

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.  
L'Académie dans sa séance du mardi 12 décembre 2023, a adopté le texte de ce rapport par 50 voix pour, 15 voix contre et 10 abstentions.

## COVID-19 et SYSTÈME NERVEUX : Formes aiguës et COVID long

*COVID-19 and NERVOUS SYSTEM:  
acute forms and long COVID*

F CHOLLET \*, D LEYS\*, J-M LEGER\* (rapporteurs) au nom de la commission IV  
(Neurosciences-Santé Mentale-Addictions), HAUW J.-J.\*, LÉGER J.-M.\*

\* Membres de l'Académie Nationale de Médecine

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.**

Ont participé au groupe de travail : Jean-François ALLILAIRE, Armando BARRIGUETTE, Catherine BARTHELEMY, Bernard BIOULAC, Patrick BERCHE, Pierre BONFILS, Marie-Germaine BOUSSER, François BRICAIRE, Jeanne BRUGERE-PICOUX, Yves BUISSON, Jean CAMBIER, François CHOLLET (rapporteur), Jean COSTENTIN, Jorge COSTA E SILVA, Anne-Claude CREMIEUX, Yves DAUVILLIERS, Marc DHENAIN, Guy DIRHEIMER, Brigitte DRENO, Bruno DUBOIS, Antoine DURRLEMAN, Bruno FALISSARD, Régis GONTHIER, Jean-Pierre GOULLE, Claude-Pierre GIUDICELLI, Loïc GUILLEVIN, Michel HAMON, Jean-Jacques HAUW, Didier HOUSSIN, Dominique KEROUEDAN, Bernard LAURENT, Bernard LECHEVALIER, Dominique LECOMTE, Jean-Marc LEGER (Rapporteur), Didier LEYS (Rapporteur), Driss MOUSSAOUI, Jean-Pierre OLIE, Pierre François PLOUIN, Alain PRIVAT, Christine ROUZIOUX, Frédéric SALAT-BAROUX, Jean TAMRAZ, Yvan TOUITOU, Jean-Michel VALLAT, Paul VERT, Marie VIDAILHET, Jean-Louis WEMEAU,

### Auditions réalisées :

Dr E Meppiel, Dr T De Broucker (Hôpital Delafontaine, Saint Denis). COVID-19 : Formes aiguës encéphalitiques et formes longues d'expression neurologique ou neuropsychiatrique ;

Pr D Seilhean (Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris). Lésions anatomopathologiques observées au cours de l'infection par la COVID-19 ;

Pr E Guedj (CHU de Marseille, Marseille) : Neuroimagerie de la COVID-19 ;

Pr JM Vallat (CHU de Limoges, Limoges) : Manifestations neurologiques périphériques et musculaires de la COVID-19 ;  
Pr C Lemogne (Hôtel-Dieu, Paris) COVID-19 : Rôle des facteurs cognitifs et comportementaux dans la persistance des symptômes somatiques post COVID ;  
Pr C Paquet, S Indart (Hôpital Lariboisière, Paris) COVID-19 : Formes longues d'expression neuropsychiatrique ; Approche clinique et neuro psychologique ;  
Pr J-L Wemeau (CHU de Lille, Lille) : Manifestations endocriniennes et métaboliques de la COVID. Quelles implications dans les atteintes aiguës, tardives et post vaccinales ? ;  
Pr I Sibon (CHU de Bordeaux, Bordeaux). : AVCI et COVID-19 : Association fortuite ? ;  
Pr Y Simonin (Montpellier) : SARS-Cov-2 virus neurotrope ? ;  
Pr D Le Guludec, Présidente de la HAS : COVID-19 ; Séquelles et formes longues ; Quelles recommandations de prise en charge ?  
Mme P Oustric, Mme Blanc : Association #aprèsJ20, Paris ;  
Pr D Salmon (Hôtel-Dieu, Paris). COVID long : Quelle réalité ? Quelles avancées ? Quelle prise en charge ?  
Entretien avec Etienne Hirsch responsable de l'institut Thématique Neurosciences Sciences Cognitives, Neurologie Psychiatrie de L'INSERM  
Entretien avec Yasdan Yasdanpanah responsable de l'Instituts Thématique Immunologie, Inflammation, Infectiologie et Microbiologie de l'INSERM

### **Résumé :**

Les données disponibles montrent que le virus SARS-CoV-2 présente un potentiel neuro-invasif, que son neurotropisme est relativement limité mais qu'il peut être neuro-virulent chez certains patients. L'atteinte du système nerveux associée à la COVID-19 en phase aiguë, se manifeste sous la forme d'encéphalopathies, d'accidents vasculaires cérébraux et d'une possible atteinte du système nerveux périphérique.

L'implication du système nerveux est importante dans les formes prolongées. 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 au-delà d'une plainte cognitive quasi-omniprésente.

La réalité de patients victimes d'atteintes neurologiques aiguës et de patients atteints de COVID long invite : - à un effort de recherche coordonné pour identifier les différents mécanismes impliqués, - un dépistage de déficit cognitif devant une plainte cognitive, - la recherche systématique d'un trouble dépressif et/ou anxieux, - une prise en charge spécialisée multidisciplinaire au sein de laquelle le médecin traitant doit jouer un rôle clé.

### **Abstract**

Currently available data show that SARS-CoV-2 has a neuro invasive potential, that its neuro tropism is relatively limited and that it can be neuro virulent in certain patients. Nervous system impairment associated with COVID-19 in the acute phase manifests in the form of encephalopathy, stroke and possibly peripheral nervous system involvement.

The involvement of the nervous system is also important in the prolonged forms. 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.

The high proportion of patients with acute neurological damage and patients with long COVID invites: - a coordinated research effort to identify the different mechanisms involved, - a screening for cognitive deficit in the face of a cognitive complaint, - the systematic search for a depressive and/or anxiety disorder, -specialized multidisciplinary care in which the attending physician must play a key role.

Les auteurs ne déclarent pas de lien d'Intérêt avec le sujet abordé

## Introduction

L'expression clinique neurologique de l'infection par le virus SARS-CoV-2 se manifeste en parallèle à l'infection virale de façon universelle à la fois lors de la phase aiguë et dans les formes prolongées.

Des atteintes du système nerveux peuvent être associées à la phase aiguë de l'infection par SARS-CoV-2. Il s'agit d'entités variées groupant, dans la majorité des cas, des encéphalopathies et des accidents vasculaires cérébraux, mais également des syndromes de Guillain-Barré et des atteintes neuro inflammatoires du système nerveux central (SNC), telles que des encéphalites. Elles touchent 8 à 13 % des patients hospitalisés pour Covid-19, avec une prévalence estimée de 9/1 000 patients infectés en population générale (1).

Plusieurs années après le début de la pandémie, l'atteinte du système nerveux reste l'objet de nombreuses controverses. Une des questions est celle de l'imputabilité des troubles neurologiques à l'infection face à la conjonction d'éléments confondants. Il s'agit également de faire la part entre les troubles attribuables directement au virus et ceux qui impliquent des mécanismes secondaires immuno-médiés ou liés au sepsis.

L'implication du système nerveux est importante dans les formes prolongées. 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 au-delà d'une plainte cognitive quasi-omniprésente.

Sa définition (OMS 2021) (2) s'est affinée au cours du temps avec la meilleure connaissance des symptômes et des patients que la pratique clinique a enrichie. En valeur absolue, c'est un nombre considérable de patients qui sont touchés au regard de l'importance de la pandémie.

## Le virus SARS-CoV-2

Apparu en décembre 2019 en Chine, à Wuhan, le virus SARS-CoV-2 fait partie des coronavirus, famille de virus à ARN, susceptibles d'infecter l'Homme et une variété d'animaux à l'origine de tableaux impliquant les voies aériennes, le tractus digestif et le système nerveux. Ses protéines S de surface (spike) se fixent sur le récepteur ACE2 de l'angiotensine 2. Son neurotropisme chez l'Homme reste un sujet de discussion.

Plusieurs hypothèses concernent la voie de contamination : - voie hématogène par migration des leucocytes à travers la barrière hémato-méningée, - atteinte directe de l'endothélium des vaisseaux cérébraux, - ou encore voie trans-synaptique à travers l'épithélium olfactif ou les terminaisons nerveuses des nerfs crâniens qui innervent les voies respiratoires suivie d'un transport axonal. Les preuves de l'invasion du virus dans le SNC par les barrières cérébrales sont limitées, mais des études suggèrent qu'une telle invasion est possible au moins chez certains patients.

Certaines cellules du parenchyme cérébral expriment de façon variable le récepteur ACE2 : plexus choroïdes, bulbe olfactif, péricytes, astrocytes, cellules endothéliales .... Les séries autopsiques ont révélé la présence d'antigènes du SARS-CoV-2 dans le parenchyme cérébral et les neurones corticaux de certains patients tandis que l'ARN viral a pu être détecté dans la *substantia nigra*.

Le neurotropisme du SARS-CoV-2 est réel mais semble limité par rapport à d'autres virus neurotropes. Sa neuro-virulence, ou capacité à provoquer une pathologie du système nerveux, fait intervenir plusieurs mécanismes possibles : réplication du virus dans le SNC, dérégulation des réponses

inflammatoires, hypoxie en phase aigüe, réponses auto-immunes. Les séries autopsiques de patients, comme chez l'animal, montrent une atrophie focale associée à l'infiltration de leucocytes et de macrophages activés dans la muqueuse olfactive. Ces interactions dans la muqueuse et le bulbe olfactif sont peut-être durables. Sur un autre registre, des lésions de la vascularisation du SNC ont été détectées chez les patients hospitalisés. Des analyses post-mortem du SNC ont pu montrer un amincissement de la lame basale des cellules endothéliales et des microhémorragies. L'infection de ces cellules induit la libération de médiateurs inflammatoires et de métallo-protéases qui mènent à la perte des protéines des jonctions serrées et adhérentes entraînant une augmentation de la perméabilité de l'endothélium.

De nombreux virus neurotropes induisent des atteintes à long terme. C'est le cas pour le SARS-CoV-2. Une étude sur les tissus post-mortem a révélé la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans de multiples sites anatomiques jusqu'à 7 mois après l'apparition des symptômes. De la même manière, l'ARN viral a pu être détecté dans les selles jusqu'à 7 mois après l'infection initiale.

Ainsi, les données disponibles montrent que le SARS-CoV-2 présente un potentiel neuro-invasif, que son neurotropisme est relativement limité et qu'il peut être neuro-virulent chez quelques patients. La pathogenèse de la maladie du SNC associée au SARS-CoV-2 est complexe et diverse et ne peut être expliquée par un seul mécanisme. Il est probable que le développement d'atteintes du SNC est influencé par plusieurs facteurs liés au terrain (âge, antécédents...), par le site de réplication primaire du virus, l'état immunitaire et notamment vaccinal du patient (3-9).

## **Les formes neurologiques de la phase aigüe**

Elles désignent l'ensemble des atteintes du système nerveux associées à l'infection par SARS-CoV-2. Il s'agit d'entités variées incluant des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des encéphalopathies, des atteintes neuro-inflammatoires centrales ou périphériques.

Les critères permettant de retenir l'association entre une atteinte neurologique et la COVID-19 reposent, d'une part, sur les éléments cliniques et/ou microbiologiques évocateurs d'une infection récente par SARS-CoV-2 et, d'autre part, sur l'absence de tout autre cause pouvant expliquer la symptomatologie. En pratique, cette association entre infection par le SARS-CoV-2 et le système nerveux n'est pas toujours simple à affirmer pour deux raisons principales : - d'une part, le nombre de facteurs confondants peut compliquer le diagnostic (hypoxie, troubles métaboliques, contexte septique, toxiques médicamenteux...) et, d'autre part, l'association peut être fortuite. C'est ainsi par exemple que le rôle de l'infection par SARS-CoV-2 dans la survenue des accidents ischémiques cérébraux peut être difficile à établir chez des patients ayant par ailleurs de nombreux facteurs de risque vasculaire.

La prévalence globale de ces atteintes est estimée à 9/1 000 patients atteints de COVID-19, toutes formes de sévérité confondues. Elles touchent 8 à 13 % des patients hospitalisés, et sont à l'origine d'un risque de surmortalité. Les conséquences en termes de handicap à plus long terme sont encore peu connues à ce jour.

### **Troubles de la conscience, encéphalites, encéphalopathies :**

Les troubles de la conscience sont significativement plus fréquents dans les formes sévères de la maladie. Les symptômes apparaissent dans un délai médian de 6 à 9 jours après les premiers signes de COVID-19 et touchent volontiers des sujets âgés ou présentant des troubles cognitifs antérieurs.

Le contexte de sepsis, d'hypoxie, de trouble métabolique et d'hyper-inflammation systémique a un rôle probable et non spécifique dans ces atteintes de type encéphalopathie. En attestent une forte élévation des cytokines pro-inflammatoires dans le sérum, ainsi que des lésions inflammatoires encéphaliques identiques à celles retrouvées chez des patients septiques non-COVID en anatomopathologie. Par ailleurs, des lésions d'encéphalopathie hypoxique sont également décrites, notamment sur les cas autopsiques. Elles sont associées à une surmortalité hospitalière. D'autres entités décrites dans d'autres conditions que la COVID-19 ont pu être observées : encéphalopathie postérieure réversible, lésion cytotoxique du corps calleux, encéphalite nécrosante.

Certaines données amènent néanmoins à se poser la question d'une atteinte plus spécifique liée à la COVID-19. L'individualisation de certains aspects électroencéphalographiques diphasiques et d'organisation périodique, des atteintes micro-vasculaires cérébrales telles que les lésions micro-hémorragiques de la substance blanche, diffuses ou localisées dans le splénium du corps calleux, ou des lésions diffuses de la substance blanche encéphalique en restriction de diffusion, se rehaussant après injection, apparaissent comme plus spécifiques de l'infection à SARS-CoV-2. Des aspects de prise de contraste au niveau leptoméningé ont également été décrits. Des séquelles notamment cognitives sont possibles quoiqu'insuffisamment quantifiées (10-24).

### **Accidents vasculaires cérébraux :**

Les accidents ischémiques cérébraux représentent 25 à 45 % des atteintes neurologiques associées à la COVID-19 avec une prévalence de 1 à 2 % parmi les patients hospitalisés. Cliniquement, il s'agit le plus souvent d'infarctus cérébraux artériels ou veineux, touchant parfois de multiples territoires. La mise en évidence de thromboses dans des artères d'allure « saine » ou comportant des lésions athéromateuses minimales est régulièrement décrite.

Si l'association AVC-COVID-19 est acquise, son lien direct avec l'infection a longtemps été discuté. Il apparaît qu'il peut maintenant être conforté, à travers des arguments épidémiologiques et physiopathologiques, qu'il s'agisse d'accidents ischémiques ou hémorragiques. Par exemple, après ajustement sur les facteurs de risque, le risque d'AVC est largement supérieur après COVID-19 qu'après d'autres maladies infectieuses, telles que la grippe. Par ailleurs, l'existence de lésions vasculaires et micro-vasculaires reste spécifique de l'infection. Enfin, l'atteinte de l'endothélium et l'état pro-coagulant constituent un argument physiopathologique solide. La coagulopathie liée à la COVID-19, elle-même intimement liée à l'infection des cellules endothéliales par SARS-CoV-2, joue un rôle probable. Il est à noter que la vaccination n'amène pas de sur-risque cérébrovasculaire artériel et réduit vraisemblablement le risque thrombotique (25-29).

### **Atteintes des nerfs périphériques**

L'association à l'infection par le SARS-CoV-2 de neuropathies périphériques, en particulier de syndromes de Guillain-Barré (SGB), a été soulignée. En fait, toutes les maladies neuromusculaires connues ont été décrites comme pouvant être induites par une infection par le SARS-CoV-2. Les mécanismes potentiels de l'atteinte peuvent relever soit d'une agression virale directe, soit d'un processus dysimmunitaire ou encore d'un processus métabolique. Aucune spécificité dans l'expression clinique n'a été constatée ni aucune corrélation entre l'incidence journalière de la COVID-19 et l'incidence du SGB, qui a décru alors que la maladie progressait. Par ailleurs, il peut être relevé que l'incidence du SGB dans l'infection par le SARS-CoV-2 est faible, par comparaison à d'autres épidémies récentes comme celle du virus Zika. Aucune association n'a pu être confirmée avec l'ensemble des autres atteintes du nerf périphérique. Aucun lien non plus n'a pu être établi avec la vaccination (30-35).

### **Séquelles et atteintes cognitives des formes aiguës d'expression neurologique**

Bien que de grandes études basées sur des cohortes (11-12) 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.

## **Les Formes Prolongées : Le COVID long**

Le COVID long est désormais une entité reconnue. Les sociétés savantes et les associations de patients l'ont proposé et les autorités de santé nationales et internationales l'ont validé.

Sa définition par l'OMS (7) s'est affinée au cours du temps avec la meilleure connaissance des symptômes et des patients que la pratique clinique a enrichie. 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.

Les symptômes incluent fatigue, dyspnée, dysfonction cognitive mais aussi d'autres symptômes ayant un impact sur les activités quotidiennes. Les symptômes peuvent être d'apparition récente survenant après guérison, ou persistant depuis la maladie initiale. Ils peuvent fluctuer ou récidiver dans le temps.

Environ 2 millions de personnes seraient atteintes en France pour un nombre d'infections par le SARS-Cov-2 supérieur à 40 millions. Sa présence est constatée dans tous les pays, à l'image de la pandémie dont elle doit être considérée comme partie intégrante.

Les premières études prospectives de patients principalement ambulatoires ont montré que 13 % des patients ont des symptômes persistants après le premier mois, diminuant à 2,3 % après 3 mois (36). D'autres enquêtes ont décrit une prévalence de 15 à 30 % après 6 mois avec un impact significatif sur la qualité de vie (1, 37-41).

Le COVID long est une entité déroutante à bien des égards. Il affecte les patients, quelle que soit la gravité de l'infection initiale par le SARS-CoV-2. La forte prévalence de la fatigue et de la plainte cognitive évoque une participation élective du système nerveux. Le grand nombre de symptômes

susceptibles de concerner tous les organes, et parfois multiples au sein du même organe ou appareil, rend difficile de caractériser spécifiquement un type d'atteinte. La prééminence de signes fonctionnels, quel que soit l'organe, contrastant avec la rareté des signes déficitaires ou clairement lésionnels, est une constante reconnue. L'absence ou quasi-absence de marqueurs biologiques susceptibles de conforter un mécanisme ou une hypothèse, ou encore de suivre dans le temps l'évolution de la maladie, est un handicap dans la prise en charge de ces patients.

Des facteurs de risque de COVID long sont maintenant identifiés : le sexe féminin, le nombre élevé de symptômes lors de la COVID initiale, les variants antérieurs à Delta, l'absence de vaccination contre le SARS-CoV-2 avant la COVID. Les antécédents de syndrome anxio-dépressif sont discutés. Les données statistiques disponibles leurs donnent un poids relatif (36-41).

## **Physiopathologie**

Les symptômes observés après des épisodes peu sévères rendent la possibilité de manifestations séquellaires de la phase aigüe peu probables.

La physiopathologie est discutée et fait apparaître plusieurs hypothèses issues d'observations principalement dans le champ de la clinique et surtout de la biologie.

C'est ainsi qu'est suggérée la persistance de la présence virale dans le temps. Certaines études autopsiques ont permis de détecter ARN et ARN subgénomique viraux dans divers tissus humains jusqu'à 230 jours. Parallèlement, des cas de persistance de protéine spike circulante ou d'ARN viral dans des formes sévères prolongées ou au cours du COVID long ont pu être démontrés (allant jusqu'à 12 mois au cours du COVID long).

La persistance d'un syndrome inflammatoire actif est également évoquée. Une activation lymphocytaire persistante a pu être décrite. Elle suggère une stimulation durable par des antigènes viraux. De même, un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires a pu être observé. Il fait suite à l'intense orage pro-inflammatoire de la phase aigüe. Il est toutefois difficile à authentifier en pratique clinique que ce soit dans le sang circulant ou le système nerveux.

Une activité pro-coagulante, présente en phase aigüe, est responsable, au moins pour partie, des AVC artériels ou veineux constatés. Cette incidence élevée de thromboses a été décrite au cours du COVID long et persiste jusqu'à au moins un an. Elle est la conséquence d'une atteinte endothéliale à composante Inflammatoire. Enfin, dans le plasma de patients COVID aigu et COVID long, des micro-caillots amyloïdes, résistants à la fibrinolyse, ont été mis en évidence.

Les symptômes liés à l'effort physique peuvent évoquer un dysfonctionnement mitochondrial. Certaines perturbations ont pu être mises en évidence chez les patients présentant un COVID long.

Enfin, la question de réactivations virales EBV, HSV, VZV, HHV-6 est discutée. Décrites lors des formes sévères de COVID-19, elles ont été observées au cours du COVID long : - ré ascension des Ac anti EBV VCA IgM/IgG, positivité de charges virales EBV, HHV-6, en lien possible avec certains symptômes (cutanés, neurologiques...) (42-45).

Ces altérations multiples et probablement simultanément actives n'ont pas conduit jusqu'à maintenant à l'identification d'un, ou de biomarqueurs, susceptible(s) d'aider les cliniciens au suivi des patients.

## **COVID long et système nerveux : un syndrome post infectieux insolite**

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 peuvent être le témoin d'une atteinte du système nerveux autonome : dyspnée, toux, tachycardie, ballonnement, douleur abdominale, diarrhée, constipation, nausées, troubles trophiques de la peau.... Avec cet ensemble de caractères et de manifestations cliniques, se pose la question d'une atteinte lésionnelle du système nerveux sous-tendant les formes neurologiques du COVID.

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 inexplicé chez les patients atteints d'une infection initiale bénigne.

La persistance de symptômes physiques malgré la « guérison » d'une maladie infectieuse aiguë est fréquente. Le plus souvent, ces symptômes disparaissent progressivement en quelques semaines ou quelques mois. Plus rarement, ces symptômes persistent au-delà de 6 mois : citons – les syndromes de fatigue chronique après une infection virale aiguë – les troubles fonctionnels intestinaux après une gastro-entérite aiguë – les douleurs thoraciques *sine materiae* après un événement péricarditique...- les douleurs de la maladie de Lyme.

Le COVID long dans son expression neuropsychiatrique fait apparaître un profil clinique différent par la multiplicité des symptômes qui peuvent toucher à la fois plusieurs organes, la focalisation clinique potentielle sur le système nerveux dont le système nerveux autonome et le caractère fluctuant, parfois effort-sensible, des symptômes. L'assimilation paraît pour l'instant difficile (46-48).

### **Plainte cognitive et déficit cognitif**

Les différentes études et méta analyses portant maintenant sur plusieurs milliers de patients, (14) montrent que 32 % d'entre eux se plaignent de fatigue et 22 % présentent des troubles cognitifs, sans qu'il soit possible de différencier clairement les plaintes et les déficits cognitifs.

Becker *et al.* (49) ont décrit, pour une série de 740 patients, 16 % de troubles dysexécutifs, 10 % de troubles mnésiques et 18 % de troubles attentionnels, et ce plus de 7 mois après la phase aiguë.

Malgré le nombre considérable de publications, il est difficile de réunir dans la même étude :  
- une évaluation des déficits cognitifs éventuels, - une évaluation de facteurs confondants que

sont anxiété et dépression, - une population de patients étudiée après trois mois, - une population de patients non hospitalisés en phase aigüe et donc indemnes d'éventuelles séquelles neurologiques.

Pour les quelques études réunissant ces conditions, il est frappant de constater l'absence de déficits cognitifs significatifs dans l'échantillon global, même si une grande batterie de tests cognitifs a été utilisée. Très peu de scores au-dessous de 2 déviations-standards ont été observés. À l'échelle des populations étudiées, les scores moyens aux tests étaient généralement dans la fourchette moyenne basse, sans qu'un profil neuropsychologique particulier n'ait pu être identifié. Les patients hospitalisés et non hospitalisés en phase aigüe ne montrent pas de différence dans l'évaluation cognitive qui est corrélée, en revanche, au niveau d'éducation. Seul le niveau d'anxiété est corrélé à l'hospitalisation. Aucun lien formel n'a pu être mis en évidence entre les antécédents psychiatriques et la performance cognitive. Dépression et anxiété, lorsqu'ils sont évalués, sont, en revanche, corrélés à la performance cognitive (49-60).

### **Anxiété, dépression, trouble somatique fonctionnel**

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

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

Les troubles anxieux et dépressifs sont largement associés aux suites de formes sévères de COVID. Il est d'ailleurs montré qu'un mois après un épisode sévère de COVID-19, les symptômes cognitifs sont associés à la détresse psychologique et non aux performances. De plus, il est établi qu'après un épisode sévère de COVID-19, la détresse psychologique à 1 mois est associée à la persistance de certains symptômes physiques à 3 mois.

Toutefois, les différentes séries publiées font apparaître en dehors de formes aigües sévères et d'hospitalisation, un nombre non négligeable de troubles anxieux et/ou dépressifs lorsqu'ils sont recherchés et quantifiés : - fatigue, perte d'appétit, du sommeil, troubles de concentration, de l'humeur ... - pour le champ dépressif, -palpitations, oppression thoracique, sueurs, tremblements, nausées, vertiges ...- pour les manifestations anxieuses. Leur présence

s'inscrit dans la plainte cognitive globale et rend difficile l'interprétation de tests neuropsychologiques pathologiques.

Troubles fréquents, reconnus par l'OMS (6C20: *Bodily distress disorder*) les troubles somatiques fonctionnels renvoient à un tableau clinique souvent typique avec des symptômes non expliqués par une dysfonction de l'organe qu'ils désignent, un facteur prédisposant (perfectionnisme, tempérament hyperactif), un facteur déclenchant (épisode médical aigu), le contraste entre la normalité de l'examen clinique et l'intensité des symptômes, l'absence d'anomalie organique susceptible d'expliquer les symptômes, une focalisation attentionnelle (catastrophisme, conduites d'évitement). Kachaner *et al.* (65) identifient cette entité chez 62 % des patients d'une courte série (61-68).

## **COVID long et système nerveux autonome**

De nombreux symptômes du COVID long évoquent une atteinte du système nerveux autonome. Parmi ceux-ci, les symptômes de la sphère cardio vasculaire sont au-devant de la scène. C'est le cas notamment des manifestations orthostatiques. La place des investigations spécialisées est essentielle pour reconnaître l'implication du système nerveux autonome. Elles ont fait cruellement défaut pendant la première partie de la pandémie car souvent inaccessibles. Dans une enquête auprès de 24 centres européens spécialisés, il apparaît que le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS) était la manifestation la plus fréquent qu'il s'agisse d'une apparition *de novo* ou de l'aggravation d'une atteinte déjà connue. Le décours temporel dans les suites d'une infection par le SARS-CoV-2 avérée suggère fortement, dans de nombreux cas, un lien de cause à effet. La syncope vasovagale est le trouble le plus fréquent derrière le POTS et l'ensemble des manifestations d'hypotension orthostatiques. L'évolution spontanée s'avère plutôt favorable avec ou sans thérapeutique médicamenteuse symptomatique (69-72).

## **COVID et incidence de l'épilepsie**

Suspecté dès le début de la pandémie, l'accroissement d'une incidence de crises d'épilepsies voire d'authentiques comitialités peut maintenant être confirmé avec une bonne probabilité. C'est une étude rétrospective sur plus de 800 000 cas issus de 62 centres hospitaliers des Etats Unis, qui permet de trouver une incidence significativement majorée des convulsions et des épilepsies tardives (6 mois) par comparaison à cette même incidence dans les suites d'une autre maladie infectieuse choisie comme témoin, la grippe. Cette différence est plus marquée chez les personnes non hospitalisées, mettant en évidence le risque d'épilepsie et convulsions, même chez ceux qui ont une infection moins grave. Les enfants semblent particulièrement exposés au risque de convulsions et d'épilepsie après COVID-19 fournissant une motivation supplémentaire pour prévenir l'infection par le SARS-CoV-2 dans les populations pédiatriques.

Les mécanismes à médiation immunitaire ou inflammatoire de la COVID-19 pourraient contribuer à l'épileptogénèse (73).

## **Apports de l'imagerie**

L'imagerie morphologique (Scanner, IRM) n'apporte pas vraiment d'élément dans le diagnostic en dehors de la phase aigüe et de ses complications neurologiques visualisées par les stigmates d'encéphalopathie ou d'accident vasculaire cérébral.

En revanche, plusieurs séquences IRM et l'utilisation du PET scan méritent d'être considérées, car elles apportent des arguments en faveur d'une atteinte cérébrale objective. Ainsi, la constatation répétée d'anomalies microstructurales sur l'IRM, contrastant avec une IRM anatomique classique normale, est un élément crucial. Une diminution 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 a été rapportée. Des modifications fonctionnelles de la conductivité (Fraction d'Anisotropie), voire la réduction du volume cérébral total observées trois mois après la phase aigüe chez des patients en cours de récupération, et aussi de façon séquentielle avant et après infection aigüe par le SARS-CoV-2, sont établies.

Enfin, la présence d'un hypo-métabolisme ( $^{18}\text{F}$  FDG) dans les cortex orbito-frontaux, lobes temporaux, thalamus, tronc cérébral et cervelet, anomalie fonctionnelle mais cohérente d'un réseau neuronal à point de départ olfactif, a pu être identifiée. Sa signification et son histoire naturelle restent à consolider, mais témoignent de l'atteinte d'un réseau fonctionnel intracérébral dont le métabolisme est modifié au cours et à distance de l'infection (74-82).

## **Prise en charge des patients atteints de COVID long**

Elle est nécessaire et demandée par des patients inquiets, désarçonnés par l'irruption de cette pathologie sur un terrain souvent vierge de tout antécédent. Elle a fait défaut au début avec parfois un déni de la part des soignants. Les patients l'ont dit directement et à travers leurs associations. Ils ont exprimé un besoin d'écoute, de considération et de suivi dans un contexte où la réponse du monde médical a pu au début être incomplète voire absente. Les différentes autorités de santé ont réagi et édicté certains principes qui peuvent varier selon les pays mais qui peuvent s'accorder autour des éléments suivants : - un premier niveau de prise en charge par le médecin généraliste, qui constitue le premier recours au sein des CPTS (communautés de professionnels territoriaux de santé) , - des cellules de coordination post-COVID territorialisées, à même d'informer et d'assurer le caractère pluridisciplinaire à développer au cas par cas selon la typologie de l'atteinte, - des centres de référence à même de prendre en charge les cas les plus complexes (83). Ces recommandations sont inégalement suivies à ce jour selon les territoires.

## Synthèse

Les formes aiguës d'expression neurologique, notamment les manifestations encéphalopathiques et les accidents vasculaires cérébraux, peuvent contribuer à la sévérité de l'infection dans sa phase précoce. L'interaction avec le système nerveux périphérique est moins affirmée. Leur prise en charge s'inscrit dans un mode classique.

Les formes prolongées avec, en premier lieu, une plainte cognitive très présente et l'intrication de symptômes dépressifs et anxieux, posent question à plusieurs niveaux.

Ainsi, au plan cognitif, on peut retenir :

- La discrétion voire l'absence de déficit neuropsychologique à l'échelle des populations étudiées ;
- 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.

Ce profil d'évaluation neuropsychologique est non spécifique, difficile à catégoriser et ne correspond pas à une pathologie neurologique classique.

L'absence de congruence avec la gravité initiale de la COVID-19, une pléiade de symptômes de tous appareils, des fluctuations majeures, une invalidité disproportionnée au regard de l'amplitude limitée des déficits objectifs, des examens complémentaires normaux (sauf l'imagerie fonctionnelle dans certaines séries), ainsi que l'absence de profil neuropsychologique déficitaire caractéristique, n'orientent pas vers l'existence de lésions spécifiques du système nerveux.

Toutefois, il nous faut rester attentifs pour plusieurs raisons :

- Le COVID long présente un profil clinique très différent par rapport aux autres syndromes post-infectieux ;
- Les séries publiées font apparaître une forte disparité d'exploration et de prise en charge ;
- Chaque série fait état de patients, en faible nombre, qui présentent des déficits dans un ou plusieurs champs cognitifs sans qu'il soit possible de connaître les antécédents ou le profil de ces patients ;
- La mise en évidence de manifestations cardiovasculaires impliquant le système nerveux autonome, au premier rang desquelles se tient le PoTS (*postural tachycardia syndrome*) ;
- Une incidence des crises comitiales, ou de comitialité à six mois, supérieure à celle observée après la grippe ;
- La constatation répétée d'anomalies microstructurales à l'IRM contrastant avec une IRM anatomique classique normale ;

- La présence d'un hypo-métabolisme ( $^{18}\text{F}$  FDG) dans les cortex orbito-frontaux, lobes temporaux, thalamus, tronc cérébral et cervelet qui sont des arguments en faveur d'une atteinte du système nerveux ;
- L'absence de marqueurs validés de l'inflammation du système nerveux central qui rend difficile toute étude longitudinale d'histoire naturelle ou d'intervention ;
- Le retard en matière de recherche dont le caractère est encore fragmentaire, peu transversal, peu réactif malgré un effort de coordination de la recherche publique

## Recommandations

Au nombre de quatre, elles concernent essentiellement le COVID long. L'Académie nationale de médecine recommande :

- 1- Devant la prééminence de la plainte cognitive, une systématisation du dépistage gradué et traçable d'un déficit cognitif de façon standardisée et homogène dans l'ensemble des centres avec un regard particulier sur les troubles attentionnels ;
- 2- Une évaluation systématique et la prise en charge précoce des troubles anxieux et dépressifs ;
- 3- La poursuite et l'accentuation de l'effort de recherche public dans ses avenues fondamentale, clinique, épidémiologique ainsi que dans le champ des sciences humaines et sociales en insistant sur la transversalité, l'interdisciplinarité indispensables à une approche d'ensemble cohérente tant sa connaissance reste limitée et parcellaire ;
- 4- La structuration de prise en charge des patients selon les principes suivants :
  - Formation et sensibilisation des soignants ;
  - Processus de prise en charge multidisciplinaire ;
  - Création d'un parcours de soins, protecteur, gradué, personnalisé, territorialisé, et d'une filière de soin ;
  - Identification de centres de référence.

## Références

- 1- Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021 May;8(5):416-427.
- 2- OMS : définition du COVID long, <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition#>
- 3- Veleri S. Neurotropism of SARS-CoV-2 and neurological diseases of the central nervous system in COVID-19 patients. *Exp Brain Res*. 2022 Jan;240(1):9-25.
- 4- Bauer L, Laksono BM, de Vrij FMS, Kushner SA, Harschnitz O, van Riel D. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. *Trends Neurosci*. 2022 May;45(5):358-368.
- 5- Pröbstel AK, Schirmer L. SARS-CoV-2-specific neuropathology: fact or fiction? *Trends Neurosci*. 2021 Dec;44(12):933-935.
- 6- Constant O, Barthelemy J, Bolloré K, Tuailon E, Gosselet F, Chable-Bessia C *et al*. SARS-CoV-2 Poorly Replicates in Cells of the Human Blood-Brain Barrier Without Associated Deleterious Effects. *Front Immunol*. 2021 Jul 27;12:697329.
- 7- Deffner F, Scharr M, Klingenstein S, Klingenstein M, Milazzo A, Scherer S *et al*. Histological Evidence for the Enteric Nervous System and the Choroid Plexus as Alternative Routes of Neuroinvasion by SARS-CoV2. *Front Neuroanat*. 2020 Oct 6;14:596439.
- 8- Savelieff MG, Feldman EL, Stino AM. Neurological sequela and disruption of neuron-glia homeostasis in SARS-CoV-2 infection. *Neurobiol Dis*. 2022 Jun 15;168:105715.
- 9- 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 Feb 8;76(3):e487-e490.
- 10- Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V *et al*. Neurological manifestations associated with COVID-19: a multicentric registry. *Clin Microbiol Infect* 2021 ; 27 : 458-66.
- 11- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A *et al*. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology* 2020 ; 19 : 767–83
- 12- Rifino N, Censori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G *et al*. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol* 2020 ; 7 : 1–8.
- 13- Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P *et al*. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized COVID-19 Patients in New York City. *Neurology* 2021 ; 96 : e575-e586.
- 14- Eskandar EN, Altschul DJ, Ramos R de la G, Cezayirli P, Unda SR, Benton J *et al*. Neurologic Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID-19. *Neurology* 2021 ; 96 : e1527–38.
- 15- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J *et al*. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020 ; 95 : e1060-e107
- 16- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q *et al*. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020 ; 77 : 683-90.
- 17- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C *et al*. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 2268-70
- 18- Espíndola OM, Gomes YCP, Brandão CO, Torres RC, Siqueira M, Soares CN *et al*. Inflammatory Cytokine Patterns Associated with Neurological Diseases in Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol* 2021 ; 89 : 1041

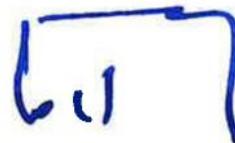
- 19- Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, Wischnewski S, Fuchs V, Hench J *et al.* Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol* 2020 ; 140 : 583–6
- 20- Hernández-Fernández F, Valencia HS, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C *et al.* Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain* 2020 ; 143 : 3089-3103.
- 21- Vespignani H, Colas D, Lavin BS, Soufflet C, Maillard L, Pourcher V *et al.* Report of EEG Finding on Critically Ill Patients with COVID -19. *Ann Neurol* 2020 ; 88 : 626-30.
- 22- Lersy F, Willaume T, Brisset J-C, Collange O, Helms J, Schneider F *et al.* Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19: etiologic hypotheses. *J Neurol* 2020 ; 21 : 1–9.
- 23- Brun G, Hak J-F, Coze S, Kaphan E, Carvelli J, Girard N *et al.* COVID-19—White matter and globus pallidum lesions: Demyelination or small-vessel vasculitis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020 ; 7 : e777.
- 24- Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL *et al.* Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry* 2020 ; 7 : 875–82.
- 25- Qureshi Adnan I, Baskett William I, Huang Wei Shyu D, Myers D, Raju M *et al.* Acute Ischemic Stroke and COVID-19. *Stroke* 2021 ; 52 : 905–12.
- 26- Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K *et al.* SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 2020 ; 51 : 2002-11
- 27- Lapergue B, Lyoubi A, Meseguer E, Avram I, Denier C, Venditti L *et al.* Large vessel stroke in six patients following SARS-CoV-2 infection: a retrospective case study series of acute thrombotic complications on stable underlying atherosclerotic disease. *Eur J Neurol* 2020 ; 27: 2308–11.
- 28- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020 ; 26 : 1017–32
- 29- Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E *et al.* Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020 Jul 2;77(11):1–7.
- 30- Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA *et al.* COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain.* 2021 Mar 3;144(2):357-360.
- 31- Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oetinger Giacomani A. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults. *Systematic review. Neurologia (Engl Ed).* 2020 Nov-Dec;35(9):646-654.
- 32- Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, Narayanaswami P. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020 Oct;62(4):485-491.
- 33- Shao SC, Wang CH, Chang KC, Hung MJ, Chen HY, Liao SC. Guillain-Barré Syndrome Associated with COVID-19 Vaccination. *Emerg Infect Dis.* 2021 Dec;27(12):3175-3178.
- 34- Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, McCullough LD, Rubinos CA *et al.* Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Feb 14;21(3):9
- 35- Taga A, Lauria G. COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. *J Peripher Nerv Syst.* 2022 Mar;27(1):4-30.
- 36- 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.

- 37- Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022 Nov;226(9):1593-1607.
- 38- 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 Sep;6(9):e005427.
- 39- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Mar;21(3):133-146.
- 40- 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 Mar;80(3):240-247.
- 41- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021 Oct;53(10):737-754.
- 42- Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C *et al.* Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):1473-1487.
- 43- Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A *et al.* Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2021 Apr 18;13(4):700.
- 44- Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022 Mar 11;375(6585):1122-1127.
- 45- Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, *et al.* Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol.* 2023 Jan;108(1):12-27.
- 46- Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* 2022 May;28(5):911-923.
- 47- Blackburn KM, Wang C. Post-infectious neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 Aug 30;13:1756286420952901.
- 48- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):601-615.
- 49- 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 Oct 1;4(10):e2130645
- 50- 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 May 1;79(5):509-517.
- 51- 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 Multi-Center Cross Sectional Study. *J Clin Med.* 2022 Feb 9;11(4):898.
- 52- 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 Sep;6(9):e005427.
- 53- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Mar;21(3):133-146.
- 54- Søråas, A., Bø, R., Kalleberg, K. T., Støer, N. C., Ellingjord-Dale, M., Landrø, N. I. (2021). Self-reported memory problems 8 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open*, 4(7), e2118718.
- 55- 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 Nov 23;2(2):fcaa205.
- 56- 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 May;18(5):1047-1066.
- 57- 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 Mar;12(3):e2508.

- 58- 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 Jun 10;17(6):e0267392.
- 59- 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 May;36(4):806-828.
- 60- 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 May;8(5):1073-1085.
- 61- Daly M, Robinson E. Depression and anxiety during COVID-19. *Lancet.* 2022 Feb 5;399(10324):518.
- 62- Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O *et al.* The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2021 Feb;1486(1):90-111.
- 63- Li Y, Scherer N, Felix L, Kuper H. Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress disorder in health care workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Mar 10;16(3):e0246454.
- 64- Pérez-Cano HJ, Moreno-Murguía MB, Morales-López O, Crow-Buchanan O, English JA, Lozano-Alcázar J *et al.* Anxiety, depression, and stress in response to the coronavirus disease-19 pandemic. *Cir Cir.* 2020;88(5):562-568. English.
- 65- 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 Aug 25;jnnp-2021-327899.
- 66- Willis C, Chalder T. Concern for Covid-19 cough, fever and impact on mental health. What about risk of Somatic Symptom Disorder? *J Ment Health.* 2021 Oct;30(5):551-555.
- 67- Horn M, Wathélet M, Amad A, Martignène N, Lathiere T, Khelfaoui K *et al.* Persistent physical symptoms after COVID-19 infection and the risk of Somatic Symptom Disorder. *J Psychosom Res.* 2023 Mar;166:111172.
- 68- Bottemanne H, Delaigue F, Lemogne C. SARS-CoV-2 Psychiatric Sequelae: An Urgent Need of Prevention. *Front Psychiatry.* 2021 Sep 9;12:738696.
- 69- 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 Sep;269(9):4611-4612
- 70- 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 Apr;63(3):715-721.
- 71- 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 Jun;31(3):385-394.
- 72- 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 Jan 24.
- 73- 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 Feb 21;100(8):e790-e799.
- 74- 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 Apr;604(7907):697-707.

- 75- Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, Jia T, Zhao Y *et al.* Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EclinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100484.
- 76- 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 Jul;269(7):3400-3412.
- 77- Moonis G, Filippi CG, Kirsch CFE, Mohan S, Stein EG, Hirsch JA, Mahajan AI. The Spectrum of Neuroimaging Findings on CT and MRI in Adults With COVID-19. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Oct;217(4):959-974.
- 78- 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;48:2823–2833.
- 79- 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;269:44–46.
- 80- 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 Jul;63(7):971-980.
- 81- Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, Chiola S, Gelardi F, Chiti A. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Sep;48(10):3187-3197.
- 82- Dressing A, Bormann T, Blazhenets G *et al.* Neuropsychological profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive long COVID-syndrome. *J Nucl Med*. October 14, 2021 [Epub ahead of print].
- 83- HAS : Symptômes prolongés suite à 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](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge)

**Pour copie certifiée conforme**



**Professeur Christian BOITARD**  
**Secrétaire perpétuel**