

# COVID long : Sars-Cov2 et atteinte neurologique

JACQUES HUGON

Centre de Neurologie Cognitive, Université Paris Cité, Hôpital Lariboisière, APHP, 75010 Paris, Inserm 1144 et Clinique de la Mémoire, Paris

## Introduction

Depuis la fin 2019, le COVID a touché plus de 650 millions de personnes dans le monde et a entraîné le décès de plus de 6 millions de patients. Le Sars-Cov-2, responsable du COVID, atteint principalement les voies aériennes supérieures et les poumons conduisant à une possible insuffisance respiratoire mais peut aussi infecter de nombreux autres organes dont le cerveau. Dans sa forme aiguë, le COVID peut être responsable d'accidents vasculaires ischémiques, d'hématomes cérébraux ou d'encéphalites (1). Le COVID peut entraîner aussi des symptômes chroniques appelé COVID long chez des patients ayant été hospitalisés mais également chez des patients ayant eu une forme légère de l'infection. Le COVID long est défini par la persistance ou l'apparition des symptômes 4 semaines après les premiers signes de l'infection aiguë. De nombreux organes peuvent être touchés au cours du COVID long incluant les poumons, le cœur, le cerveau, les reins ou le tube digestif. Parmi les signes cliniques les plus fréquents, on retrouve la dyspnée, la fatigue, les troubles cognitifs (*brain fog* des auteurs anglo-saxons).

## Sars-COV-2 et cerveau

Le Sars-Cov-2 est capable de se localiser dans le cerveau et une étude anatomopathologique a montré récemment que sur 11 cerveaux autopsiés, tous présentaient différents variants du virus, notamment dans les neurones du thalamus, du cervelet, des noyaux gris centraux et la moelle épinière cervicale, et ces variants étaient encore présents 230 jours après le début des signes cliniques dans un cas (2). Dans de nombreuses régions du cerveau, le SARS-Cov-2 pourrait provoquer une neuroinflammation diffuse, une atteinte directe et diffuse des neurones et de la microglie, une libération de

cytokines, ou des troubles vasculaires expliquant la persistance ou l'apparition secondaire de troubles neurologiques comme les perturbations cognitives ou les vertiges (3).

## Signes cliniques

Une étude en Israël portant sur plus de 1 900 000 cas a montré que les signes cliniques les plus fréquents au décours immédiat et à long terme après une infection par le Sars-Cov-2 (variants sauvage, alpha et delta), étaient l'anosmie et l'agueusie, les troubles cognitifs, la dyspnée, la fatigue et les palpitations (4). L'âge médian chez les patients COVID était de 25 ans (12 à 43 ans) avec 50,6 % de femmes et 49,4 % d'hommes.

Les anomalies cognitives sont surtout marquées par des troubles mnésiques et exécutifs attentionnels. Une méta-analyse récente des troubles persistant au minimum 12 semaines après les premiers signes, a montré que la fatigue était retrouvée chez 32 % des patients et les troubles cognitifs dans 22% des cas (5). Cela montre la sensibilité importante des cellules du cerveau à l'action délétère du Sars-Cov2, expliquant le grand nombre des séquelles cliniques à long terme au cours du COVID. Si près d'un quart des patients COVID ont des troubles cognitifs au minimum 12 semaines après l'infection aiguë, cela peut correspondre à des milliers de patients en France où sont répertoriés près de 40 millions de tests COVID positifs (mais il faut noter qu'un patient peut être infecté plusieurs fois).

## Explorations cérébrales complémentaires

Au niveau des examens complémentaires, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale morphologique est assez souvent normale en pratique clinique courante.

Par contre des anomalies sont observées sur les IRM cérébrales utilisant des méthodes d'investigation plus élaborées comme la volumétrie quantitative. Une étude récente portant sur 401 patients COVID et 384 contrôles a montré sur deux IRM faites avant et après COVID, une diminution de l'épaisseur de la substance grise du cortex orbitofrontal et du gyrus parahippocampique, une augmentation lésionnelle des régions connectées au cortex olfactif primaire et une réduction globale du volume cérébral chez les patients COVID (6). Une étude IRM très récente, utilisant aussi la mesure volumétrique des régions cérébrales, a confirmé la réduction significative de la substance grise corticale chez tous les 24 patients COVID long explorés pouvant être liée à une neurodégénérescence (7). La perte de substance grise corticale peut entraîner des anomalies de la mémoire, du langage, de la concentration, de la perception et des émotions (7).

Les études en PET scan au Fluoro-Déoxy-Glucose (FDG) ont aussi montré des anomalies diffuses nettes corticales et sous corticales, incluant des zones hypométaboliques des bulbes olfactifs, du cortex cingulaire, du précunéus et du tronc cérébral (8, 9, 10) (Figure 1). Les analyses biochimiques des biomarqueurs diagnostiques du liquide cébrospinal chez des patients COVID ont mis en évidence une rupture de la barrière hémato-encéphalique, des réactions inflammatoires avec augmentation des concentrations de cytokines (Il-1 $\beta$ , Il-2,

Il-6, Il-8 et TNF- $\alpha$ ) et des taux élevés de neurofilaments, de protéine tau et de GFAP témoignant d'une neurodégénérescence associée à la neuroinflammation (11). Certaines de ses anomalies sont aussi retrouvées dans la maladie d'Alzheimer. Une étude récente a aussi montré que les neurofilaments plasmatiques étaient augmentés chez les patients COVID sans troubles neurologiques graves témoignant d'une atteinte axonale liée à une neuroinflammation persistante dans le cerveau d'après les auteurs (12).

### Prise en charge des patients

Le traitement des COVID longs cognitifs portent surtout sur la remédiation cognitive avec stimulation mnésique et exécutive attentionnelle. Il est parfois difficile de différencier sur le plan clinique les complications neurologiques de type « troubles cognitifs » des complications psychiatriques de nature anxieuse ou dépressive en sachant que les deux types de complications peuvent être associés. Il est utile de s'aider des examens complémentaires dans ces cas et de proposer une prise en charge globale. De nombreux patients ont des retentissements sur les activités de la vie quotidienne qui les empêchent souvent de reprendre le travail de façon comparable à ce qu'ils faisaient avant le COVID.

### Evolution clinique

L'évolution des troubles neurologiques à court terme est très variable d'un patient à l'autre. La cause neuropathologique exacte de ces troubles est inconnue chez un patient donné. Une question majeure est de savoir si le virus persiste dans le cerveau des patients COVID long et est responsable des troubles neurologiques ou bien si les symptômes sont liés à des lésions séquellaires neuroinflammatoires ou vasculaires alors que le virus a été éliminé du cerveau des patients.

Une autre question importante est de savoir comment vont évoluer les lésions induites par le virus ou consécutives aux processus inflammatoires, immunitaires ou vasculaires cérébraux. Par exemple, une étude récente a observé que le Sars-COV-2 pouvait activer la kinase cellulaire pro-apoptotique PKR (13) qui s'accumule aussi dans le cerveau des patients Alzheimer (14) et pourrait contribuer à l'accumulation de peptide amyloïde et de la phosphorylation de la protéine tau. La présence du Sars-Cov-2 dans le cerveau ou de ses conséquences lésionnelles pourraient révéler aussi sur le plan clinique des lésions neurodégénératives préexistantes non symptomatiques, conduisant les cliniciens à poser le

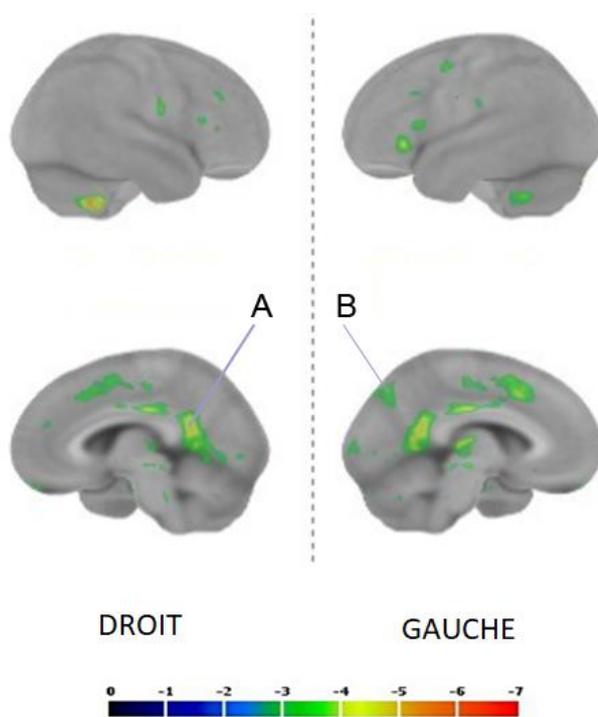


Figure 1 : FDG PET scan chez un patient souffrant de COVID long neurologique : le résultat montre des hypométabolismes corticaux (zones vertes et jaunes) notamment au niveau du cortex cingulaire postérieur (A) et du précunéus (B). Les résultats sont exprimés en Z-scores par rapport à un groupe contrôle

diagnostic de maladie d'Alzheimer ou de maladie de Parkinson par exemple.

## Conclusion

En conclusion les troubles neurologiques incluant les anomalies cognitives liés au COVID long ont des causes lésionnelles mal connues actuellement et une évolution clinique difficile à prévoir. La neuroinflammation, les atteintes endothéliales et vasculaires, la perte neuronale et des troubles de l'immunité pourraient avoir des rôles combinés dans l'étiologie des lésions responsables des signes neurologiques. Il est très important de suivre ces patients pour apprécier au mieux la récupération neurologique à court terme. L'évolution clinique à long terme des séquelles cérébrales devra être surveillée aussi chez ces patients COVID long afin de savoir si des anomalies neurologiques de type neurodégénératif surviennent sur une période très longue.

[jacques.hugon@aphp.fr](mailto:jacques.hugon@aphp.fr)

## Références

- (1) Solomon T. (2021) Nature Rev Neurol 17, 65-66
- (2) Stein SR. et al. (2022) Nature 612, 758-763
- (3) Davis HE. et al. (2023) Nature Rev Microbiol doi: 10.1038/s41579-022-00846
- (4) Mizrahi B. et al. (2023), B M J 380:e072529. doi: 10.1136/bmj-2022-072529.
- (5) Ceban F. et al, (2022) Brain Behav Immun, 101, 93-135
- (6) Douaud G. et al. (2022) Nature, 604, 697-707
- (7) Rothstein T., (2023) BMC Neurology, 23:22, 1-11
- (8) Guedj E. et al. (2021) Eur J Nucl Med Mol Imaging, 48, 2823-2833
- (9) Hugon J. et al. (2022), J Neurol, 269, 44-46
- (10) Domingues RB. et al. (2022) Arq. Neuropsiquiatria 80, 296-305
- (11) Verde F. et al. (2022) J Neurol, 269, 5691-5701
- (12) Li Y. et al. (2021) PNAS, 118, 1-11
- (13) Hugon J. et al. (2017) Alzheimers Res Ther 9(1):83. doi: 10.1186/s13195-017-0308-0
- (14) Ziff OJ. Et al. (2022) J. Neurochem, 161,146-157

\*\*\*\*

*Les conséquences possibles à long terme de l'infection cérébrale par le Sars-Cov-2 sont présentées dans l'article suivant : Hugon J, European J. Neurol Fev. 2023 <https://doi.org/10.1111/ene.15751>*