



Sandra Suarez

Dr. en Neurosciences et Psychologue-Neuropsychologue ;
Co-inventrice du test MindPulse ; Directrice de recherches à It's Brain.
sandra.suarez@mindpulse.net



Charlotte Mennetrey

Dr. en Psychologie et Psychologue-NeuroPsychologue ; Chargée de recherche et responsable des formations chez MindPulse ; Activité libérale en neuropsychologie.
charlotte.mennetrey@mindpulse.net

La plainte cognitive persistante dans le contexte de la COVID (COVID-long) : Etat des lieux de la littérature et pistes d'exploration clinique

De nombreuses complications neurologiques et psychiatriques de la COVID-19 ont été rapportées (Romagnolo et al., 2020 ; Taquet et al., 2021 ; Xu et al., 2020). Elles sont généralement associées à des dysfonctions cognitives. Mirfazeli et al. (2020) ont recherché spécifiquement l'ensemble des manifestations neuropsychiatriques symptomatiques secondaires à la COVID-19 dans une cohorte de 201 patients. Cent cinquante et un d'entre eux avaient au moins un symptôme neuropsychiatrique. L'étude rétrospective de Taquet et al. (2021) a comparé une cohorte de 236 279 patients diagnostiqués positifs au COVID-19 à deux cohortes de contrôle de patients ayant présenté une atteinte respiratoire. Elle montre l'augmentation des risques de troubles psychiatriques et neurologiques à 6 mois dans la cohorte COVID-19. Les auteurs suggèrent que ces séquelles perdureraient bien au-delà des 6 mois de l'étude et ne se limiteraient pas aux patients ayant été hospitalisés (Taquet et al., 2021).

Les complications cognitives post-COVID-19 ont été de plus en plus analysées. En fonction des études, entre 15% et 80% des patients ayant eu une COVID-19, présentaient des altérations cognitives générales (Daroische et al., 2021). Elles concernent en particulier la mémoire, qu'elle soit

à court ou à long terme, le langage et les fonctions attentionnelles et exécutives et (Daroisches et al., 2021 ; Crivelli et al., 2021 ; Ferruci et al., 2021).

Ces altérations cognitives se retrouveraient plusieurs mois après leur sortie de l'hôpital chez les patients ayant été hospitalisés suite à la COVID-19, (Ferruci et al., 2021); Gouraud et al., 2021 ; Jaywant et al., 2021) ainsi que chez des patients ayant eu une forme légère à modérée n'ayant pas nécessité d'hospitalisation (Hellmuth et al., 2021). Les auteurs alertent sur la nécessité d'outils précis, les tests classiquement utilisés pour les dépistages des anomalies des fonctions exécutives, attentionnelles, mnésiques et langagières (MMSE, Fluences verbales, MOCA, etc.) n'étant souvent pas suffisamment sensibles pour mettre en évidence des difficultés ayant pourtant un retentissement important dans la vie quotidienne des patients (Hellmuth et al., 2021; Gouraud et al., 2021).

En phase post-aigue, entre 2 et 3 semaines après l'infection au COVID-19, Zhou et al. (2020) ont mis en évidence une altération de l'attention soutenue via l'évaluation de 29 patients de 30 à 64 ans, appariés à un groupe de contrôle. Les auteurs ont observé la réduction du nombre de bonnes réponses, l'augmentation du nombre d'erreurs et des variations des temps de réponses à différents tests d'attention soutenue et sélective. L'augmentation du Temps de Réaction (TR) serait par ailleurs directement liée à l'importance de la réaction inflammatoire (mesurée par la concentration sanguine de protéine C-réactive) (Zhou et al., 2020), qui est également décrite dans de nombreuses autres affections (poliomyélite, grippe et autres infections, dans le syndrome de fatigue chronique, etc.). Cette altération de la vitesse de traitement et du TR sans amélioration rapide est observée dans de nombreuses études. Ainsi, Ferrucci et al. (2021) mettent en évidence un ralentissement chez 26,3% des patients 5 mois après une hospitalisation à la suite d'une atteinte modérée de la COVID-19. Ce pourcentage passe à 40% pour les patients ayant eu une forme grave ayant entraîné une hospitalisation prolongée (Jaywant et al., 2021). Même avant une potentielle infection, un TR ralenti constituerait un facteur accru d'augmentation des risques de mortalité des suites de la COVID-19, y compris après contrôle des facteurs confondants (niveau socio-culturel, données démographiques, activité physique, etc. (Batty et al., 2021). La mesure précise des TR apparait donc centrale, tant pour la prévention des populations les plus à risque de formes graves de COVID-19, qu'afin de caractériser de manière plus précise les patients ayant contracté la COVID-19. La prise en compte des facteurs psychomoteurs, exécutifs et sensoriels est aussi capitale pour comprendre l'origine de ces ralentissements et orienter de manière efficace les patients. Rares sont pourtant les tests cliniques qui cherchent à analyser en profondeur le mécanisme du ralentissement d'un patient. Il faut chercher dans les innovations scientifiques pour avoir les outils adéquats. Le nouveau test MindPulse permet, par exemple, une telle décomposition des TR autorisant notamment l'analyse de la part attribuée au fonctionnement perceptivo-moteur et celle attribuée à la part plus exécutive et attentionnelle (Suarez et al. 2021).

Plus largement, des difficultés exécutives et attentionnelles seraient trouvées chez 36% des patients (Helms et al., 2020 ; Ardila & Lahira, 2020 ; Ferruci et al., 2021 ; Daroische et al., 2021 ; Criverlli et al., 2021 ; Jaywant et al., 2021), y compris après guérison apparente de la COVID-19 (Almeria et al., 2020 ; Song et al., 2020 ; Woo et al., 2020), en plus d'altérations mnésiques. En effet, l'hippocampe, structure sous-corticale cruciale dans le fonctionnement mnésique semble être vulnérable au COVID-19 (Ritchie et al., 2020). Pour Jaywant et al. (2021), les troubles mnésiques atteindraient 55% des patients guéris, tandis que les troubles exécutifs, portant en particulier sur l'attention et la flexibilité toucheraient respectivement 46% et 47% de ces patients. Chez les patients ayant présenté des formes légères du COVID, des difficultés seraient également trouvées dans les domaines des

fonctions exécutives et de la mémoire de travail, mais nécessiteraient des outils suffisamment détaillés pour les mettre en évidence (Hellmuth et al., 2021).

A plus long terme, une méta-analyse récente corrèle les manifestations cliniques actuelles avec d'éventuelles conséquences neurologiques futures (Mahalakshmi et al. 2020), alertant ainsi le corps médical sur les conséquences potentielles du COVID-19. Miners et al. (2020) rappellent notamment le lien entre les affections neurologiques observées dans la COVID-19, les accidents vasculaires ischémiques et hémorragiques et les conséquences cognitives qu'ils peuvent entraîner, notamment du fait de la vulnérabilité des réseaux de substance blanche. Ceux-ci apparaissent en effet jouer un rôle crucial dans le fonctionnement cognitif et, notamment, dans la vitesse de traitement de l'information (Miners et al., 2020).

L'impact des atteintes neuro-virales sur la vitesse de traitement de l'information via un trouble sous cortico-frontal était déjà connu (Stankoff et al., 2001). En effet, le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information est l'un des symptômes caractéristiques des profils sous-cortico-frontaux qui sont les plus fréquemment associés aux atteintes neuro-virales telles que la COVID-19 ou le neuro-VIH (Hellmuth et al., 2021). Qu'il soit lié au tropisme cérébral du virus, à la réponse inflammatoire locale qu'il suscite ou à un mélange des deux, le ralentissement idéo-moteur est un symptôme très fréquent et précoce au cours de ces atteintes sous-cortico-frontales. Par son impact sur le traitement de l'information, il joue un rôle prééminent dans les difficultés rencontrées par les patients dans leur vie quotidienne. Il est lié à l'atteinte neuropathologique et constitue donc un excellent marqueur des déficits sous-corticaux (Suarez et al., 2000). C'est également l'un des symptômes les plus sensibles aux ajustements thérapeutiques.

Les effets cognitifs du COVID doivent également être appréhendés dans le contexte plus général du dysfonctionnement psychologique et émotionnel (dépression, anxiété, troubles du sommeil, état de stress post-traumatique, etc.).

Les conséquences de la crise sanitaire peuvent être observés même chez les personnes n'ayant pas été directement touchés par la COVID-19. En ce sens, Kocevskaja et al. (2020) alertent sur les effets de cette crise sur la qualité du sommeil. Ils ont mis en évidence un effet croisé entre la qualité du sommeil pré- et post-COVID-19 lié au confinement, son évolution étant fonction de sa qualité avant la maladie (amélioration chez les mauvais dormeurs contrastant avec une aggravation chez les bons dormeurs). Plus particulièrement, les affects négatifs et l'inquiétude seraient les meilleurs prédicteurs de la dégradation de la qualité du sommeil (Kocevskaja et al., 2020 ; Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020). La prise en compte du sommeil dans l'évaluation des conséquences de la COVID-19 apparaît également cruciale du fait du lien entre le sommeil, les affections psychiatriques et l'augmentation du risque d'apparition de nouvelles pathologies (Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020). Moreno et al. (2020), ainsi que Nogueira et al. (2021), complètent cette idée en rappelant que la crise sanitaire liée au COVID-19 est à l'origine d'une augmentation des symptômes anxiodépressifs, notamment du fait de l'augmentation des facteurs de stress psychosociaux. Ces effets s'objectiveraient par la réduction du métabolisme cérébral en lien avec les périodes de confinement (Guedj et al. 2021).

Ces facteurs psychosociaux sont tout aussi importants pour comprendre le fonctionnement et les dysfonctionnements cognitifs observés après une infection à la COVID-19. L'augmentation des symptômes anxiodépressifs, notamment à l'échelle HADS, est fortement corrélée aux plaintes cognitives des patients (Gouraud et al., 2021). Dans ce contexte, il devient important de préciser la part des symptômes anxiodépressifs dans le ralentissement des patients. Un seul test à notre

connaissance permet d'observer les parts de ralentissement liées soit aux fonctions perceptivo-motrices, soit au ralentissement exécutif, soit à la Réaction de la personne. Ce nouvel indice du fonctionnement cérébral la « Réaction à la difficulté », corrélé à l'anxiété-dépression, a été mis en évidence dans le test MindPulse (Suarez et al. 2021) ce qui représente une innovation scientifique importante, brevetée conjointement par le CNRS, l'Université Paris-Saclay et It's Brain (Suarez et al. 2019).

Dans le contexte de la Covid, le bilan doit donc s'attacher à rechercher à la fois un éventuel impact émotionnel, celui d'éventuelles comorbidités, et les éléments cognitifs habituellement rencontrés dans les atteintes sous-cortico-frontales. Vu les hypothèses concernant le tronc cérébral et le système limbique, l'anamnèse devrait aussi rechercher une éventuelle modification de la vigilance et des variations de l'humeur. Guedj et al., (2021) parlent d'hypométabolisme affectant le bulbe olfactif, les régions limbiques, le tronc cérébral et le cervelet, ce qui devrait alerter les cliniciens sur de potentielles atteintes de la vigilance et du sommeil mêlées aux difficultés émotionnelles. L'examen clinique doit donc rechercher les comorbidités possibles dans le ralentissement global en mesurant le temps de réaction simple et complexe, les problèmes de mémoire antérograde et plus précisément de rappel, l'affaïssement exécutif et l'anxiété-dépression. Si vous voulez en savoir plus sur le bilan neuropsychologique dans le cadre de la COVID-19, consulter notre page : <https://www.mindpulse.net/recherche-2/covid-19/>

NB : Dans les formes respiratoires graves ayant nécessité une prise en charge critique prolongée, les troubles neurocognitifs sont plus directement la conséquence de l'hypoxie et/ou des médicaments utilisés et sont difficiles à différencier de ceux qui sont liés directement au virus.

www.mindpulse.net

Bibliographie :

Ardila, A., & Lahiri, D., (2020). Executive dysfunction in COVID-19 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14, 1377-1378.

Batty GD, Deary IJ, Gale CR. Pre-pandemic cognitive function and COVID-19 mortality: prospective cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2021 May;36(5):559-564. doi: 10.1007/s10654-021-00743-7. Epub 2021 Apr 24.

Crivelli L, Calandri I, Corvalán N, Carello MA, Keller G, Martínez C, Arruabarrena M, Allegri R. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021 Nov 19;S0004-282X2021005023203. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0320.

Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breitve MH, Chwyszczuk LJ. Cognitive Impairment After COVID-19-A Review on Objective Test Data. *Front Neurol*. 2021 Jul 29;12:699582. doi: 10.3389/fneur.2021.699582.

Ferrucci R, Dini M, Groppo E, Rosci C, Reitano MR, Bai F, Poletti B, Brugnera A, Silani V, D'Arminio Monforte A, Priori A. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sci*. 2021 Feb 13;11(2):235. doi: 10.3390/brainsci11020235.

Gouraud C, Botteman H, Lahlou-Laforêt K, Blanchard A, Günther S, Batti SE, Auclin E, Limosin F, Hulot JS, Lebeaux D, Lemogne C. Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry*. 2021 Sep 3;12:725861.

Guedj E, Million M, Dudouet P, Tissot-Dupont H, Bregeon F, Cammilleri S, Raoult D. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Feb;48(2):592-595. doi: 10.1007/s00259-020-04973-x.

Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML, Greenhouse B, Martin JN, Chow FC, Deeks SG, Greene M, Miller BL, Annan W, Henrich TJ, Peluso MJ. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):191-195. doi: 10.1007/s13365-021-00954-4.

Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F (2020) Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 382(23):2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.

Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Dec;46(13):2235-2240. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8.

Kocevska, D., Blanken, T. F., Van Someren, E.J.W., & Rosler, L. (2020). Sleep quality during the COVID-19 pandemic: not one size fits all. *Sleep Medicine*, 76, 86-88.

Kossigan Kokou-Kpolou, C., Megalakaki, O., Laimou, D., & Kousouri, M. (2020). Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: prevalence, severity and associated risk factors in french population. *Psychiatry Research*, 290, 113128.

Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, Bhat A, Paneyala S, Patteswari D, Sakharkar MK, Hamdan H, Ojcius DM, Bolla SR, Essa MM, Chidambaram SB, Qoronfleh MW (2020) Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immun Inflamm Dis*:iid3.387. <https://doi.org/10.1002/iid3.387>.

Miners, S., Kehoe, P.G., & Love, S. (2020). Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12:170.

Mirfazeli, F.S., Sarabi-Jamab, A., Jahanbakshi, A., Kordi, A., Javadnia, P., Vahid Sharia, S., Aloosh, O., Almazi-Dooghaee, M., & Reza Faiz, S.H. (2020). Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 can be clustered in three distinct symptom categories. *Nature Research*, 10:20-957

Moreno, C. et al., (2020). How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7, 813-824.

Nogueira J, Gerardo B, Silva AR, Pinto P, Barbosa R, Soares S, Baptista B, Paquete C, Cabral-Pinto M, Vilar MM, Simões MR, Freitas S. Effects of restraining measures due to COVID-19: Pre- and post-lockdown cognitive status and mental health. *Curr Psychol*. 2021 Apr 21:1-10. doi: 10.1007/s12144-021-01747-y.

Ritchie K, Chan D, Watermeyer T (2020) The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun* 2(2):fcaa069. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>

Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, Lu P, Weizman OE, Liu F, Dai Y, Szigeti-Buck K, Yasumoto Y, Wang G, Castaldi C, Heltke J, Ng E, Wheeler J, Alfajaro MM, Levvasseur E, Fontes B, Ravindra NG, Van Dijk D, ManeS, Gunel M, Ring A, Jaffar Kazmi SA, Zhang K, Wilen CB, Horvath TL, Plu I, Haik S, Thomas JL, Louvi A, Farhadian SF, Huttner A, Seilhean D, Renier N, Bilguvar K, Iwasaki A. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *bioRxiv* 2020 Sep 8:2020.06.25.169946. doi: 10.1101/2020.06.25.169946.

Stankoff B, Tourbah A, Suarez S, Turell E, Stievenart JL, Payan C, Coutellier A, Herson S, Baril L, Bricaire F, Calvez V, Cabanis EA, Lacomblez L, Lubetzki C. Clinical and spectroscopic improvement in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):112-5. doi: 10.1212/wnl.56.1.112. PMID: 11148248.

Suarez SV, Stankoff B, Conquy L, Rosenblum O, Seilhean D, Arvanitakis Z, Lazarini F, Bricaire F, Lubetzki C, Hauw JJ, Dubois B (2000) Similar subcortical pattern of cognitive impairment in AIDS patients with and without dementia. *Eur J Neurol* 7(2):151–158 .

Suarez S, Eynard B, Granon S. A Dissociation of Attention, Executive Function and Reaction to Difficulty: Development of the MindPulse Test, a Novel Digital Neuropsychological Test for Precise Quantification of Perceptual-Motor Decision-Making Processes. *Front Neurosci*. 2021 Jul 19;15:650219. doi: 10.3389/fnins.2021.650219.

Suarez, S., Eynard, B., Granon, S., et al. (2019). Method and System for Testing Cognition by Processing a Subject's Response to Stimuli. International PCT Application PCT/FR2020/051299.

Taquet, M., Geddes, J.R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P.J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)

Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, Schmiedel S, Addo MM, Gerloff C, Heesen C, Schulze Zur Wiesch J, Frieze MA. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2):fcaa205. doi: 10.1093/braincomms/fcaa205. PMID: 33376990; PMCID: PMC7717144.

Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., et al., 2020. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban* 1/4 J. Zhejiang. Univ. Med. Sci. 49, 147–157.

Zhou, H., Lu, S., Chen, J., Wei, N., Wang, D., Luy, H., Shi, c., & Hu, S. (2020). The landscape of cognitive function in recovered CODIV-19 patients. *Journal of Psychiatric Reasearch*, 129, 98-102.

Nous remercions le Pr. Jean-Jacques Hauw pour sa relecture du texte.