

## COMMUNIQUE DE PRESSE

### Etude COPER : une étude nationale explore les causes physiopathologiques du COVID long

Paris, le 03 juin 2025

Alors que les conséquences à long terme du COVID-19 sévère sont bien documentées, les mécanismes à l'origine des symptômes persistants après une forme légère de la maladie restent encore largement méconnus. Des chercheurs de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLES), laboratoire de recherches de Sorbonne Université et de l'Inserm, dans une étude coordonnée par l'ANRS Maladies infectieuses émergentes (ANRS MIE), présentent les résultats de l'étude COPER. Cette étude apporte un éclairage inédit sur les liens entre les séquelles persistantes du COVID-19 (connues sous le nom de PASC - *Post-Acute Sequelae of COVID-19* ou de Covid long) et des anomalies immuno-inflammatoires chez des patients non hospitalisés. L'étude révèle des relations complexes entre les variations de certains biomarqueurs, les types de symptômes persistants et le temps écoulés depuis l'infection. Ce projet a été labellisé comme Priorité Nationale de Recherche par le Comité d'Orientation Stratégique sur les essais cliniques et autres recherches sur la COVID-19 (CAPNET), et financé par le ministère de la Santé et de la Prévention ainsi que le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Ces travaux sont publiés dans la revue [eBioMedicine](#), le 1<sup>er</sup> juin 2025.

Les séquelles persistantes du COVID-19, neurologiques, cardiovasculaires ou respiratoires, connues sous le nom de PASC (*Post-Acute Sequelae of COVID-19*), ne concernent pas uniquement les formes graves. Fin 2022, une revue critique de la littérature scientifique a mis en lumière les nombreuses hypothèses explorées pour expliquer le COVID long : persistance virale, dérèglement immunitaire, inflammation chronique, dysfonction endothéliale, troubles de la coagulation, auto-immunité ou encore atteinte mitochondriale. Si certains travaux soutiennent ces pistes grâce à des biomarqueurs (IL-6, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , etc.), de nombreuses limites méthodologiques ont été relevées : effectifs réduits, absence de groupes témoins, manque d'ajustement statistique, et surtout exclusion fréquente des patients non hospitalisés — alors qu'ils constituent la majorité des cas de COVID long.

## **Une étude de grande ampleur sur le COVID long**

L'étude COPER, lancée en 2022 émet l'hypothèse que la variabilité des symptômes cliniques peut être attribuée à plusieurs mécanismes sous-jacents. Pour étudier cette hypothèse, une cohorte suffisamment importante a été constituée pour examiner les symptômes, les biomarqueurs et leur évolution au fil du temps.

Entre juin et novembre 2022, 1000 participants issus des cohortes en population générale (CONSTANCE, E3N-generation, Nutrinet-Santé) ont été inclus. Au total, 801 participants ont été inclus dans ce premier travail et répartis en deux groupes : un groupe de personnes totalement rétablies d'une infection par le SARS-COV-2 ( $n = 490$ ) et un groupe souffrant encore de symptômes persistants ( $n = 311$ ), tels que fatigue, essoufflement, toux ou troubles du sommeil. Aucun participant n'a été hospitalisé. L'objectif de l'étude était de mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents aux symptômes persistants observés après une infection par le SARS-CoV-2 chez des patients non hospitalisés.

## **Des différences biologiques chez certains patients symptomatiques**

Les analyses biologiques menées lors de deux visites à domicile à six mois d'intervalle ont révélé des associations significatives entre certains biomarqueurs sanguins et les symptômes persistants, notamment les biomarqueurs liés à l'activation virale, à la gravité du COVID-19 ou encore à l'inflammation vasculaire. Toutefois, ces anomalies ne semblent pas durer dans le temps, suggérant le caractère transitoire de certains mécanismes. « *Une des conclusions de l'étude est que l'étude des marqueurs inflammatoires est probablement insuffisante pour discriminer les personnes souffrant de covid long. Des études utilisant une méthodologie similaire et prenant en compte d'autres biomarqueurs doivent être réalisées* » Olivier Robineau, Université de Lille.

## **Conclusion**

Au-delà de la réussite logistique que représente la mise en œuvre d'une telle étude — incluant la collaboration entre différentes cohortes, l'organisation de visites à domicile et l'acheminement d'échantillons depuis l'ensemble du territoire français — cette première publication issue de cette cohorte souligne l'hétérogénéité clinique et biologique du COVID long, ainsi que l'influence du temps écoulé depuis l'infection sur les biomarqueurs analysés.

Elle souligne l'importance de réaliser des études « multi-omiques », c'est à dire une approche intégrée combinant plusieurs types de données (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, etc.) pour obtenir une vision globale et multidimensionnelle des processus potentiellement impliqués dans les syndromes post infectieux. Ce type d'étude nécessite des financements conséquents. Un dispositif de ce type et la méthodologie utilisée pourraient s'appliquer à l'étude de symptômes persistants survenant après d'autres

infections dans le cadre d'épidémies et d'émergences de nouveaux agents pathogènes se diffusant dans la population générale.

*« Les premiers essais thérapeutiques sont assez décevants en termes de prise en charge médicamenteuse, peut être par l'hétérogénéité des patients inclus. Notre étude suggère que la recherche thérapeutique devra prendre en compte au minimum les symptômes et le temps depuis l'infection pour créer des groupes d'études les plus homogènes possibles. On va vers une médecine personnalisée ou de précision. »* Olivier Robineau, Université de Lille.

**Référence :** Olivier Robineau,<sup>a,b</sup> Sophie Hüe,<sup>c</sup> Mathieu Surenaud,<sup>c</sup> Cédric Lemogne,<sup>d,e</sup> Céline Dorival,<sup>a</sup> Emmanuel Wiernik,<sup>f</sup> Sébastien Brami,<sup>c</sup> Jérôme Nicol,<sup>a</sup> Xavier de Lamballerie,<sup>g</sup> Hélène Blanché,<sup>h</sup> Jean-François Deleuze,<sup>h</sup> Céline Ribet,<sup>f</sup> Marcel Goldberg,<sup>f</sup> Gianluca Severi,<sup>i,j</sup> Mathilde Touvier,<sup>k</sup> Marie Zins,<sup>f</sup> Yves Levy,<sup>c,l</sup> Jean-Daniel Lelievre,<sup>c,l</sup> Fabrice Carrata,<sup>a,m</sup>

- A. Sorbonne Université, Inserm, Institut Pierre-Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France
- B. EA2694, Centre Hospitalier de Tourcoing, Univ Lille, France
- C. Faculté de Médecine, INSERM U955, Team 16, Vaccine Research Institute, Université Paris-Est Créteil, Créteil, France
- D. Center for Research in Epidemiology and StatisticS (CRESS), Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, INRAE, Paris, France
- E. Service de Psychiatrie de l'adulte, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France
- F. Population-based Epidemiological Cohorts, UMS 11, Université de Paris Cité, Université de Paris Saclay, Université de Versailles St Quentin, Inserm, Villejuif, France
- G. Unité des Virus Emergents, UVE: Aix Marseille University, IRD 190, Inserm 1207, IHU Méditerranée Infection, Marseille, France
- H. Fondation Jean Dausset-CEPH (Centre d'Etude du Polymorphisme Humain), Paris, France
- I. CESP UMR1018, Paris-Saclay University, UVSQ, Inserm, Gustave Roussy, Villejuif, France
- J. Department of Statistics, Computer Science, Applications “G. Parenti”, University of Florence, Italy
- K. Sorbonne Paris Nord University, Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Center – University of Paris (CRESS), Bobigny, France
- L. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Henri-Mondor Albert-Chenevier, Service de maladies Infectieuses et Immunologie Clinique, Créteil, France
- M. Département de Santé Publique, Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris, France

**À propos de l'ANRS MIE :** L'ANRS Maladies infectieuses émergentes est une agence autonome de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Ses missions sont de faciliter, évaluer, coordonner et financer la recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose, et les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes.

Pour plus d'information : <https://www.anrs.fr>

**À propos de Sorbonne Université :** Sorbonne Université est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial couvrant les champs disciplinaires des lettres et humanités, de la santé, et des sciences et ingénierie. Ancrée au cœur de Paris et présente en région, Sorbonne Université compte 53 000 étudiants, 7 100 personnels d'enseignement et de recherche, et plus d'une centaine de laboratoires. Aux côtés de ses partenaires de l'Alliance Sorbonne Université, et via ses instituts et initiatives pluridisciplinaires, elle conduit et programme des activités de recherche et de formation afin de renforcer sa contribution collective aux défis de trois grandes transitions : approche globale de la santé (One Health), ressources pour une planète durable (One Earth), sociétés, langues et cultures en mutation (One Humanity). Sorbonne Université est investie dans les domaines de l'innovation et de la deeptech avec la Cité de l'innovation Sorbonne Université, plus de 15 000 m<sup>2</sup> dédiés à l'innovation, l'incubation et au lien entre recherche et entrepreneuriat mais aussi Sorbonne Center of Artificial Intelligence (SCAI), une « maison de l'IA » en plein cœur de Paris, pour organiser et rendre visible la recherche multidisciplinaire en IA. Sorbonne Université est également membre de l'Alliance 4EU+, un modèle novateur d'université européenne qui développe des partenariats stratégiques internationaux et promeut l'ouverture de sa communauté sur le reste du monde. [www.sorbonne-universite.fr](http://www.sorbonne-universite.fr)