



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

# Formes neurologiques du COVID long de l'adulte : approche critique<sup>☆</sup>

*Neurological forms of long COVID in adults: Critical approach*

François Chollet<sup>a,\*</sup>, Mélanie Planton<sup>a</sup>, Laurent Sailer<sup>b</sup>,  
Sébastien De Almeida<sup>b</sup>, Muriel Alvarez<sup>c</sup>, Jérémie Pariente<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Département de neurologie, CHU de Toulouse, hôpital Pierre-Paul-Riquet, place Baylac, 31059 Toulouse cedex, France

<sup>b</sup> Service de médecine interne, CHU de Toulouse, hôpital Purpan, place Baylac, 31059 Toulouse cedex, France

<sup>c</sup> Service des maladies infectieuses, CHU de Toulouse, hôpital Purpan, place Baylac, 31059 Toulouse cedex, France

Reçu le 17 mars 2023 ; accepté le 9 juin 2023

## MOTS CLÉS

Syndrome respiratoire  
aigu sévère ;  
Manifestations  
neurologiques ;  
Neuropsychologie ;  
Cognition

**Résumé** Désormais reconnu par les autorités de santé, le COVID long est identifié comme une affection fréquente compliquant l'évolution de l'infection par le SARS-CoV-2. Son expression clinique polymorphe et parfois déroutante interroge sur son mécanisme. Les modes d'expression clinique suggèrent une large participation du système nerveux à travers une plainte cognitive quasi omniprésente. Cet article passe en revue les symptômes, les formes neurologiques et les explorations neuropsychologiques visant à objectiver un déficit cognitif chez ces patients. Les études publiées jusqu'à maintenant, confrontées au mode d'expression clinique, ne permettent pas de définir un profil neuropsychologique déficitaire à l'échelon des groupes et évoquent plus une atteinte fonctionnelle que lésionnelle. Chacune des séries, toutefois, mentionne un petit nombre de patients chez qui un déficit cognitif est objectivé. Les incertitudes sur les causes des formes prolongées de COVID, l'hétérogénéité des études publiées et la quasi-absence de données d'évolution temporelle doivent rendre prudents quant à l'interprétation de ces données, mais ne doivent en aucun cas retarder ou empêcher la prise en charge de ces patients. © 2023 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<sup>☆</sup> Séance du 11/04/2023.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [fchperso@gmail.com](mailto:fchperso@gmail.com) (F. Chollet).

<https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.06.009>

0001-4079/© 2023 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : F. Chollet, M. Planton, L. Sailer et al., Formes neurologiques du COVID long de l'adulte : approche critique, Bull Acad Natl Med, <https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.06.009>

## KEYWORDS

Severe acute  
respiratory  
syndrome;  
Neurologic  
manifestations;  
Neuropsychology;  
Cognition

*Summary.* – Now recognized by health authorities, long COVID is identified as a frequent condition complicating the evolution of SARS-CoV-2 infection. Its polymorphic and sometimes disconcerting clinical expression raises questions about its mechanism. Patterns of clinical expression suggest extensive involvement of the nervous system through an almost ubiquitous cognitive complaint. This article reviews the neurological symptoms and forms of these patients, and the neuropsychological explorations aimed at objectifying a cognitive deficit. The studies published until now confronted with the clinical mode of expression, did not make it possible to define a deficit neuropsychological profile at the level of the groups, and evoked more a functional impairment than a lesion. However, each series mentions a small number of patients in whom a cognitive deficit is objectified. The uncertainties about the causes of the prolonged forms of COVID, the heterogeneity of the published studies, and the virtual absence of temporal evolution data should make one cautious about the interpretation of these data but should in no way delay or prevent taking into account care of these patients.

© 2023 L'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le COVID long est désormais une entité reconnue. Les sociétés savantes et les associations de patients l'ont proposée, et les autorités de santé nationales et internationales l'ont avalisée. Ce n'était pas le cas pendant les premiers mois de la pandémie où ce cadre pathologique était ignoré par les institutions officielles. La pression des patients et leur famille, la réalité clinique et le nombre important de patients concernés ont emporté la conviction. La Haute Autorité de santé évoque la possibilité d'un parcours et d'une filière de soin.

Sa définition (OMS 2021) s'est affinée au cours du temps avec la meilleure connaissance clinique des symptômes et des patients. Les critères diagnostiques réunissent les éléments suivants :

- un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 probable ou confirmée ;
- des symptômes survenant dans les 3 mois du début de la COVID et durant au moins 2 mois ;
- sans diagnostic alternatif ;
- incluant fatigue, dyspnée, dysfonction cognitive, mais aussi d'autres symptômes ayant un impact sur les activités quotidiennes ;
- des symptômes d'apparition récente après guérison ou persistant depuis la maladie initiale ;
- pouvant fluctuer ou récidiver dans le temps [1,2].

En valeur absolue, c'est un nombre considérable de patients qui sont touchés au regard de l'importance de la pandémie. On estime qu'environ 2 millions de personnes sont atteintes en France pour un nombre d'infections par le SARS-CoV-2 supérieur à 40 millions. Sa présence est universelle à l'image de la pandémie dont elle doit être considérée comme partie intégrante.

Le COVID long est aussi une entité déroutante à bien des égards. La multiplicité des symptômes qui sont susceptibles de concerner tous les organes et qui aussi peuvent être multiples, au sein du même organe ou appareil, est un premier élément. Il est difficile de caractériser spécifiquement un type d'atteinte. La forte prévalence de la fatigue et de la plainte cognitive, qui évoquent une participation élective

du système nerveux dans son expression, fait partie du contexte. La prééminence de signes fonctionnels, quel que soit l'organe qui contraste avec la rareté de signes déficitaires ou clairement lésionnels, est une constante reconnue. L'absence ou quasi-absence de marqueur biologique susceptible de conforter un mécanisme ou une hypothèse ou encore de suivre dans le temps l'évolution de la maladie vient compléter le tableau. Il est probable que ces différents aspects aient contribué, au début, à une certaine forme de déni par le corps médical, douloureusement vécu par les patients.

## Troubles cognitifs dans les suites des cas aigus de COVID-19

Dans une grande étude rétrospective, basée sur des dossiers médicaux électroniques (DME) concernant 236 379 patients post-COVID-19, Taquet et al. [3] ont rapporté une prévalence élevée des diagnostics de dépression (13,1 % chez les patients non hospitalisés) et anxiété (17,5 % chez les patients non hospitalisés). Le lien direct à l'infection n'est pas établi, car le stress engendré par l'infection elle-même ou par les conséquences de la pandémie avec, en particulier, la rupture du lien social, les difficultés économiques, l'incertitude se l'avenir, peut être source de difficultés psychologiques fortes [4,5]. Par ailleurs, aucune étude formelle n'a, à notre connaissance, validé un lien entre une insuffisance respiratoire sévère ayant nécessité une assistance ventilatoire prolongée et une plainte cognitive [6,7].

Les auteurs reconnaissent que la dépression, l'anxiété et la consommation de substances illicites ou de médicaments peuvent être un facteur explicatif confondant. Les troubles pourraient être liés au moins partiellement à ces facteurs psychosociaux. Néanmoins, la question de lésions neurologiques séquellaires probablement plus rares, ayant le potentiel d'infliger un déficit cognitif durable, se pose [3].

Bien que de grandes études, basées sur des cohortes [3,8,9], aident à la compréhension de ce phénomène complexe, il existe peu de littérature évaluant directement la cognition chez les patients avec des séquelles post-aiguës de COVID-19. L'existence de complications neurologiques

centrales en phase aiguë (encéphalite, AVC, hypoxie profonde et assistance ventilatoire) en laisse envisager la possibilité.

Nombre d'études n'ont pas utilisé d'échelle d'évaluation cognitive complète, et les conditions de passation des tests sont peu explicites.

La première étude empirique, examinant le fonctionnement cognitif à court terme, avec une plus grande taille d'échantillon ( $n=29$ ), fait état de seule une mesure de l'attention sans évaluation de la mémoire et des fonctions exécutives [10].

Plus récemment, Jaywant et al. [11] ont examiné les résultats cognitifs à court terme de patients atteints de COVID-19 sévère. Ils ont évalué des patients hospitalisés médicalement stables et rapportent un trouble de l'attention et du fonctionnement exécutif. Ils constatent également que 40 % des patients signalent des symptômes psychiatriques dans le champ de l'anxiété et de la dépression.

## COVID long et système nerveux

Des facteurs de risque de présenter un COVID long sont maintenant identifiés : le sexe féminin, le nombre élevé de symptômes au COVID initial, les variants antérieurs à Delta et l'absence de vaccination contre le SARS-CoV-2 avant la COVID sont les facteurs les plus indiscutables.

La plupart des patients présentent un large éventail de symptômes qui durent plusieurs mois. Cette affection post-COVID-19 affecte les patients quelle que soit la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2. Alors que les troubles neurologiques et les symptômes neurocognitifs affectent 30 à 85 % de ces patients, aucune étude n'a encore réellement pu conclure sur leur nature, et leur mécanisme reste flou. Contrairement aux patients hospitalisés qui peuvent avoir des séquelles respiratoires ou neurologiques d'un COVID-19 sévère, en particulier après un passage prolongé en soins intensifs, le « COVID-19 long » reste médicalement inexplicable chez les patients atteints d'une infection initiale bénigne.

Parmi les hypothèses discutées (présence virale prolongée, activité procoagulante), celle d'un syndrome inflammatoire persistant reste la plus vraisemblable même si, à ce jour, aucun biomarqueur n'est venu la confirmer.

Nombreux sont les symptômes décrits dans le cadre du COVID long qui sont susceptibles d'impliquer le système nerveux. Certains sont spontanément évocateurs : troubles de concentration, de la mémoire, de la parole, difficulté d'attention, fatigue, trouble de l'équilibre, céphalées, paresthésies, douleurs, insomnie, hypersomnie, irritabilité, anxiété, hyperémotivité, dépression... d'autres s'en rapprochent : troubles de l'odorat, du goût, acouphènes, surdité, raucité de la voix... certains symptômes, enfin, peuvent être le témoin d'une atteinte du système nerveux autonome : dyspnée, toux, tachycardie, ou encore ballonnement, douleur abdominale, diarrhée, constipation, nausées, troubles trophiques de la peau... De cet ensemble de caractères et de manifestations cliniques, la question d'une atteinte lésionnelle du système nerveux se pose sous le terme de formes neurologiques du COVID.

Les données d'une cohorte prospective de patients principalement ambulatoires montrent que 13 % des patients ont des symptômes persistants, après le premier mois, diminuant à 2,3 % après 3 mois. D'autres enquêtes ont rapporté une prévalence de 15 à 30 % après 6 mois avec un impact significatif sur la qualité de vie.

Lésionnelle ou fonctionnelle ? C'est la façon habituelle de poser la question. Cette approche commode, qui ramène à la séparation historique entre la neurologie et la psychiatrie, correspond à une réalité pratique, mais a l'inconvénient de stigmatiser le fonctionnel, invisible, impalpable, empreint de faiblesse, voire de faute, de manipulation, peut-être irréel, construit. À l'opposé, le lésionnel, grâce à une anatomopathologie parlante, une clinique neurologique discriminante, à l'existence de biomarqueurs, à la performance des gros outils de neuro-imagerie, en particulier du scanner et de l'IRM, ancre dans une réalité palpable, rationnelle et rassurante dans laquelle l'interprétation est limitée.

Les patients atteints de COVID long ont souffert de cette dichotomie. Ils le disent. La réalité est que tout symptôme impliquant le système nerveux a un corrélat biologique, même s'il est invisible et si, pour l'instant, nous ne savons pas le voir [8,12–15]. En revanche, l'absence de lésions est un élément de pronostic globalement plus favorable.

## Fonctionnement cognitif à long terme après COVID-19

Dans les travaux princeps, les auteurs ont examiné les perturbations cognitives dans des délais relativement courts après le diagnostic initial. C'est plus récemment que l'attention s'est portée sur le long terme, avec un regard particulier sur les nombreux patients présentant une plainte cognitive (Tableau 1). Cette approche et les explorations qui en résultent sont variables et peu homogènes, privilégiant soit une évaluation psychiatrique sans évaluation neuropsychologique formelle, soit, au contraire, basée sur une batterie de tests neuropsychologiques en négligeant la dimension plus psychiatrique dépressive ou anxieuse. L'imagerie fonctionnelle n'est pas ou est peu utilisée en dehors de quelques centres spécialisés à travers des études spécifiques.

Dans une méta-analyse portant sur plusieurs milliers de patients, Ceban et al. [16] montrent que 32 % des patients se plaignent de fatigue (95 % CI, 0,27, 0,37 ;  $p < 0,001$  ;  $n = 25,268$ ) et 22 % font l'objet de troubles cognitifs (95 % CI, 0,17, 0,28 ;  $p < 0,001$  ;  $n = 13,232$ ) sans qu'il soit possible de différencier clairement les plaintes et les déficits cognitifs.

Søraas et al. [17] signalent une incidence élevée de plaintes mnésiques suite à une infection par la COVID-19, mais les auteurs n'évoquent pas d'évaluation *ad hoc* par des tests neuropsychologiques. La nature et l'étendue des difficultés cognitives objectives sont peu claires de ces travaux en raison de la faible relation entre les plaintes et les résultats objectifs des tests cognitifs souvent absents ou parcellaires.

Woo et al. publient une petite série de 18 patients 105 jours après l'infection, mais l'outil de mesure est limité (recueil par téléphone) et ne donne pas le résultat complet des tests cognitifs [18]. Di Pietro et al. [19] retrouvent des troubles dysexécutifs sur une petite série de 12 patients

**Tableau 1** Liste non exhaustive d'études sur les troubles cognitifs survenant dans les formes prolongées de COVID.

	Effectif	Formes initiales Graves incluses	Tests neuropsychologiques	Échelles d'anxiété et de dépression
Ceban et al.	60 600 Méta-analyse	Oui	Non mentionnés	Non mentionnées
Søraas et al.	13 001 Cohorte	Oui	Non mentionnés	Non mentionnées
Woo et al.	18	Non	Interview téléphonique Échelle TIC-M	Non mentionnées
Di Pietro et al.	12	Non	Oui	Non mentionnées
Del Brutto et al.	93	Non	Oui (MoCA)	Non mentionnées
Hampshire et al.	518	Oui	Non mentionnés	Non mentionnées
Becker et al.	740	Oui	Oui	Non mentionnées
Miskowiak et al.	29	Oui	Oui	Questionnaire de qualité de vie
Crivelli et al.	2049 Méta-analyse	Oui	Oui	Anxiété évaluée
Garcia-Sanchez et al.	63	Oui	Oui	HADS
Holdsworth et al.	205	Oui	Oui	Anxiété Dépression
Whiteside et al.	53	Oui	Oui	Anxiété Dépression
Graham et al.	50	Non	Oui	Anxiété Dépression

initialement hospitalisés. Del Brutto et al. [20] ont étudié l'évolution des fonctions cognitives évaluées par la *Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score* six mois après une infection par la COVID-19 au sein d'une série de sujets de plus de 45 ans ( $62,6 \pm 11$  ans) suivis pour une atteinte cognitive préalable à la pandémie. L'évaluation cognitive montre une dégradation plus rapide après l'infection par rapport aux évaluations précédentes ou par rapport aux sujets n'ayant pas été infectés. Ces dernières études ne mentionnent pas d'évaluation psychiatrique de la dépression et de l'anxiété.

Un nombre limité d'études utilise des mesures cognitives objectives, validées complètes et consensuelles dans le suivi des patients atteints de COVID-19 long.

Hampshire et al. [21] évoquent la possibilité de déficits cognitifs dans le suivi à long terme (d'environ 0,5 écart-type en dessous de la moyenne), mais l'étude est limitée sur le plan méthodologique par l'utilisation d'un test en ligne (*Great British Intelligence Test*) sans contrôles de la validité des performances et sans la supervision d'un clinicien. Becker et al. [22] rapportent une série de 740 patients avec un nombre non négligeable de patients présentant des troubles exécutifs (16 %), des troubles mnésiques (10 %) et attentionnels (18 %) plus de 7 mois après la phase aiguë. Toutefois, l'étude ne mentionne pas d'évaluation de l'humeur ni de l'anxiété et présente des *odds ratios* sans mentionner les résultats des tests. De même [23], Miskowiak et al. comparent les performances cognitives de 29 patients 4 mois après la phase aiguë à celles de 100 contrôles, mais sans avoir testé la présence de dépression ni d'anxiété.

Certaines études ont développé une mesure de déficit cognitif dans des conditions méthodologiques acceptables, mais avec des résultats difficiles à interpréter. Crivelli

et al. [24] ont étudié, avec une batterie complète de tests neuropsychologiques destinée à évaluer les champs de la mémoire, de l'attention, du langage, des fonctions exécutives, 45 patients 146 ( $\pm 75$ ) jours en moyenne après une infection par la COVID-19 et 45 sujets contrôles. Les résultats, à l'échelle du groupe, montrent une atteinte significative des différents champs cognitifs par rapport aux contrôles, résultats qui contrastent avec la normalité des échelles globales (MMSE et MoCA) témoignant du caractère mineur de l'atteinte. L'anxiété est toutefois corrélée à l'atteinte cognitive.

Dans le même champ, Garcia-Sanchez et al. [25] ont étudié 66 patients présentant une plainte cognitive 187  $\pm$  99 jours après infection par la COVID-19. La proportion de tests anormaux varie de 18 à 26 % selon les domaines cognitifs explorés. Ils montrent, en particulier, un trouble attentionnel associé à une diminution des performances exécutives sans lien avec la gravité initiale de l'affection.

Quelques études plus explicites et conformes au plan méthodologique sont à souligner.

Holdsworth et al. [26] ont étudié 205 patients consécutifs militaires âgés de 39 (30,0–46,7) ans, 24 (17,1–34,0) semaines après l'infection avec une batterie de tests incluant une exploration des fonctions exécutives, de la mémoire, du langage, de la vitesse d'exécution et de l'attention. Un déficit cognitif global est établi dans des proportions limitées (1,9 à 8,3 %) contrastant avec un haut niveau de plainte cognitive (25 à 40 % selon les domaines) et un haut niveau de dépression et d'anxiété (17 et 24 % respectivement) et de fatigue (58 %).

Whiteside et al. [27] ont publié une étude complète et contrôlée, descriptive de 53 patients consécutifs,

ambulatoires présentant une plainte cognitive et bénéficiant d'une évaluation neuropsychologique par une batterie étendue de tests. Les patients étaient vus 6 mois ( $197,47 \pm 53,20$  jours) après la phase aiguë. Certains étaient hospitalisés en phase aiguë (30,6 %), les autres ont été traités de façon ambulatoire. Anxiété (28 %) et dépression (45 %) étaient fréquemment rapportées dans les antécédents, avant l'infection. La batterie de tests validés a pu évaluer les domaines cognitifs standards : attention/mémoire de travail, vitesse de traitement, mémoire, langage, fonctions exécutives. De plus, une échelle de dépression et d'anxiété complétait l'évaluation.

La constatation frappante est l'absence de déficit cognitif significatif dans l'échantillon global, malgré l'étendue de l'exploration. Très peu de scores au-dessous de 2 DS ont été observés. À l'échelle de la population étudiée, les scores moyens aux tests étaient généralement dans la fourchette moyenne plutôt basse sans qu'un profil neuropsychologique particulier n'ait pu être identifié. Les patients hospitalisés et non hospitalisés en phase aiguë ne montraient pas de différence dans l'évaluation cognitive qui était corrélée, en revanche, au niveau d'éducation. Seul le niveau d'anxiété était corrélé à l'hospitalisation. Aucun lien n'est mis en évidence entre les antécédents psychiatriques et la performance cognitive. Dépression et anxiété sont, en revanche, corrélées clairement à la performance cognitive. Dans la même ligne et sur un autre échantillon de sujets, Graham et al. [28] ont étudié, de façon prospective, une série de 50 patients consécutifs ( $43 \pm 11,3$  ans) infectés par le SARS-CoV-2 n'ayant pas été hospitalisés. Au total, 85 % se plaignaient de fatigue, dépression et anxiété étaient fortement associées (42 %). Aucune différence ne fut constatée avec la population contrôle. En revanche, les patients atteints étaient porteurs d'un déficit attentionnel prépondérant.

## Quel profil neuropsychologique ?

Autant le démembrement des symptômes et des plaintes est exhaustif et est argumenté dans la littérature, autant l'évaluation neuropsychologique stricto sensu reste limitée, souvent parcellaire, incomplète sur des petites séries de patients. L'ensemble des études citées ici montre, pour beaucoup d'entre elles, des carences méthodologiques certaines : petit échantillon, études non prospectives, résultats des tests non mentionnés, évaluation partielle sans évaluation de facteurs confondants potentiels comme dépression ou anxiété, pas de contrôle des performances...

On peut regretter l'absence de prise en compte de l'évaluation neuropsychologique itérative dans les cohortes publiées jusque-là.

De ce contexte, on peut retenir les éléments suivants :

- la discrétion, voire l'absence de déficit neuropsychologique à l'échelle des populations étudiées. Ceci ne remet pas en cause des déficits ponctuels constatés à l'échelon individuel dans la sphère exécutive, les processus attentionnels, voire parfois mnésiques, dont l'explication détaillée reste à faire. Leur lien avec des éléments cognitifs déficitaires préexistants ou des antécédents psychiatriques n'a pas été testé ;

- l'existence de manifestations cliniques prolongées dans les suites d'autres maladies virales ;
- la prééminence de troubles attentionnels les plus fréquents parmi les items déficitaires lorsqu'ils existent ;
- la concomitance d'éléments anxieux et/ou dépressifs en proportion non négligeable dans les populations étudiées lorsque ces items ont été évalués ;
- la difficulté de l'interprétation de l'évaluation cognitive lors d'un syndrome anxieux ou dépressif. Troubles attentionnels, fatigue, dépression et anxiété ne peuvent être dissociés.

Ce profil d'évaluation neuropsychologique est non spécifique, difficile à catégoriser et ne correspond pas à une pathologie neurologique classique. Certains auteurs comparent le déficit observé à la détérioration attendue pour un vieillissement de 10 ans ou encore au déficit cognitif observé lors d'une alcoolémie de 0,8 g/L (valeur légale limite en UK) [25]. Des anomalies cognitives similaires ont été décrites chez des patients atteints de maladies systémiques dysimmunes telles que le lupus érythémateux ou dans les suites de traumatismes crâniens légers [29–31].

Par ailleurs, il faut noter que l'examen neurologique est normal (pas de paralysie, pas de syndrome cérébelleux, pas de nystagmus, pas d'aphasie, pas d'apraxie, pas d'agnosie, pas d'atteinte des paires crâniennes et pas de signe déficitaire sur le tronc cérébral), tout comme l'IRM standard, l'EEG et l'EMG.

Finalement, l'absence de congruence avec la gravité initiale de la COVID-19, une pléiade de symptômes de tous appareils, des fluctuations majeures, une invalidité incommensurable par rapport à la pauvreté des déficits objectifs, des examens complémentaires normaux et l'absence de profil neuropsychologique déficitaire caractéristique poussent à conclure à une pathologie fonctionnelle.

## Des points de vigilance à considérer

Comme noté plus haut, il est à noter que chaque série publiée fait état de patients en faible nombre qui présentent des déficits dans un ou plusieurs champs cognitifs. Cette réalité ne fait pas pour l'instant l'objet d'analyse particulière : s'agit-il de personnes présentant des antécédents de détérioration cognitive, des antécédents psychiatriques ou des manifestations encéphalopathiques en phase aiguë ? Présentent-elles d'autres comorbidités ? Comment évoluent-elles ? Ou bien s'agit-il d'une atteinte de novo porteuse d'un déficit durable ? Cet aspect des formes neurologiques peu nombreuses du COVID long est actuellement sous-évalué. Ces patients ne sont pas réellement dépistés aujourd'hui.

Si une pathologie fonctionnelle semble se préciser derrière les formes neurologiques du COVID long, il nous faut rester très prudents en la matière, et plusieurs arguments doivent nous inciter à rester vigilants quant à la cause et la genèse de cette maladie maintenant reconnue :

- un profil clinique très différent de ceux observés chez les patients porteurs d'autres syndromes post-infectieux ou encore de fibromyalgie ou de maladie de Lyme chronique. En effet, la multiplicité des symptômes et la focalisation

- clinique potentielle de certains d'entre eux sur le système nerveux autonome sont insolites et inhabituelles. L'assimilation paraît pour l'instant difficile ;
- la mise en évidence de manifestations cardiovasculaires authentifiées impliquant le système nerveux autonome au premier rang desquelles se tient le PoTS (*Postural Tachycardia Syndrome*) [32–35] ;
  - l'incidence plus forte de crises comitiales et de comitiales tardives post-COVID que dans les suites d'une autre maladie virale, comme la grippe [36], évoquant un mécanisme à médiation immunitaire ou inflammatoire ;
  - la constatation répétée d'anomalies microstructurales sur l'IRM contrastant avec une IRM anatomique classique normale [37–40] :
    - modification de l'épaisseur corticale et du volume de substance grise au niveau de plusieurs structures dont le cortex orbito-frontal, le gyrus para-hippocampique et des régions anatomiquement et fonctionnellement connectées,
    - modification fonctionnelle de la conductivité (fraction d'Anisotropie), voire réduction du volume cérébral total observé trois mois après la phase aiguë chez des patients en cours de récupération, et aussi de façon séquentielle avant et après infection aiguë par la SARS-COV-2 ;
  - la présence [41–45] décrite d'un hypométabolisme (18F FDG) sur les cortex orbito-frontaux, lobes temporaux, le thalamus, le tronc cérébral et cervelet, anomalie fonctionnelle mais cohérente d'un réseau neuronal à point de départ olfactif ;
  - l'absence de marqueurs validés de l'inflammation du système nerveux central. Les résultats des recherches en imagerie fonctionnelles (DPA 714) sont attendus avec impatience ;
  - le caractère encore fragmentaire de la recherche dont la structuration souhaitée amènera des avancées.

## Conclusion

L'analyse des publications sur les formes neurologiques du COVID long ne permet pas de conclure à une atteinte lésionnelle en rapport avec le SARS-CoV-2. La nature du syndrome, son origine et son mécanisme restent à déterminer. Le manque d'information précis sur des séries consécutives de patients vus de façon prospective et suivis séquentiellement manque cruellement. Ceci ne doit pas empêcher la reconnaissance, la prise en charge et le traitement de ces patients dans des modalités qui restent à préciser et à évaluer. Une approche multidisciplinaire associant notamment une expertise neurologique et une expertise psychiatrique est nécessaire.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] OMS : définition du COVID long, <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>.
- [2] HAS prise en charge du COVID long : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge).
- [3] Taquet M, Sillett R, Zhu L, Mendel J, Camplisson I, Dercon Q, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1,284,437 patients. *Lancet Psychiatry* 2022;9:815–27.
- [4] Carvalho PMM, Moreira MM, de Oliveira MNA, Landim JMM, Neto MLR. The psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res* 2020;286:112902.
- [5] Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2019686.
- [6] Rabinovitz B, Jaywant A, Fridman CB. Neuropsychological functioning in severe acute respiratory disorders caused by the coronavirus: implications for the current COVID-19 pandemic. *Clin Neuropsychol* 2020;34:1453–79.
- [7] Sasanejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care* 2019;23:352.
- [8] Crivelli L, Calandri I, Corvalán N, Carello MA, Keller G, Martínez C, et al. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr* 2022;80:240–7.
- [9] Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post-COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun* 2022;13:1812.
- [10] Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res* 2020;129:98–102.
- [11] Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:2235–40.
- [12] Liu YH, Chen Y, Wang QH, Wang LR, Jiang L, Yang Y, et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: a longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2022;79:509–17.
- [13] Yelin D, Margalit I, Nehme M, Bordas-Martínez J, Pistelli F, Yahav D, et al., On behalf of the LongCOV Research Group. Patterns of long COVID symptoms: a multicenter cross sectional study. *J Clin Med* 2022;11:898.
- [14] Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* 2021;6(9):e005427.
- [15] Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133–46.
- [16] Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2022;101:93–135.
- [17] Søråas A, Bø R, Kalleberg KT, Støer NC, Ellingjord-Dale M, Landrø NI. Self-reported memory problems 8 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2118718.
- [18] Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun* 2020;2(2):fcaa205.
- [19] Di Pietro DA, Comini L, Gazzi L, Luisa A, Vitacca M. Neuropsychological pattern in a series of post-acute COVID-19 patients in a rehabilitation unit: retrospective analysis and correlation with functional outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:5917.
- [20] Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild

- symptomatic SARS-CoV-2 infection: a longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol* 2021;28:3245–53.
- [21] Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EclinicalMedicine* 2021;39:101044.
- [22] Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2130645.
- [23] Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;46:39–48.
- [24] Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2022;18:1047–66.
- [25] García-Sánchez C, Calabria M, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. *Brain Behav* 2022;12:e2508.
- [26] Holdsworth DA, Chamley R, Barker-Davies R, O’Sullivan O, Ladlow P, Mitchell JL, et al. Comprehensive clinical assessment identifies specific neurocognitive deficits in working-age patients with long-COVID. *PLoS One* 2022;17:e0267392.
- [27] Whiteside DM, Basso MR, Naini SM, Porter J, Holker E, Waldron EJ, et al. Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) at 6 months post-infection part 1: cognitive functioning. *Clin Neuropsychol* 2022;36:806–28.
- [28] Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 ‘‘long haulers’’. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:1073–85.
- [29] Kachaner A, Lemogne C, Dave J, Ranque B, de Broucker T, Meppiel E. Somatic symptom disorder in patients with post-COVID-19 neurological symptoms: a preliminary report from the somatic study (Somatic Symptom Disorder Triggered by COVID-19). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:1174–80 [jnnp-2021-327899].
- [30] Hay EM, Black D, Huddy A, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:411–6.
- [31] Anderson JF. Cognitive complaint and objective cognition during the post-acute period after mild traumatic brain injury in pre-morbidly healthy adults. *Brain Injury* 2021;35:103–13.
- [32] Papadopoulou M, Bakola E, Papapostolou A, Stefanou MI, Gaga M, Zouvelou V, et al. Autonomic dysfunction in long-COVID syndrome: a neurophysiological and neurosonology study. *J Neurol* 2022;269:4611–2.
- [33] Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Osken A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. *J Interv Card Electrophysiol* 2022;63:715–21.
- [34] Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res* 2021;31:385–94.
- [35] Reis Carneiro D, Rocha I, Habek M, Helbok R, Sellner J, Struhal W, et al. A clinical presentation and management strategies of cardiovascular autonomic dysfunction following a COVID-19 infection – a systematic review. *Eur J Neurol* 2023;30:1528–39.
- [36] Taquet M, Devinsky O, Cross JH, Harrison PJ, Sen A. Incidence of epilepsy and seizures over the first 6 months after a COVID-19 diagnosis: a retrospective cohort study. *Neurology* 2023;100(8):e790–9, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000201595> [Epub 2022 Nov 16. PMID : 36384658 ; PMCID : PMC9984208].
- [37] Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022;604:697–707.
- [38] Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020;25:100484.
- [39] Cecchetti G, Agosta F, Canu E, Basaia S, Barbieri A, Cardamone R, et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J Neurol* 2022;269:3400–12.
- [40] Moonis G, Filippi CG, Kirsch CFE, Mohan S, Stein EG, Hirsch JA, et al. The spectrum of neuroimaging findings on CT and MRI in adults with COVID-19. *AJR Am J Roentgenol* 2021;217:959–74.
- [41] Guedj E, Champion JY, Dudouet P, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2823–33.
- [42] Hugon J, Msika E-F, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol* 2022;269:44–6.
- [43] Meyer PT, Hellwig S, Blazhenets G, Hosp JA. Molecular imaging findings on acute and long-term effects of COVID-19 on the brain: a systematic review. *J Nucl Med* 2022;63:971–80.
- [44] Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDGPET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:3187–97.
- [45] Dressing A, Bormann T, Blazhenets G, et al. Neuropsychological profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive long COVID-syndrome. *J Nucl Med* 2021;63:1058–63 [Epub ahead of print].