

18 MAI 2021

COVID 19 – KCE CONTRIBUTIONS

**LES MÉCANISMES HYPOTHÉTIQUES
DU COVID DE LONGUE DURÉE**

DIEGO CASTANARES ZAPATERO, KARIN RONDIA, PATRICE CHALON, KOEN VAN DEN
HEEDE

1 RÉSUMÉ

Les mécanismes sous-jacents aux symptômes du COVID de longue durée restent encore largement inconnus. De plus, comme le spectre de ces symptômes est très large, plusieurs mécanismes différents sont probablement à l'œuvre et interfèrent entre eux. Par ailleurs, les données scientifiques sont encore assez limitées et très hétérogènes, et décrivent des formes, des durées et des sévérités différentes. Les résultats rapportés dans ce rapport intermédiaire doivent donc être interprétés avec prudence. Il ne s'agit encore que d'hypothèses qui ne peuvent être généralisées et qui vont encore évoluer.

À l'heure actuelle, on peut distinguer deux catégories de mécanismes à l'origine de la persistance des symptômes après un épisode aigu de COVID-19 :

- les mécanismes qui ont conduit à des lésions de certains organes lors de la phase précoce de la maladie, dont les symptômes persistants sont des conséquences ;
- les mécanismes responsables de symptômes persistants non liés à des lésions d'organes classiquement objectivables. Il peut alors s'agir de réactions immunitaires et inflammatoires anormales qui donnent lieu à des perturbations à des niveaux multiples (microcirculation, coagulation, fibrose, auto-immunité, troubles du métabolisme).

NB : Le COVID de longue durée doit être distingué du Syndrome post soins intensifs (PICS ou *Post-Intensive Care Syndrome*), qui associe des symptômes physiques, psychologiques et cognitifs à long terme et qui survient chez des patients ayant été hospitalisés en soins intensifs (pas nécessairement en lien avec le COVID).

2 INTRODUCTION

Les recherches menées jusqu'à présent se sont principalement concentrées sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la phase aiguë du COVID-19 et sur leurs conséquences en termes de dysfonctionnements des organes atteints. Ces travaux portent généralement sur l'atteinte d'un seul organe. Or, comme on le constate de plus en plus, les symptômes persistants présentés par les patients atteints de COVID de longue durée sont très variables et peuvent affecter de nombreux systèmes. Ils ne peuvent vraisemblablement pas être attribués à un mécanisme physiopathologique unique et commun.

Donc, s'il est fort probable que les lésions causées par le virus aux organes lors de la phase initiale de la maladie puissent expliquer une partie de la symptomatologie observée en cas de COVID de longue durée, ces lésions ne peuvent tout expliquer. Et notamment pas le fait que des patients qui n'ont eu que des formes légères ou modérées de la maladie présentent parfois des symptômes persistants qui n'ont aucun rapport avec des dysfonctionnements d'organes particuliers. Le fait que tout le monde ne semble pas susceptible de développer un COVID de longue durée est un autre élément interpellant ; identifier les caractéristiques physiopathologiques qui augmentent la vulnérabilité individuelle pourrait aider à mieux cerner les mécanismes à l'œuvre.

Il faut également garder à l'esprit que des patients qui sont restés asymptomatiques à la phase aiguë peuvent développer des symptômes de COVID de longue durée sans que le lien ne soit fait. Par exemple, il a été démontré que les patients asymptomatiques étaient souvent caractérisés par une réaction immunitaire moins marquée. L'impact à long terme d'une réponse immunitaire potentiellement perturbée reste à ce jour inexploré.

Enfin, il faut souligner que le suivi à long terme reste encore trop limité pour révéler l'éventail de toutes les conséquences potentielles du COVID-19. On suspecte par exemple que certains virus peuvent jouer un rôle dans l'apparition de maladies neurodégénératives et de cancers, mais comme on ne dispose pas encore de données sur ce type de conséquences à très long terme, elles ne seront pas abordées dans la présente étude.

3 CLASSIFICATION DES SYMPTÔMES ET DES ÉTUDES

Dans cette étude axée sur la physiopathologie du COVID de longue durée, nous avons distingué deux catégories de symptômes : (1) les symptômes clairement associés au dysfonctionnement d'un organe (tels que des lésions de fibrose pulmonaire, une altération de la contractilité cardiaque, une insuffisance rénale) et (2) les symptômes qui ne sont pas clairement associés au dysfonctionnement d'un organe (tels que des maux de tête, une fatigue persistante, un malaise post-effort, une dyspnée sans lésions pulmonaires visibles, mais aussi les troubles de l'humeur ou neurocognitifs). Ces deux catégories de symptômes correspondent vraisemblablement à des mécanismes physiopathologiques de nature différente.

Pour la première catégorie de symptômes, les causes sont vraisemblablement des lésions organiques, généralement objectivables par de l'imagerie, des analyses histologiques ou des dosages de biomarqueurs. Par contre, les mécanismes des symptômes de la seconde catégorie ne sont actuellement pas (ou peu) objectivables. Ils semblent correspondre à des altérations fonctionnelles en lien avec des réactions immunitaires et inflammatoires anormales. Des études scientifiques en détectent des signes indirects grâce à l'imagerie médicale (résonance magnétique, PET-scan) ou à certains biomarqueurs.

Dans cette étude, nous avons analysé des articles purement théoriques émettant des hypothèses sur les mécanismes potentiellement en cause et des études impliquant des explorations menées sur des patients présentant des symptômes de COVID de longue durée. Nous synthétisons l'essentiel de ces différents types d'articles ci-après ; leur analyse détaillée se trouve dans [le rapport scientifique en anglais](#).

NB : il est important de souligner, en préambule, que le COVID de longue durée doit être distingué du syndrome post soins intensifs (PICS ou *Post-Intensive-Care-Syndrome*), qui associe des symptômes physiques, psychologiques et cognitifs à long terme et qui survient chez des patients ayant été hospitalisés en soins intensifs (pas nécessairement en lien avec le COVID-19). Ce syndrome implique des mécanismes pathologiques spécifiques déjà partiellement connus et peut durer de plusieurs mois à plusieurs années (voir [rapport KCE « Le Syndrome post soins intensifs »](#)). Le PICS n'est pas pris en compte dans la présente étude.

4 MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES PROPOSÉS DANS LA LITTÉRATURE

4.1 Système vasculaire et coagulation

Pendant la phase aigüe de la maladie, des complications cardiovasculaires graves peuvent survenir, telles qu'un infarctus du myocarde, un AVC ou une embolie pulmonaire. De telles lésions peuvent évidemment laisser des séquelles persistantes. Les mécanismes à l'origine de ces accidents seraient une activation de la cascade de la coagulation suite à une dysfonction endothéliale en lien avec la réaction inflammatoire (thrombo-inflammation). On suspecte également des dysfonctionnements plaquettaires et leucocytaires, ainsi que des perturbations de la régulation de l'angiotensine 2.

4.2 Système cardio-respiratoire

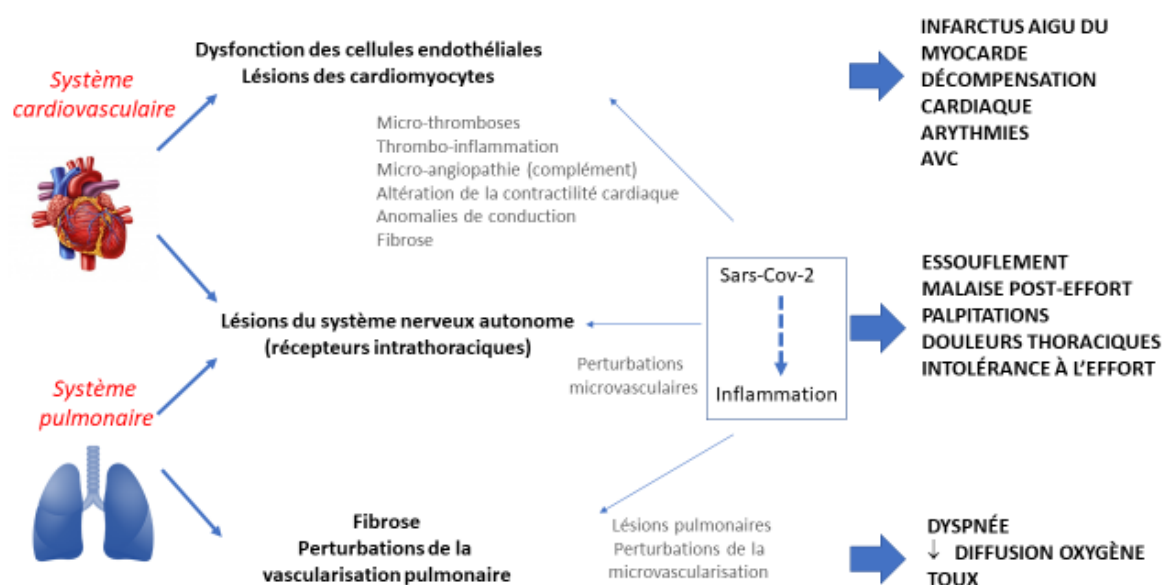
En plus des problèmes vasculaires dus aux perturbations de la coagulation, certains dégâts pourraient être causés aux cellules musculaires cardiaques, directement par le virus indirectement suite à la libération de cytokines libérées lors de la réaction inflammatoire systémique. Des modifications structurales du cœur pourraient s'ensuivre, avec activation subséquente des voies de la fibrose. Le tout peut mener à une **décompensation cardiaque** ou des **arythmies**.

En ce qui concerne les poumons, des images radiologiques évoquant la fibrose pulmonaire ont été mises en évidence chez certains patients et des cas de fibrose avérée ont été constatés à l'autopsie de patients décédés du COVID-19. Ce type de fibrose pulmonaire est une complication connue d'infections pulmonaires sévères ; elle ne constitue donc pas une complication spécifique au Sars-CoV2 mais elle peut être responsable de certaines manifestations du COVID de longue durée. Des lésions au niveau des vaisseaux pulmonaires (y compris microcirculatoires) pourraient également intervenir dans les symptômes respiratoires à long terme faisant suite au COVID-19.

Les altérations fonctionnelles pourraient pour leur part être dues à des perturbations du système nerveux autonome suite à des dégâts aux (chémo- et/ou mécano-)récepteurs intra-thoraciques participant à la régulation de la respiration et du rythme cardiaque. Ces dégâts seraient dus soit au virus, soit à des perturbations de la microcirculation, soit encore à des phénomènes auto-immuns. Cette hypothèse pourrait expliquer certaines perturbations cardio-respiratoires fonctionnelles telles que **l'essoufflement, l'intolérance à l'effort, les palpitations ou l'hypotension orthostatique**.

Au niveau des explorations cliniques, des études par PET scan ont montré des signes suggestifs d'inflammation des vaisseaux sanguins (macrocirculation) et une étude a également montré des signes d'atteinte microvasculaire par dosage de marqueurs de dysfonctionnement endothélial (microcirculation).

Figure 1 – résumé des hypothèses physiopathologiques en jeu dans les manifestations cardio-respiratoires du COVID de longue durée



4.3 Système nerveux central

De nombreux mécanismes d'action sont évoqués pour expliquer les symptômes d'ordre neurocognitif tels que les **difficultés de concentration, les troubles de mémoire et les troubles des fonctions exécutives** (planification, gestion du temps, exécution de deux tâches simultanées, etc.), le tout étant souvent regroupé sous l'appellation « brain fog ». L'essentiel de ces mécanismes reposerait sur des phénomènes inflammatoires faisant suite à la présence, dans le tissu cérébral, soit du virus lui-même, soit de cytokines pro-inflammatoires. Cet état inflammatoire activerait la microglie cérébrale (réseau de cellules non neuronales qui soutiennent et protègent les neurones). Une fois activée, la microglie pourrait perpétuer le phénomène inflammatoire à cause d'une perturbation de la régulation des cytokines et de la libération de radicaux libres. Ce type de phénomène est actuellement évoqué dans la physiopathologie de plusieurs affections neuropsychiatriques.

Une conséquence de cet état inflammatoire local pourrait être une activation de la coagulation sanguine, avec apparition de micro-thromboses pouvant à leur tour perturber la bonne vascularisation et la neurotransmission, voire causer des lésions neuronales par ischémie ou excitotoxicité (lésions dues à une stimulation excessive des neurorécepteurs). D'autres mécanismes faisant appel à des dysfonctionnements des mitochondries suite à l'inflammation sont également évoqués. Certaines lésions cérébrales pourraient cependant aussi être la conséquence directe d'une atteinte virale sévère ou de ses complications.

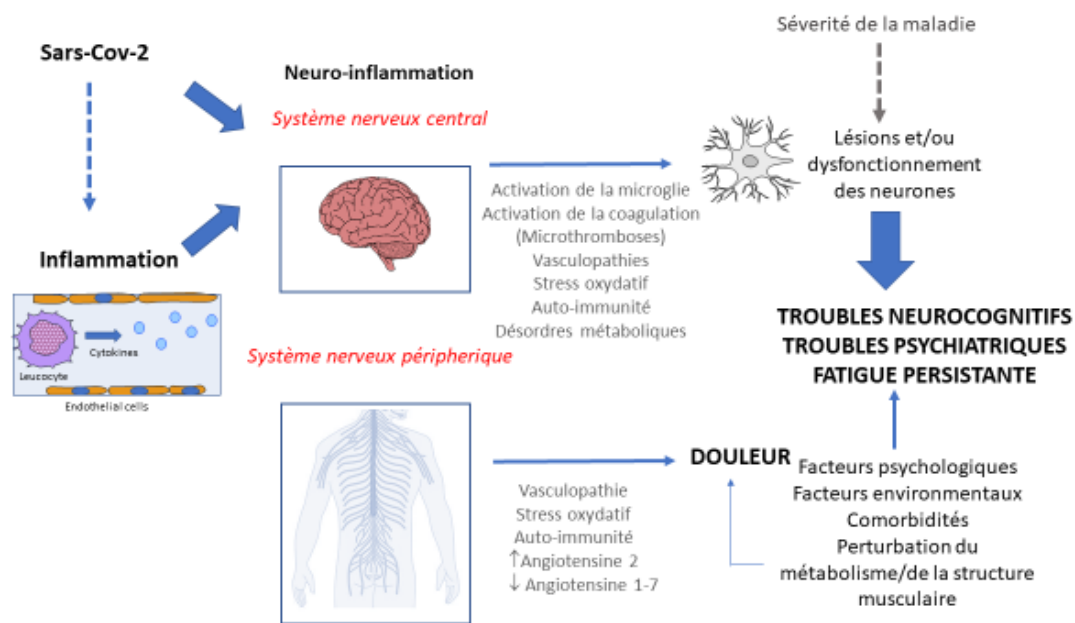
D'autres études proposent une hypothèse basée sur une réaction auto-immune due à une confusion avec des protéines virales. Cette hypothèse repose sur l'observation de complications auto-immunes du COVID-19 aigu, telles que des syndromes de Guillain-Barré ou des anémies hémolytiques.

Dans tous les cas, la symptomatologie serait en lien avec les zones touchées, par exemple le système limbique en cas de symptômes de type neuropsychiatriques, ou les zones corticales en cas de troubles cognitifs. En ce qui concerne les explorations cliniques, une étude a mis en évidence des troubles microcirculatoires cérébraux à l'imagerie par résonance magnétique 3 mois après la phase aiguë de la maladie. D'autres études ont montré une élévation dans le sang de biomarqueurs attestant de lésions cérébrales (neurones et microglie). Par contre, les études ayant investigué le fonctionnement cérébral par PET Scan au même timing n'ont pas montré des signes d'hyperinflammation mais bien des zones d'hypométabolisme qui pourraient témoigner de dysfonctionnements.

En ce qui concerne les **céphalées** ou les **douleurs**, quelques articles font un lien avec les mécanismes supposément impliqués dans le syndrome de fatigue chronique. Ici également interviendrait une neuro-inflammation à la fois périphérique et centrale. En ce qui concerne plus spécifiquement la **fatigue**, une composante mitochondriale musculaire pourrait intervenir, ainsi que d'autres facteurs (psychologiques, environnementaux, comorbidités).

Pour expliquer les **troubles de l'odorat**, les hypothèses portent surtout sur un envahissement viral direct du neuro-épithélium olfactif.

Figure 2 – résumé des hypothèses physiopathologiques en jeu dans les manifestations neurologiques du COVID de longue durée



4.4 Système immunitaire

Comme déjà évoqué plus haut, des perturbations d'ordre immunitaire ou inflammatoire sont très probablement impliquées dans la genèse des différents dysfonctionnements observés dans les organes atteints. Cette hypothèse est également compatible avec les variations de la susceptibilité individuelle à développer un COVID de longue durée (polymorphismes de gènes impliqués dans l'immunité).

Des études utilisant le PET scan ont montré des signes d'inflammation dans différents organes. Une étude a démontré des anomalies de fonctionnement immunitaire (fonction des lymphocytes) et une autre a objectivé la persistance de marqueurs sanguins d'inflammation et de dysfonction mitochondriale, y compris chez des patients asymptomatiques.

Enfin, étant donné le rôle de la vitamine D dans les défenses immunitaires, une étude a investigué son éventuelle implication chez des patients présentant des symptômes persistants. Cette étude n'a pas identifié de lien entre les taux de vitamine D et les symptômes, ni avec le degré d'inflammation.

4.5 Système gastro-intestinal

Les symptômes les plus couramment évoqués sont les **diarrhées**, les **nausées** et les **crampes abdominales**. Les hypothèses évoquées ici impliquent soit la persistance d'une inflammation intestinale faisant suite à l'infection virale, soit un dysfonctionnement du système nerveux autonome, soit encore des lésions directes du tractus hépatobiliaire.

4.6 Système musculo-squelettique

Un seul article a été identifié sur ce sujet ; il suggère que les **douleurs osseuses, musculaires et articulaires** soient attribuables à des lésions thrombo-inflammatoires au niveau de ces tissus.

4.7 Système cutané

Des atteintes cutanées diverses ont été signalées : leurs mécanismes ne sont pas encore élucidés. Les biopsies cutanées montrent des signes d'inflammation, des micro-thromboses ainsi que des atteintes vasculaires.

Colophon

Titre:	Les mécanismes hypothétiques du COVID de longue durée
Auteurs:	Diego Castanares Zapatero (KCE), Karin Rondia (KCE), Patrice Chalon (KCE), Koen Van den Heede (KCE)
Reviewers:	Irina Cleemput (KCE), Chris De Laet (KCE), Marijke Eyssen (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Chantel Lefebvre (UCLouvain), Nathalie Lorent (UZ Leuven), Ann Van den Bruel (KULeuven)
A la demande de:	LUSS (Ligue des Usagers des services de santé)
Disclaimer:	Ce document présente les résultats d'une revue de littérature accélérée, dont tous les articles n'ont pas encore fait l'objet d'une validation <i>peer-reviewed</i> ou externe. Le KCE a résumé les données scientifiques probantes en un temps très court afin de répondre à une question urgente, ce qui signifie que ses procédures méthodologiques habituelles n'ont pas pu être respectées à la lettre. Ce document sera mis à jour au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles études scientifiques ; son contenu peut donc encore évoluer.
Date de publication:	18 mai 2021
Dépot légal:	D/2020/10.2733/10
ISSN:	2684-5830
Copyrights:	KCE reports are published under a "by/nc/nd" Creative Commons Licence http://kce.fgov.be/content/about-copyrights-for-kce-publications .

