

Syndrome post-COVID

Possibilités d'analyses diagnostiques
de laboratoire

**labor
team**

En septembre 2022, l'Organisation mondiale de la Santé a annoncé qu'au moins dix-sept millions de personnes avaient déclaré un COVID long au cours des deux premières années de la pandémie, dans la région européenne de l'OMS. L'OMS a averti que des millions de personnes risquaient de vivre avec cette maladie pendant plusieurs années et a appelé à investir d'urgence dans la recherche et la réadaptation [1]. Depuis que l'on sait que le COVID long existe, d'importants efforts ont été déployés pour comprendre la cause de cette maladie et identifier des options thérapeutiques. Le diagnostic de laboratoire peut être un outil précieux pour identifier le syndrome post-COVID, comprendre les processus physiopathologiques, puis prendre des mesures thérapeutiques.

Qu'appelle-t-on syndrome post-COVID ?

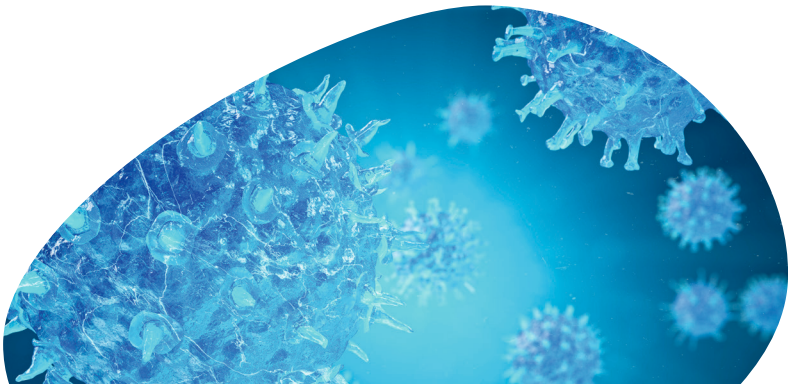
Il n'y a pas de consensus unanime sur la terminologie et la définition du syndrome post-COVID et du COVID long. La définition actuelle la plus connue est celle de l'OMS, reprise par l'OFSP. On parle de syndrome post-COVID lorsque, trois mois après une infection par le SARS-CoV2, les symptômes persistent ou que de nouveaux troubles apparaissent, et qu'ils durent au moins deux mois sans autre cause apparente. Alors que ni l'OMS, ni l'OFSP n'ont défini séparément le terme de « COVID long » [2], la ligne directrice S1 de l'AWMF propose une différenciation temporelle : selon cette définition, les symptômes qui persistent pendant 4 à 12 semaines après l'infection sont appelés COVID long et ceux qui persistent au-delà de 12 semaines et ne peuvent être expliqués par un autre diagnostic sont appelés syndrome post-COVID [3].

Tableau clinique

Les symptômes du syndrome post-COVID sont très divers et peuvent toucher presque tous les systèmes d'organes. On dénombre plus de 200 symptômes post-COVID [4]. La plupart des symptômes du syndrome post-COVID affectent la vie quotidienne des personnes touchées. Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue, l'épuisement et l'intolérance à l'effort, l'essoufflement et les difficultés respiratoires, les problèmes de concentration et de mémoire (brouillard mental), les maux de tête, les douleurs musculaires et articulaires, les troubles de l'odorat et du goût [3]. Le symptôme le plus fréquent du syndrome post-COVID, la fatigue [4], rappelle le syndrome de fatigue chronique, également appelé encéphalomyélite myalgique, qui se manifeste également après d'autres maladies infectieuses virales.

Prévalence et facteurs de risque

Les données relatives à la prévalence du syndrome post-COVID divergent. L'OMS estime que 10 à 20 % des personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 développent un COVID long [5]. Les facteurs de risque de développer un syndrome post-COVID sont principalement l'appartenance au sexe féminin, un âge avancé, l'obésité et le diabète, des antécédents psychiatriques et neurologiques, d'autres comorbidités et une infection au COVID-19 sévère. On a toutefois également recensé des cas de syndrome post-COVID chez des enfants, de jeunes patients et des personnes ayant eu une forme légère de COVID-19 [4].



Causes

Le syndrome post-COVID reste bien souvent non diagnostiqué en raison de sa complexité et de son étiologie floue. Il existe plusieurs hypothèses concernant la genèse du syndrome post-COVID. Les causes les plus fréquemment évoquées sont les suivantes :

- Une infection virale persistante : le virus reste actif dans différents organes.
- La réactivation de virus latents : l'infection au SARS-CoV-2 a réactivé des virus latents (p. ex. virus d'Epstein-Barr).
- L'auto-immunité : maladies auto-immunes déclenchées par l'infection au SARS-CoV-2.

Biomarqueurs du syndrome post-COVID

Le diagnostic est difficile à établir et repose sur une approche multifactorielle qui comprend les symptômes cliniques, un certain nombre d'examens physiques et fonctionnels, ainsi que des analyses de laboratoire. Il n'existe à ce jour pas encore de valeur de laboratoire unique permettant d'établir ou d'exclure de manière fiable un syndrome post-COVID. Le plus judicieux semble être de diagnostiquer le syndrome post-COVID à l'aide d'une combinaison de diagnostics de laboratoire de base et d'autres spécifiques aux symptômes, ou de poser des diagnostics d'exclusion dans le cadre du diagnostic différentiel.

Persistence du SARS-CoV-2

Certaines études ont montré que l'ARN viral ou les antigènes viraux étaient encore présents dans le sang, les selles et divers tissus plusieurs mois après le diagnostic initial de COVID-19 [6]. La persistance du SARS-CoV-2 dans l'organisme, en particulier dans les cellules et les tissus immunologiquement actifs [7], peut être une cause potentielle du syndrome post-COVID. Les antigènes SARS-CoV-2 peuvent également rester présents dans l'intestin après une guérison clinique et pourraient être à l'origine de la stimulation immunitaire continue. Les récepteurs ACE2, par lesquels le virus du SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules, sont exprimés dans le système respiratoire, mais également dans l'endothélium vasculaire, le cœur, le cerveau, le tube digestif ainsi que dans les reins, le foie, la rate et le pancréas. L'infection persistante par le SARS-CoV-2 et les antigènes libérés par le virus peuvent déclencher une activation des cellules T et une tempête de cytokines. Cette tempête de cytokines peut entraîner à la fois l'apoptose des cellules et l'activation directe des cellules dendritiques, ce qui pourrait également conduire aux manifestations auto-immunes associées au COVID long [6]. Les personnes touchées par le syndrome post-COVID présentaient des titres d'anticorps IgG plus élevés contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 que les personnes vaccinées [8].

Diagnostic immunologique

La moitié environ des patients souffrant du syndrome post-COVID répondent également aux critères de diagnostic du syndrome de fatigue chronique. La fatigue ou le syndrome de fatigue chronique (également appelé encéphalomyélite myalgique) est une maladie systémique qui se manifeste par de nombreux symptômes neurologiques et immunologiques et s'accompagne d'une fatigue persistante qui n'est améliorée ni par le sommeil ni par le repos. Les personnes touchées par le syndrome d'épuisement post-infectieux présentent souvent des réactions modifiées des cellules T et B [4]. Des caractéristiques immunophénotypiques inhabituelles ont été observées en cas de syndrome post-COVID :

Populations élevées dans le syndrome post-COVID :

- cellules T CD4+ produisant de l'IL-4 et de l'IL-6 [8]
- cellules T épuisées exprimant PD-1+ [8, 9]
- cellules B activées [8]

Populations réduites dans le syndrome post-COVID :

- cellules T régulatrices [10, 11]
- lymphocytes T naïfs
- cellules dendritiques conventionnelles (cDC1) [8]

Les résultats concernant les cellules T régulatrices (Treg) ne sont pas clairs. Une diminution des Treg étayerait la thèse selon laquelle des maladies auto-immunes peuvent se développer dans le cadre du syndrome post-COVID du fait d'une production accrue de lymphocytes autoréactifs [12].



Notre détermination du profil immunophénotypique post-COVID se compose des éléments suivants :

- Formule sanguine différentielle
- Typage des lymphocytes :
 - lymphocytes T (CD3+, CD4+, CD8+, ratio CD4+/CD8+)
 - cellules NK (CD56+CD3-)
 - cellules T NK (CD56+CD3+)
 - lymphocytes B (CD19+)
 - lymphocytes T activés (CD3+HLADR+)
 - cellules NK activées (CD56+HLA-DR+)
 - T4 reg. (CD4+CD25+CD127lo)
 - cellules T naïves (CD45RA+)
 - cellules T mémoires (CD45RA-)
 - cellules auxiliaires naïves (CD4+CD45RA+)
 - cellules auxiliaires mémoires (CD4+CD45RA-)
 - rapport T4 mémoires/naïves
 - cellules supresseurs naïves (CD8+CD45RA+)
 - cellules supresseurs mémoires (CD8+CD45RA-)
- Épuisement immunitaire : lymphocytes T (CD4+PD-1+, CD8+PD-1+)
- Balance Th1-Th2 :
 - sous-type CD4-Th1 (CD183+CD196-)
 - sous-type CD4-Th2 (CD194+CD196-)
 - ratio Th1/Th2
 - sous-type CD4-Th17 (CD194+CD196+)

Auto-immunité

L'auto-immunité peut jouer un rôle dans le syndrome post-COVID, car différents mécanismes, notamment le mimétisme moléculaire, activent le système immunitaire de manière chronique [6]. En cas de maladie auto-immune, il peut y avoir un dysfonctionnement ou une diminution des cellules Treg, entraînant une perturbation de la régulation immunitaire. Dans ce cas, les cellules Treg ne réagissent pas suffisamment ou pas efficacement pour inhiber l'activation et la prolifération des cellules T et B autoréactives. En l'absence de fonctionnement adéquat des cellules Treg, les cellules immunitaires autoréactives peuvent attaquer les tissus de l'organisme, ce qui peut entraîner des inflammations et des lésions dans différents organes et tissus [12].

Concernant la physiopathologie de l'encéphalomyélite myalgique ou syndrome de fatigue chronique, l'attention se porte tout particulièrement sur les auto-anticorps dirigés contre certains récepteurs du système nerveux vasorégulateur, immunorégulateur ou autonome. Ces récepteurs appartiennent à une grande famille diversifiée de protéines appelées récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Il en existe plus de 800. Des études ont montré une corrélation entre l'intensité de la fatigue et des douleurs musculaires chez les patients atteints d'encéphalomyélite myalgique/du syndrome de fatigue chronique induit(e) par une infection, et la concentration d'auto-anticorps anti-RCPG. Les auto-anticorps dirigés contre les RCPG sont très répandus en cas de syndrome post-COVID et nettement plus fréquents que chez les personnes en bonne santé ou guéries. Il peut par conséquent être utile de combiner plusieurs auto-anticorps anti-RCPG pour détecter l'auto-immunité en cas de syndrome post-COVID [13]. Dans notre panel d'auto-anticorps anti-récepteurs de neurotransmetteurs, nous analysons les concentrations d'anticorps anti-CHRM3 (récepteurs muscariniques à l'acétylcholine M3), d'anticorps anti-CHRM4 (récepteurs muscariniques à l'acétylcholine M4), d'anticorps anti-récepteurs β 1-adrénérgiques (ARDB1) et d'anticorps anti-récepteurs β 2-adrénérgiques (ARDB2),

souvent présents en concentrations élevées en cas de syndrome post-COVID [13, 14].

Réactivation de virus latents

Comme dans le syndrome de fatigue chronique, il est possible, après une infection par le SARS-CoV-2, que d'autres virus, notamment des virus latents du groupe herpès, soient réactivés dans l'organisme. Ces réactivations de virus peuvent entraîner l'apparition ou l'aggravation des symptômes de fatigue. On constate une réactivation sérologique du virus d'Epstein-Barr chez une proportion significative de patients atteints du syndrome post-COVID.

Cortisol

Le cortisol joue un rôle important dans les infections au COVID en raison de l'impact du virus sur le système nerveux central et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Le virus peut traverser la barrière hémato-encéphalique et infecter les neurones et les cellules gliales qui expriment l'ACE2, provoquant ainsi une neuro-inflammation et une neuropathogenèse dans différentes régions du cerveau, y compris l'hypothalamus. Les recherches se poursuivent pour déterminer comment et pourquoi cet effet sur le SNC entraîne des taux de cortisol significativement plus bas en cas de syndrome post-COVID. La découverte que le SARS-CoV-2 peut induire une réponse immunitaire erronée de l'hôte en exprimant une séquence d'acides aminés similaire à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) produite par l'organisme fait partie des explications avancées. Cela entraîne la production d'auto-anticorps contre l'ACTH, qui empêchent les glandes surrénales de réagir au stress de manière appropriée. L'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est altérée et entraîne une diminution de la sécrétion de glucocorticoïdes [15].

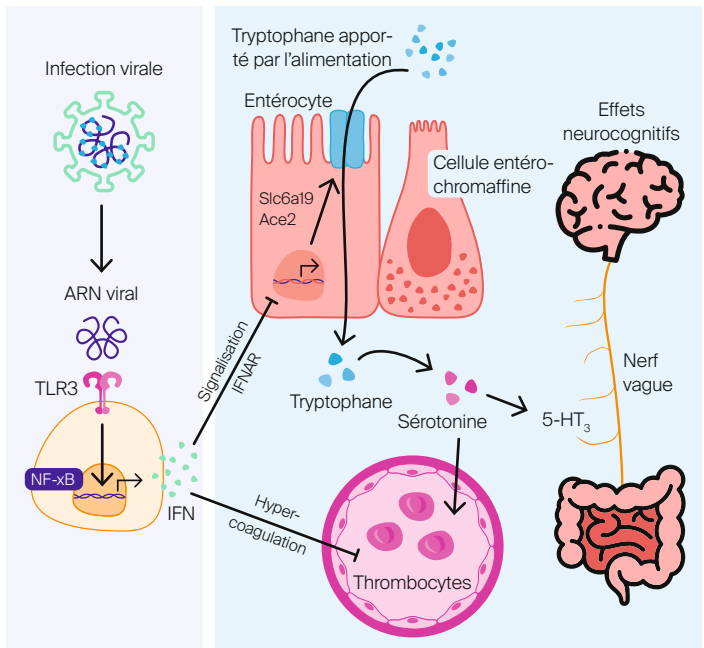
En comparaison avec les groupes témoins en bonne santé et vaccinés, il s'est avéré que des niveaux bas de cortisol étaient significativement associés au syndrome post-COVID. L'analyse du cortisol seul a donné une précision de 96 % (ASC) pour distinguer les personnes présentant un syndrome post-COVID des personnes en bonne santé. Il est frappant de constater que la baisse du taux de cortisol n'est pas associée à une augmentation compensatoire des taux d'ACTH, ce qui indique que la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à la régulation du cortisol est peut-être atténuée de manière disproportionnée [8].



Sérotonine

Les taux de sérotonine sont en corrélation inverse avec la sévérité de l'infection au COVID-19 [16]. Il a en outre été constaté qu'un taux de sérotonine diminué pouvait également être associé de manière significative à un syndrome post-COVID. Cette étude portait sur les métabolites dont les concentrations étaient modifiées pendant les infections aiguës par le COVID-19 et lors d'un syndrome post-COVID. Parmi les métabolites analysés, la sérotonine s'est avérée être la molécule présentant la corrélation la plus importante avec le syndrome post-COVID. Les infections virales et les inflammations induites par l'interféron de type I réduisent la sérotonine par trois mécanismes :

- absorption intestinale réduite du tryptophane, précurseur de la sérotonine
- activation accrue des plaquettes sanguines et thrombocytopénie, ce qui affecte le stockage de la sérotonine
- augmentation de l'expression de la MAO et par conséquent, dégradation accrue de la sérotonine



Remarque : adapté de Wong et al., 2023.

La réduction périphérique de la sérotonine inhibe à son tour l'activité du nerf vague et altère ainsi les réactions de l'hippocampe. Ces résultats offrent une explication possible des symptômes neurocognitifs associés à la persistance virale en cas de syndrome post-COVID, qui pourraient s'étendre à d'autres syndromes post-infectieux. Les résultats pourraient également avoir des répercussions sur les options thérapeutiques (antidépresseurs ISRS) [17].

ATP intracellulaire

La concentration d'ATP dans la cellule est strictement régulée et maintenue à un niveau plus ou moins stable. Même si une grande quantité d'ATP est utilisée pendant une courte période, elle est rapidement régénérée. Le dosage de l'ATP est utilisé pour détecter une mitochondriopathie secondaire acquise. Une diminution significative de l'ATP intracellulaire est le plus souvent détectée dans le cadre d'une inflammation systémique. Elle est souvent associée à des signes d'activation immunitaire (statut immunitaire, TNF-alpha, IL-10) et de stress oxydatif ou nitrosatif dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques telles que le syndrome de fatigue chronique, l'hypoxie cellulaire, une infection virale active, la fibromyalgie ou des processus inflammatoires dégénératifs chroniques [18, 19]. Les complications post-COVID peuvent résulter d'un déséquilibre métabolique persistant dû à un dysfonctionnement mitochondrial et à une inflammation chronique [20].

Analyses

Persistence du SARS-CoV-2

66913	SARS-CoV-2 PCR	CHF 72.00, prestation obligatoire	Prélèvement de gorge	1 jour
66902	SARS-CoV-2 PCR	CHF 72.00, prestation obligatoire	Prélèvement par gargatisme	1 jour
66919	SARS-CoV-2 PCR	CHF 72.00, prestation obligatoire	Selles	1 jour
66916	SARS-CoV-2 anticorps IgG	CHF 3780, prestation obligatoire	Sérum, 1 ml	1 jour
66911	SARS-CoV-2 Elispot / Immunité cellulaire	CHF 17700, prestation non obligatoire	Sang hépariné, 2 x	2 jours

Cellules immunitaires

20355	Immunophénotypage post-COVID	CHF 359.00, prestation obligatoire	Sang EDTA, 5 ml	1 jour
-------	------------------------------	------------------------------------	-----------------	--------

Auto-immunité

01769	Auto-anticorps anti-récepteurs de neurotransmetteurs	CHF 295.20, prestation obligatoire	Sérum, 2 ml	3 jours
-------	--	------------------------------------	-------------	---------

Réactivation de virus latents

807	Réactivation du VEB	CHF 59.40, prestation obligatoire	Sérum, 1 ml	2 jours
-----	---------------------	-----------------------------------	-------------	---------

Cortisol

3289	Profil journalier du cortisol	CHF 108.00, prestation obligatoire	Salive, 4 x	1 jour
------	-------------------------------	------------------------------------	-------------	--------

Sérotinine

676	Sérotinine	CHF 64.80, prestation obligatoire	Sang EDTA, 1 ml	1 jour
3668	Sérotinine	CHF 6710, prestation obligatoire	Urine acidifiée (avec 1 ml HCL 10 %), 5 ml	1 jour

ATP intracellulaire

8465	ATP intracellulaire	CHF 61.20, prestation obligatoire	Sang hépariné de lithium, 5 ml	2 jours
			Prélèvement lun-jeu	
			Récupération par coursier	
			Pas d'envoi postal	

Bibliographie

- (1) World Health Organization. At least 17 million people in the WHO European Region experienced long COVID in the first two years of the pandemic; millions may have to live with it for years to come (2024, 04.01.). <https://www.who.int/europe/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic--millions-may-have-to-live-with-it-for-years-to-come>
- (2) Bundesamt für Gesundheit. Informationen zur Post-Covid-19-Erkrankung (2024, 04.01.). <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/post-covid-19-erkrankung/informationen-post-covid-19-erkrankung.html#:~:text=1930679603>
- (3) S1-Leitlinie Long/ Post-COVID. AWMF online. 05.03.2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0271_S1_Long-Post-Covid_2023-11.pdf
- (4) Espín E, Yang C, Shannon C P, Assadian S, He D, Tebbutt S J: Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *Lancet eBioMedicine*. 2023;91:104552. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104552>
- (5) World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID) (2024, 04.01.). <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- (6) Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and other factors may contribute to inflammation and autoimmunity in Long COVID. *Viruses*. 2023;15(2):400. <https://doi.org/10.3390/v15020400>
- (7) Yang C, Zhao H, Espín E, Tebbutt SJ. Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID. *Lancet Respir Med*. 2023;11(6):504-506. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00142-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00142-X)
- (8) Klein J, Wood J, Jaycox JR et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023;623:139-148. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y>
- (9) 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;70:61-67. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002051>
- (10) Utrero-Rico A, Ruiz-Ruigómez M, Laguna-Goya R et al. A short corticosteroid course reduces symptoms and immunological alterations underlying long-COVID. *Biomedicines*. 2021;9:1540. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111540>
- (11) Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R et al. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity cecoded using machine learning. *Front. Immunol*. 2021;12:700782. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.700782>
- (12) Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Med*. 2022;28:911-923. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6>
- (13) Seibert FS, Stervbo U, Wiemers L et al. Severity of neurological Long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vaso-regulatory and autonomic nervous system receptors. *Autoimmunity Reviews*. 2023;22:103445. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103445>

- (14) Ceccarini MR, Bonetti G, Medori MC et al. Autoantibodies in patients with post-COVID syndrome: a possible link with severity? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(6 Suppl):48-56. https://doi.org/10.26355/eurrev_202312_34689
- (15) Bellastella G, Cirillo P, Carbone C et al. Neuroimmunoendocrinology of SARS-CoV-2 Infection. *Biomedicines.* 2022;10(11):2855. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112855>
- (16) Shen B, Yi X, Sun Y et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. *Cell.* 2020;182(1):59-72.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>
- (17) Wong AC, Devason AS, Umana IC et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell.* 2023;186(22):4851-4867.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013>
- (18) Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med.* 2009;2(1):1-16.
- (19) Vernon SD, Whistler T, Cameron B, Hickie IB, Reeves WC, Lloyd A. Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr virus. *BMC Infect Dis.* 2006;6:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-15>
- (20) Prasada Kabekkodu S, Chakrabarty S, Jayaram P, Mallya S, Thangaraj K, Singh KK, Satyamoorthy K. Severe acute respiratory syndrome coronaviruses contributing to mitochondrial dysfunction: Implications for post-COVID complications. *Mitochondrion.* 2023;69:43-56. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.01.005>



labor team w ag
Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch

M14891/0124