais modalité non précisée . temporalité entre l'infection initiale et les prélèvements : au moins 90 jours après le diagnostic de Covid-19 . description des comorbidités des patients : pas de différence d'âge ou de sexe entre les 2 groupes mais comorbidités non précisées	IgG (EA-D) ou IgM (VCA)		PASC étaient positifs pour la réactivation de l'EBV avec une différence significative	Comorbidités des 2 groupes non mentionnées
Peluso MJ et al. 2023 (28) USA Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of	La présence et la réactivation d'infections virales chroniques, telles que l'EBV, CMV, VIH sont des contributeurs potentiels symptômes prolongés de la Covid-19	280 patients ayant eu la Covid-19 répartis en : -208 PASC -72 non PASC -97 PASC sévère (> 5 symptômes)	Cohorte Puis étude comparative PASC versus non PASC	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : PCR SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection initiale et les prélèvements > 60 jours	-EBV : titrage des AC (IgG EBNA, IgG EA-D, ADN) -CMV : IgG anti CMV -VIH	Titre d'AC contre EBV et CMV	*EBV : -PASC/PASC sévère vs non PASC : -Une proportion plus élevée de participants ayant PASC ou de PASC sévère, avaient des taux d'IgG EBNA supérieurs à la limite de quantification de 600 U/mL (45 % et 47 % contre 28 % ; tous les p < 0,05).	Pas de groupe TS Délai de 2 mois entre l'infection et des symptômes différents de la définition de l'OMS (> 3 mois)

developing long COVID				(moyenne 4 mois) . description des comorbidités des patients : oui			-PASC, tels que la fatigue et le dysfonctionnement neurocognitif étaient indépendamment associés à des preuves sérologiques suggérant une réactivation récente de l'EBV mais pas avec une virémie EBV *CMV : -Participants séropositifs pour le CMV avaient une probabilité plus faible de développer PASC neurocognitif (OR = 0,52, p =0,036 *VIH : -L'infection à VIH sous-jacente était également associée de manière indépendante à PASC neurocognitive (OR = 2,5) *Sous analyse pour les patients COVID-19 non hospitalisés : n = 211 Résultats similaires mais ont perdu leur signification statistique dans le contexte d'une population d'analyse plus petite.	
Zubchenko S et al	La probable implication de la réactivation des herpès	- 88 patients :	Étude cas-témoins	-	-détection de l'ADN de l'EBV, du CMV et du	-	* Chez les PASC avec réactivation virale :	-Pas de groupe témoin : non PASC ou TS

2022 (29) Ukraine Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study	virus dans l'apparition de PASC	*68 : PASC et réactivation des herpès virus *20 : PASC sans ADN détectable des herpès virus (groupe témoin). Avec 57 patients hospitalisés pendant l'épisode COVID.			HHV6 dans le sang périphérique, la salive et l'oropharynx -> PCR -Recherche IgG : EBNA-IgG, VCA-IgG (dosage immuno-enzymatique "Euroimmun)		-La réactivation de l'EBV chez 51 patients -La réactivation du HHV6 chez 39. -L'ADN du CMV n'a été détecté dans aucun milieu biologique *L'analyse comparative des caractéristiques cliniques des patients PASC a montré que les patients présentant une réactivation des infections à herpès virus étaient plus susceptibles de présenter des symptômes PASC : État subfébrile, des troubles psycho-neurologiques, des anomalies pulmonaires et des myalgies	-Définition de PASC : > 30 jours différente de la définition de l'OMS
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Tableau 7. Mécanismes psychologiques

Liste des principales échelles utilisées dans les articles :

- Évaluant le retentissement psychologique :
 - PHQ-15 (module somatisation), SSD-12 (détresse psychologique), PHQ-2 (dépression), PHQ-4 (anxiété, dépression), PSS-4 (stress), GAD-2 (anxiété), FAS (fatigue), HAD (module A : anxiété, module D : dépression), BREF (qualité de vie), IES-R (syndrome de stress post traumatique)
- Évaluant les traits de personnalité :
 - TAS-20 (alexithymie), HF-MPD (perfectionnisme)

1er auteur, année, référence, pays Titre	Hypothèse	Groupes/sujets étudiés/Nb de sujets	Type d'étude/	Patients	Méthode	Critère de jugement	Résultats	Limites
Rôle des antécédents anxieux et dépressifs, du stress								
Sneller MC al 2022 (5) USA A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings	-	Patients inclus : -189 personnes ayant eu un COVID-19 documenté (dont 12 % ont été hospitalisées durant la phase aiguë) avec : *104 PASC *85 non PASC -120 : TS (participants n'ayant pas eu la COVID et ayant une sérologie anti SARS CoV2 négative)	Une cohorte Cas/témoins (TS et groupe non PASC) - Inclusion : * à partir de 6 semaines des symptômes COVID-19, pas de fièvre dans les 7 jours précédant l'inscription et n'avaient pas d'aggravation des symptômes respiratoires. * Si COVID asymptomatique, à partir de 4 semaines après le premier résultat positif de la PCR SRAS-CoV-2. -Recrutement dans un rayon de 100 milles de Bethesda, Maryland	-	-Mêmes évaluations pour tous les participants (examen physique, marqueurs biologiques (d dimères, CRP, FR, AAN, AC anti cardiolipine, troponine, Pro BNP Ig, AC anti SARS CoV2), questionnaires, explorations cognitives et cardiopulmonaire -Un sous-groupe des évaluations immunologiques et virologiques exploratoires (PCR SARS CoV2, marqueurs solubles de l'inflammation et du phénotypage des lymphocytes T ...)	-	-Un risque accru de PASC a été noté chez les femmes et les personnes ayant des antécédents de trouble anxieux. -Les participants dont les résultats correspondent à la définition du PASC ont signalé une qualité de vie inférieure lors des tests standardisés. - Des études exploratoires n'ont trouvé aucune preuve d'infection virale persistante, d'auto-immunité ou d'activation immunitaire anormale chez les participants PASC.	-La prévalence de PASC déclarés était probablement surestimée dans cette cohorte parce que les personnes atteintes de PASC étaient peut-être plus motivées à s'inscrire. -L'étude n'a pas pris en compte les non PASC avant l'inscription

Rôle de l'anticipation des symptômes et des croyances sur la COVID-19								
Horn M J et al 2023 (30) France Persistent physical symptoms after COVID-19 infection and the risk of Somatic Symptom Disorder	Les patients ayant des symptômes prolongés de la Covid sont à risque élevé de développer un trouble somatoforme appelé Somatic Symptom Disorder (SSD), c'est-à-dire, la conviction d'être atteint d'une maladie grave alors qu'aucune cause organique ne l'explique	Sur 377 patients consécutifs vus au CHU de Lille pour un COVID, -220 ont accepté de répondre à des questionnaires -65 % hospitalisés lors du COVID initial, -55 % d'hommes, -29,5 % de professionnels de santé	Étude rétrospective longitudinale menée au CHU de Lille par les psychiatres	Sélection des patients PASC : . documentation de l'infection initiale : PCR SARS CoV-2 positive . temporalité entre l'infection initiale et l'inclusion : 8 à 10 mois de l'infection initiale	Mesure 8-10 mois après la survenue du COVID de : -la persistance de symptômes physiques - la préoccupation vis-à-vis de ces symptômes - la probabilité d'avoir un SSD par les échelles PHQ-15 et SSD-12	Présence d'un trouble somatoforme ou SSD défini par une échelle PHQ-15 >9 et SSD-12 > 23 Facteurs associés à la survenue d'un SSD et sa sévérité	À la fin du suivi 56,4 % avaient au moins un symptôme prolongé 10,4 % avaient un probable SSD Les facteurs associés à la survenue d'un SSD et sa sévérité étaient : -le sexe féminin -l'âge avancé -une infection pendant la seconde vague - la fait d'avoir un probable stress posttraumatique	-Pas de groupe PASC proprement dit Pas de vraie comparaison entre PASC et non PAS -40 % des patients COVID confirmés n'ont pas répondu au questionnaire

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

La recherche a porté sur les publications en français et en anglais dans les bases Covid-19 research, Embase et Medline.

Le tableau présente de façon synthétique les étapes successives de l'interrogation dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline. La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. Une sélection manuelle est effectuée sur l'ensemble des résultats de recherche.

Tableau 8. Stratégie de recherche dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
	Symptômes prolongés de la Covid-19 : physiopathologie : général	2019 – 31/01/2023
Étape 1	EMB.EXACT.EXPLODE("long COVID") OR Subt("post-acute COVID-19 syndrome") OR ti,ab,if(Post PRE/1 Acute PRE/1 Sequelae PRE/1 COVID*) OR ti,ab,if(long PRE/2 covid*) OR ab,if(long PRE/1 covid*) OR ti,ab,if(post PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(post PRE/1 acute PRE/1 Covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 symptom*) OR ti,ab,if(prolonged PRE/1 COVID*) OR ((ti(rehab* PRE/1 covid*) OR ti(persistent) OR ti(resurgent) OR ti(prolonged) OR ti(sequelae*) OR ti,ab,if(long haul*) OR ti,ab,if(PASC)) AND (ti(SARS-CoV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid*) OR ti(coronavirus*) OR ti(2019-nCov) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019") OR Mesh.exact(COVID-19) OR mesh.exact(SARS-CoV-2)))	
	AND	
Étape 2	ti,ab(neuroinvasion) or ti,ab(neurotropism) or ti,ab(neuroinfection) or ti,ab(interleukin) or ti,ab(IL P/0 6) or ti,ab(infection P/0 mechanism*) OR EMB.EXACT("pathophysiology") or ti,ab,if(pathophysiology) OR ti,ab,if(tropism) or ti(hypothesis) or ti(mechanism*) OR ti,ab,if(pathogenesis)	
	Symptômes prolongés de la Covid-19 : physiopathologie : génétique / hormonal / allergie / maladies auto-immunes	2019 – 09/2022
Étape 1	EMB.EXACT.EXPLODE("long COVID") OR Subt("post-acute COVID-19 syndrome") OR ti,ab,if(Post PRE/1 Acute PRE/1 Sequelae PRE/1 COVID*) OR ti,ab,if(long PRE/2 covid*) OR ab,if(long PRE/1 covid*) OR ti,ab,if(post PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(post PRE/1 acute PRE/1 Covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 symptom*) OR	

ti,ab,if(prolonged PRE/1 COVID*) OR ((ti(rehab* PRE/1 covid*) OR ti(persistent) OR ti(resurgent) OR ti(prolonged) OR ti(sequelae*) OR ti,ab,if(long haul*) OR ti,ab,if(PASC)) AND (ti(SARS-CoV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid*) OR ti(coronavirus*) OR ti(2019-nCov) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019") OR Mesh.exact(COVID-19) OR mesh.exact(SARS-CoV-2)))

AND

Étape 3 ti,if(genetic*) OR ti,if(hormonal*) OR ti,if(allergic) OR ti,if(autoimmune diseases) OR ti,if(auto immune diseases) OR MJMESH.EXACT("Hormones") OR MJMESH.EXACT("Genetics") OR MJMESH.EXACT("Hypersensitivity") OR MJMESH.EXACT("Autoimmune Diseases")

Symptômes prolongés de la Covid-19 : physiopathologie : microbiote

2019 – 09/2022

Étape 1 EMB.EXACT.EXPLODE("long COVID") OR Subt("post-acute COVID-19 syndrome") OR ti,ab,if(Post PRE/1 Acute PRE/1 Sequelae PRE/1 COVID*) OR ti,ab,if(long PRE/2 covid*) OR ab,if(long PRE/1 covid*) OR ti,ab,if(post PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(post PRE/1 acute PRE/1 Covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 symptom*) OR ti,ab,if(prolonged PRE/1 COVID*) OR ((ti(rehab* PRE/1 covid*) OR ti(persistent) OR ti(resurgent) OR ti(prolonged) OR ti(sequelae*) OR ti,ab,if(long haul*) OR ti,ab,if(PASC)) AND (ti(SARS-CoV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid*) OR ti(coronavirus*) OR ti(2019-nCov) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019") OR Mesh.exact(COVID-19) OR mesh.exact(SARS-CoV-2)))

AND

Étape 4 ti,if(microbiota) OR ti,if(microbiome) OR MJMESH.EXACT("Microbiota")

Symptômes prolongés de la Covid-19 : physiopathologie : persistance virale

2019 – 09/2022

Étape 1 EMB.EXACT.EXPLODE("long COVID") OR Subt("post-acute COVID-19 syndrome") OR ti,ab,if(Post PRE/1 Acute PRE/1 Sequelae PRE/1 COVID*) OR ti,ab,if(long PRE/2 covid*) OR ab,if(long PRE/1 covid*) OR ti,ab,if(post PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(post PRE/1 acute PRE/1 Covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 symptom*) OR ti,ab,if(prolonged PRE/1 COVID*) OR ((ti(rehab* PRE/1 covid*) OR ti(persistent) OR ti(resurgent) OR ti(prolonged) OR ti(sequelae*) OR ti,ab,if(long haul*) OR ti,ab,if(PASC)) AND (ti(SARS-CoV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid*) OR ti(coronavirus*) OR ti(2019-nCov) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019") OR Mesh.exact(COVID-19) OR mesh.exact(SARS-CoV-2)))

AND

Étape 5 (ti,if(persistence) AND ti,if(viral)) OR MESH.EXACT("Antigens, Viral")

Symptômes prolongés de la Covid-19 : physiopathologie : persistance immunologiques 2019 – 09/2022

Étape 1 EMB.EXACT.EXPLODE("long COVID") OR Subt("post-acute COVID-19 syndrome") OR ti,ab,if(Post PRE/1 Acute PRE/1 Sequelae PRE/1 COVID*) OR ti,ab,if(long PRE/2 covid*) OR ab,if(long PRE/1 covid*) OR ti,ab,if(post PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(post PRE/1 acute PRE/1 Covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 symptom*) OR ti,ab,if(prolonged PRE/1 COVID*) OR ((ti(rehab* PRE/1 covid*) OR ti(persistent) OR ti(resurgent) OR ti(prolonged) OR ti(sequelae*) OR ti,ab,if(long haul*) OR ti,ab,if(PASC)) AND (ti(SARS-CoV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid*) OR ti(coronavirus*) OR ti(2019-nCov) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019") OR Mesh.exact(COVID-19) OR mesh.exact(SARS-CoV-2)))

AND

Étape 6 ti,if(immunological disturbances) OR ti,if(immunological disturbance) OR ti,if(immunological disorders) OR ti,if(immune disorders) OR ti,if(vascular inflammations) OR ti,if(neuroinflammations)

Symptômes prolongés de la Covid-19, physiopathologie : psychosomatique

2019 – 09/2022

Étape 1 EMB.EXACT.EXPLODE("long COVID") OR Subt("post-acute COVID-19 syndrome") OR ti,ab,if(Post PRE/1 Acute PRE/1 Sequelae PRE/1 COVID*) OR ti,ab,if(long PRE/2 covid*) OR ab,if(long PRE/1 covid*) OR ti,ab,if(post PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(post PRE/1 acute PRE/1 Covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 symptom*) OR ti,ab,if(prolonged PRE/1 COVID*) OR ((ti(rehab* PRE/1 covid*) OR ti(persistent) OR ti(resurgent) OR ti(prolonged) OR ti(sequelae*) OR ti,ab,if(long haul*) OR ti,ab,if(PASC)) AND (ti(SARS-CoV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid*) OR ti(coronavirus*) OR ti(2019-nCov) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019") OR Mesh.exact(COVID-19) OR mesh.exact(SARS-CoV-2)))

AND

Étape 7 ti,if(psychosomatic*) OR ti,if(psychological*) OR MJMESH.EXACT("Psychophysiologic Disorders")

Symptômes prolongés de la Covid-19 : physiopathologie : thrombose

2019 – 09/2022

Étape 1 EMB.EXACT.EXPLODE("long COVID") OR Subt("post-acute COVID-19 syndrome") OR ti,ab,if(Post PRE/1 Acute PRE/1 Sequelae PRE/1 COVID*) OR ti,ab,if(long PRE/2 covid*) OR ab,if(long PRE/1 covid*) OR ti,ab,if(post PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(post PRE/1 acute PRE/1 Covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 syndrome*) OR ti,ab,if(chronic PRE/1 covid* PRE/2 symptom*) OR ti,ab,if(prolonged PRE/1 COVID*) OR ((ti(rehab* PRE/1 covid*) OR ti(persistent) OR ti(resurgent) OR ti(prolonged) OR ti(sequelae*) OR ti,ab,if(long haul*) OR ti,ab,if(PASC)) AND (ti(SARS-CoV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid*) OR ti(coronavirus*) OR ti(2019-nCov) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019") OR Mesh.exact(COVID-19) OR mesh.exact(SARS-CoV-2)))

AND

Veille

Une veille quotidienne systématique a été effectuée dans les bases Covid-19 research, Embase, Medline. Elle est encore en cours.

Sites consultés

Académie nationale de médecine
Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP
Agence de la santé publique du Canada
Agence nationale de sécurité du médicament – ANSM
Agency for Healthcare Research and Quality's - AHRQ
Assistance publique – Hôpitaux de Paris - APHP
Australian Commission on Safety and Quality in Health Care
Australian Technical Advisory Group on Immunisation – ATAGI
Austrian Institute for Health Technology Assessment _ AIHTA
Bibliothèque des rapports publics
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
Canadian cardiovascular society
Centers for Disease Control and Prevention – CDC
Central
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Catalogue et index des sites médicaux de langue française - CISMeF
Clinical trials
Comité consultatif national d'éthique - CCNE
Collège national des généralistes enseignants - CNGE
Cochrane library
Comité consultatif national de l'immunisation – CCNI
Conseil supérieur de la santé – Belgique
Coronavirus (COVID-19) Research Highlights
COVID-19 Rapid Evidence Reviews database
Department of health - Australian government
Documentation Française
Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques - DREES
European Network for Health Technology Assessment - EuNetHTA
European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC
European medicines agency - EMA
Eurosurveillance

Food and Drug Administration – FDA
 Global research database
 Government of Canada
 Guidelines International Network – GIN
 Haut conseil de la santé publique – HCSP
 Health Management and Policy Alert
 Health Information and Quality Authority - HIQA
 Infovac
 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
 Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM
 Institut national de santé publique du Québec - INSPQ
 Institut de recherche et de documentation en économie de la santé – IRDES
 International Society for Quality in Health Care - ISQUA
 Joint Committee on Vaccination and Immunisation – UK - JCVI
 Lancet COVID-19 Resource Centre
 LitCovid
 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA
 Ministère de la santé Israélien
 Ministère des Solidarités et de la Santé – France
 Ministry of health - New Zealand
 National Advisory Committee on Immunization - NACI
 National Health Services - NHS
 National Immunization Technical Advisory Groups - NITAG
 National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
 National Institutes of Health – NIH
 National Institute of Public Health – NIPH
 Norwegian institute of public health - NIPH
 Novel Coronavirus Information Center
 Pan American Health Organization - PAHO
 Public health England - PHE
 Robert Koch Institute ALL
 Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - SAGE
 Santé Canada
 Santé publique France – SPF
 Santé publique Ontario
 Service Public
 Ständige Impfkommision – STIKO
 Swedish agency for health technology assessment and assessment of social services - SBU
 Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (Finnish institute for health and welfare) - THL
 Tripdatabase
 World Health Organization – WHO

Résultats

La revue de la littérature selon la stratégie de recherche précédemment citée a permis d'identifier **560** références ; **86** articles ont été analysés, et finalement, **29** articles ont été retenus pour les mécanismes physiopathologiques des symptômes prolongés.

Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la santé. Une définition de cas clinique pour l'affection post-COVID-19 établie par un consensus Delphi. Genève: OMS; 2021.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/347764/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-fre.pdf>
2. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H, *et al.* Persistence of SARS CoV-2 S1 protein in CD16+ monocytes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 months post-infection. *Front Immunol* 2021;12:746021.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.746021>
3. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, Yu XG, Li JZ, Alter G, *et al.* Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin Infect Dis* 2023;76(3):e487-e90.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac722>
4. Craddock V, Mahajan A, Spikes L, Krishnamachary B, Ram AK, Kumar A, *et al.* Persistent circulation of soluble and extracellular vesicle-linked Spike protein in individuals with postacute sequelae of COVID-19. *J Med Virol* 2023;95(2):e28568.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.28568>
5. Sneller MC, Liang CJ, Marques AR, Chung JY, Shanbhag SM, Fontana JR, *et al.* A longitudinal study of COVID-19 sequelae and immunity: baseline findings. *Ann Intern Med* 2022;175(7):969-79.
<http://dx.doi.org/10.7326/M21-4905>
6. Files JK, Sarkar S, Fram TR, Boppana S, Sterrett S, Qin K, *et al.* Duration of post-COVID-19 symptoms is associated with sustained SARS-CoV-2-specific immune responses. *JCI insight* 2021;6(15).
<http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.151544>
7. Glynne P, Tahmasebi 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(1):61.
<http://dx.doi.org/10.1136/jim-2021-002051>
8. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, *et al.* Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* 2022;23(2):210-6.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>
9. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, *et al.* The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med* 2022;3(6):100663.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100663>
10. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Bosurgi L, *et al.* Liquid biomarkers of macrophage dysregulation and circulating spike protein illustrate the biological heterogeneity in patients with post-acute sequelae of COVID-19. *J Med Virol* 2023;95(1):e28364.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.28364>
11. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, Francisco EB, Long E, Pise A, *et al.* Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity decoded using machine learning. *Front Immunol* 2021;12:700782.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.700782>
12. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Azarias-da-Silva M, André S, Oliveira AI, Pires O, *et al.* Post-acute sequelae of COVID-19 is characterized by diminished peripheral CD8+ β 7 integrin+ T cells and anti-SARS-CoV-2 IgA response. *Nat Commun* 2023;14(1):1772.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-37368-1>
13. Galán M, Vigón L, Fuertes D, Murciano-Antón MA, Casado-Fernández G, Domínguez-Mateos S, *et al.* Persistent overactive cytotoxic immune response in a Spanish cohort of individuals with long-COVID: identification of diagnostic biomarkers. *Front Immunol* 2022;13.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.848886>

14. Peluso MJ, Sans HM, Forman CA, Nylander AN, Ho H-E, Lu S, *et al.* Plasma markers of neurologic injury and inflammation in people with self-reported neurologic postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2022;9(5).
<http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000200003>
15. Sommen SL, Havdal LB, Selvakumar J, Einvik G, Leegaard TM, Lund-Johansen F, *et al.* Inflammatory markers and pulmonary function in adolescents and young adults 6 months after mild COVID-19. *Front Immunol* 2022;13:1081718.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1081718>
16. Scherlinger M, Felten R, Gallais F, Nazon C, Chatelus E, Pijnenburg L, *et al.* Refining "Long-COVID" by a prospective multimodal evaluation of patients with long-term symptoms attributed to SARS-CoV-2 Infection. *Infect Dis Ther* 2021;10(3):1747-63.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40121-021-00484-w>
17. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li QZ, *et al.* Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med* 2022;20(1):129.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03328-4>
18. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, *et al.* Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2022;74(7):1191-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab611>
19. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, *et al.* Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* 2021;4:100100.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>
20. Osiaevi I, Schulze A, Evers G, Harmening K, Vink H, Kümpers P, *et al.* Persistent capillary rarefaction in long COVID syndrome. *Angiogenesis* 2023;26(1):53-61.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10456-022-09850-9>
21. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, *et al.* Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1).
<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7>
22. Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, Mirandola A, Pastor B, Kudriavtsev A, *et al.* Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol* 2023;95(1):e28209.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.28209>
23. Guntur VP, Nemkov T, de Boer E, Mohning MP, Baraghoshi D, Cendali FI, *et al.* Signatures of mitochondrial dysfunction and impaired fatty acid metabolism in plasma of patients with Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Metabolites* 2022;12(11).
<http://dx.doi.org/10.3390/metabo12111026>
24. Holmes E, Wist J, Masuda R, Lodge S, Nitschke P, Kimhofer T, *et al.* Incomplete systemic recovery and metabolic phenoreversion in Post-Acute-Phase Nonhospitalized COVID-19 Patients: implications for assessment of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *J Proteome Res* 2021;20(6):3315-29.
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.1c00224>
25. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS, *et al.* Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut* 2022;71(3):544-52.
<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325989>
26. Giron LB, Peluso MJ, Ding J, Kenny G, Zilberstein NF, Koshy J, *et al.* Markers of fungal translocation are elevated during post-acute sequelae of SARS-CoV-2 and induce NF-κB signaling. *JCI Insight* 2022;7(15).
<http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.160989>
27. Gold JE, Okayay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens* 2021;10(6).
<http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10060763>
28. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, *et al.* Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest* 2023;133(3).
<http://dx.doi.org/10.1172/jci163669>

29. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int* 2022;42(9):1523-30.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-022-05146-9>

symptoms after COVID-19 infection and the risk of somatic symptom disorder. *J Psychosom Res* 2023;166:111172.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111172>

30. Horn M, Wathelet M, Amad A, Martignène N, Lathiere T, Khelfaoui K, *et al.* Persistent physical

Participants

Groupe de travail

Dr Dorsaf Slama, infectiologue, Villeneuve-Saint-Georges, chargée de projet

Pr Dominique Salmon, infectiologue, Paris

Muriel Dhénain, chef de projet HAS, Saint-Denis

Groupe de lecture

Dr Thomas De Broucker, neurologue, Saint-Denis

Dr Fanny Brunet, médecine physique et de réadaptation, Saint-Maurice

Pr Cédric Lemogne, psychiatre, Paris

Mme Pauline Oustric, usagère du système de santé

Pr Brigitte Ranque, médecine interne, Paris

Dr Olivier Robineau, infectiologue, Tourcoing

Mme Chantal Somm, usagère du système de santé

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

