

Conséquences neuropsychologiques de la COVID-19 : une brève synthèse narrative de la littérature

Neuropsychological consequences of COVID-19: a short narrative synthesis of the literature

Hichem Slama^{1,2}, PhD, Carmen Cabello Fernandez^{3,4}, MPsyCh, Martin Colleu¹, MPsyCh, Patrick Fery^{1,2}, PhD, Fabienne Collette^{4,5}, PhD & Sylvie Willems^{3,4}, PhD.

1. Service de Neuropsychologie et Logopédie, Hôpital Universitaire de Bruxelles (HUB) – Hôpital Érasme, Université libre de Bruxelles (ULB), Belgique
2. Unité de Recherches en Neuropsychologie et Neuroimagerie Fonctionnelle (UR2NF), Centre de Recherche Cognition et Neurosciences (CRCN), Université libre de Bruxelles (ULB), Belgique
3. Clinique Psychologique et Logopédique Universitaire (CPLU), Université de Liège (ULiège), Belgique
4. Unité de recherche PsyNCog, Université de Liège (ULiège), Belgique
5. GIGA-CRC In Vivo Imaging, Université de Liège (ULiège), Belgique

Correspondance :

Hichem Slama, Service de Neuropsychologie et Logopédie, Hôpital Érasme, 808 Route de Lennik, 1070, Anderlecht, Belgique.

hichem.slama@erasme.ulb.ac.be +32 2 555 52 84

Cet article est publié sous la référence : Slama H., Cabello Fernandez C., Colleu M., Fery P., Collette F., Willems S. (2022). Conséquences neuropsychologiques de la COVID-19 : une brève synthèse narrative de la littérature. *Revue Médicale de Bruxelles*, 43(4), 376-381

Résumé

Introduction : Des symptômes neurologiques et neuropsychologiques ont été documentés comme conséquences de la COVID-19. Les déficits cognitifs peuvent avoir un impact majeur sur la qualité de vie, la reprise professionnelle et l'adhérence au traitement.

Méthode : Des revues systématiques de la littérature ont été identifiées sur des critères de récence, de pertinence et de nombre de citations afin de proposer une brève synthèse narrative et critique.

Résultats : Les études présentent des limites importantes au niveau de la qualité, de l'hétérogénéité, de la sensibilité des outils, de la prise en compte des comorbidités ou des difficultés cognitives prémorbidies. Malgré ces limites, la littérature s'accorde sur la présence d'alterations neuropsychologiques fréquentes chez les patients hospitalisés pour des formes modérées à sévères. Un patient sur deux ayant présenté des troubles neurologiques en phase aiguë présente encore des difficultés cognitives trois mois après les premiers symptômes. Les études sur le COVID long indiquent la présence de troubles neurologiques et neuropsychologiques chez 1/4 ou 1/3 des patients, hospitalisés ou non. Les troubles les plus fréquents sont la fatigue, le « brain fog », les plaintes de mémoire et les troubles de l'attention.

Conclusions : La fréquence et la réalité des plaintes cognitives post-COVID-19 sont à considérer afin de ne pas minimiser les difficultés et le ressenti des patients. Les étiologies et la nature de ces difficultés sont vraisemblablement plurielles mais les conséquences sur la vie de tous les jours peuvent être marquées et nécessitent une reconnaissance et un suivi.

Abstract

Introduction: Neurological and neuropsychological symptoms have been documented as consequences of COVID-19. Cognitive deficits can have a major impact on quality of life, return to work and adherence to treatment.

Method: Systematic reviews of the literature were identified on criteria of recency, relevance, and number of citations to provide a brief narrative synthesis.

Results: The studies have significant limitations in terms of quality, heterogeneity, sensitivity of the assessment tools, consideration of comorbidities or premorbid cognitive difficulties. Despite these limitations, the literature agrees on the presence of frequent neuropsychological alterations in patients hospitalized for moderate to severe forms. One out of two patients who presented neurological disorders in the acute phase still presents cognitive difficulties three months after the first symptoms. Studies on long COVID indicate the presence of neurological and neuropsychological disorders in 1/4 or 1/3 of patients, hospitalized or not. The most common disorders are fatigue, brain fog, memory complaints and attention disorders.

Conclusions: The frequency and reality of post-COVID-19 cognitive complaints should be considered so as not to minimize the difficulties and feelings of patients. The etiologies and the nature of these difficulties are probably plural but the consequences on everyday life can be marked and require recognition and follow-up.

Keywords: COVID-19, cognition, neuropsychology

Cette synthèse narrative de la littérature s'intéresse aux conséquences neuropsychologiques de la maladie du coronavirus 2019 (COVID-19). En guise de préambule, il nous semble important d'évoquer plusieurs éléments qui influent sur la capacité actuelle à tirer des conclusions fortes concernant les conséquences cognitives de la COVID-19. La pandémie de la COVID-19 a été caractérisée par une recherche rapide et intense dans un contexte inédit de l'Histoire scientifique. Ainsi, une recherche d'articles réalisée le 8 mai 2022 sur la base de données Scopus© (www.scopus.com) en utilisant la ligne de recherche « *TITLE(COVID) AND TITLE("cognitive" OR "cognition" OR "neuropsychological" OR "neuropsychology")* » identifie 659 documents dont 523 articles, 46 revues de la littérature, 36 lettres et 16 éditoriaux. Une ligne de recherche similaire s'intéressant aux conséquences neurologiques « *TITLE(COVID) AND TITLE("neurology" OR "neurological")* » identifie 839 documents dont 412 articles, 205 revues de la littérature, 105 lettres et 35 éditoriaux. Le 1^{er} article identifié datant de mai 2020, ces chiffres illustrent bien la quantité astronomique de données accumulées lors de la pandémie en seulement 2 années. Toutefois, au début de la pandémie, la volonté d'avancer rapidement dans la compréhension de ce nouveau virus a entraîné une diminution significative des standards de publication scientifique, avec des études publiées et généralisées à partir de très (trop) petits échantillons, des données et des critères (par exemple d'inclusion) hétérogènes et parfois questionnables, et un processus d'évaluation par les pairs souvent accéléré et facilité¹, voire inexistant avec la prise en compte de preprints (version qui précède l'évaluation) dans certaines méta-analyses². Un nombre élevé d'articles ont été rétractés après publication (222 au moment où nous écrivons ces lignes d'après le site <https://retractionwatch.com/>). En outre, depuis 2020, les modifications de l'exposition au virus, médiées par l'évolution des mesures de contrôle de la maladie et les modifications de l'organisation des systèmes de santé, les mutations du virus et le changement de sa virulence, l'évolution des stratégies thérapeutiques, l'immunité acquise suite à l'exposition répétée de la population à plusieurs vagues épidémiques et la campagne de vaccination débutée en janvier 2021, sont autant de facteurs qui induisent de l'hétérogénéité et des variables confondantes pouvant affecter les données et avoir un impact sur l'évolution de la maladie et ses complications, y compris au sein d'un même pays. La prudence est donc de mise lorsqu'il s'agit de tenter de tirer des conclusions sur les conséquences cognitives de cette maladie, ce qui est d'ailleurs relevé dans la plupart des revues de littérature mentionnées dans cette synthèse.

COVID-19 et troubles neurologiques

Lors de la première vague épidémique, une première étude sur 214 patients atteints de COVID-19 modérée à sévère avait relevé des symptômes neurologiques chez 37 % d'entre eux³. Une seconde étude portant sur 514 patients hospitalisés indiquait que, dans les premiers jours de la maladie, près de la moitié (42 %) des patients présentaient des symptômes neurologiques, deux tiers (67 %) au moment de l'hospitalisation, et la majorité (82 %) à un moment donné de l'évolution de la maladie⁴. Les études portant sur les patients en unités de soins intensifs (USI) observaient également des troubles neurologiques chez environ 80% des patients⁵. Ces troubles étaient associés à un large éventail de syndromes neurologiques laissant présager différents mécanismes physiopathologiques sous-jacents (e.g., induits par l'infection virale, l'inflammation post-infectieuse, la production d'auto-anticorps, la vascularite, l'inflammation liée aux cytokines, les complications cérébrales de l'hypoxie et de la coagulopathie).

Une revue systématique publiée en 2021⁶ relève que les maux de tête, les étourdissements, les dysfonctionnements du goût et de l'odorat et les troubles de la conscience sont les symptômes neurologiques les plus fréquemment décrits, ces derniers plus souvent chez les patients présentant une évolution grave ou critique de la maladie. Seules de petites études de cohorte ou des cas uniques, qui conviennent peu à une analyse quantitative, ont signalé des événements vasculaires cérébraux, des convulsions, une méningo-encéphalite ou des maladies neurologiques à médiation immunitaire.

Des revues plus récentes⁷⁻⁹ envisagent toujours les troubles neurologiques comme pouvant résulter de mécanismes physiopathologiques multiples. Une infection directe du système nerveux central par le virus SRAS-CoV-2 a été décrite mais ce mécanisme pathogénique ne serait pas le plus fréquent. Malgré son potentiel neurotropique, le SRAS-CoV-2 n'a été détecté dans le liquide céphalo-rachidien que dans un nombre limité de cas et l'on a encore décrit peu d'encéphalites liées au SRAS-CoV-2. Une conséquence secondaire et indirecte de l'activation/perturbation de mécanismes immunitaires ou vasculaires est souvent invoquée. Parmi les manifestations neurologiques décrites, l'on peut noter des troubles fréquemment associés aux mécanismes immunitaires comme le syndrome de Guillain-Barré, l'encéphalite auto-immune post-infectieuse, les vasculites et myélites du système nerveux central. Ces troubles ont été reportés dans d'autres épidémies virales, y compris causées par d'autres coronavirus, et peuvent refléter des complications communes à l'action virale et même à celle des vaccins¹⁰. Parmi les facteurs confondants, il est important de considérer la présence fréquente de comorbidités chez les patients, les risques liés à la phase aiguë, dont l'hospitalisation à l'USI qui entraîne fréquemment des atteintes neurologiques (syndrome post-soins intensifs), et les associations

avec d'autres facteurs connus ou non (génétiques, démographiques, environnementaux). Néanmoins, un certain nombre d'effets indésirables du SRAS-CoV-2 sur le système nerveux central et périphérique ont été documentés. La robustesse de l'association entre la COVID-19 et les manifestations neurologiques est étayée par la force et la cohérence des résultats, ainsi que par l'observation d'un gradient biologique (une maladie plus grave entraîne une plus grande incidence de conséquences neurologiques). Les mécanismes sous-jacents de l'action virale sur le système vasculaire et nerveux rendent l'association biologiquement plausible.

La prévalence des manifestations neurologiques reste difficile à déterminer. En effet, parmi les limitations identifiées par ces revues de littérature, le fait que les informations aient été principalement obtenues à partir de séries de patients hospitalisés tend à refléter de manière disproportionnée les cas les plus gravement touchés. Les conditions de surcharge médicale ont également conduit à des évaluations diagnostiques incomplètes. Les données neurologiques sont principalement basées sur les auto-déclarations des patients et les manifestations cliniquement pertinentes. Une plus grande attention accordée aux symptômes, signes et maladies décrits dans les études déjà publiées, entraîne également un biais de notification. Enfin, les informations sont extrêmement limitées concernant les signes qui ne peuvent être documentés que par des tests, des imageries ou des investigations biochimiques ou pathologiques. Actuellement, les données sur le suivi des patients atteints de COVID-19 sont insuffisantes pour démontrer que toute manifestation neurologique incidente survenant à la fin de la phase aiguë de COVID-19 est plus élevée que prévu dans la population générale. Enfin, la connaissance concernant l'impact à long terme du SRAS-CoV-2 sur le système nerveux reste actuellement limitée car il ne s'est pas écoulé suffisamment de temps pour que des effets à longue latence apparaissent dans la majorité des cas.

Troubles neuropsychologiques associés à la COVID-19

Au vu des troubles neurologiques associés à la COVID-19, il n'est pas étonnant d'observer des troubles cognitifs fréquents chez les patients ayant subi des complications sévères, mais aussi chez les patients ayant présenté des formes plus modérées. La compréhension des séquelles cognitives et leur décours temporel en fonction de l'âge, de la sévérité et du statut pré morbide est essentielle car les déficits cognitifs peuvent avoir un impact majeur sur la qualité de vie, la reprise professionnelle, mais également sur le rétablissement après un épisode de COVID-19 car les troubles cognitifs peuvent interférer avec la capacité d'un patient à adhérer aux protocoles de traitement, y compris la prise de médicaments.

Une revue systématique publiée en 2021¹¹ reprenant sept études (n = 644, majoritairement durant l'hospitalisation) a estimé le taux global des troubles cognitifs dans une fourchette de 43 à 67%. Toutefois les études analysées reposent sur des évaluations principalement en phase aiguë ou subaiguë. Par ailleurs, leurs évaluations des difficultés cognitives sont soit très indirectes (p.ex., évaluation du délirium), pauvres (maximum quatre outils d'évaluation) ou encore non spécifiées par les auteurs. Certaines études de cohorte ont utilisé des tâches de dépistage rapide des troubles cognitifs (par exemple, le Montreal Cognitive Assessment [MoCA], ou le Mini Mental State Examination [MMSE]) en présentiel, par téléphone ou en ligne. Une étude réalisée sur une population en phase subaiguë¹² indique des difficultés cognitives chez plus de 80% des patients. Ce taux fluctuerait fortement en fonction de l'âge, allant de 44% (< de 70 ans) à 85% (>70 ans). Une autre étude¹³ réalisée sur 606 patients ayant présenté des troubles neurologiques pendant leur hospitalisation, indique des troubles cognitifs chez plus de 50% des patients encore après 6 mois. Ces troubles cognitifs sont associés à une incapacité professionnelle chez 47% et un impact sur la qualité de vie chez 62%. Cependant, l'utilisation d'outils de dépistage rapide ne permet pas de détecter les difficultés les plus légères et ne permet pas de caractériser avec précision les processus cognitifs préservés et altérés. Pour répondre à cette question, des études proposant une évaluation neuropsychologique approfondie sont nécessaires.

Dans une étude de cohorte¹⁴, les symptômes cognitifs et leurs corrélats cérébraux ont été évalués chez des patients hospitalisés en raison de complications non neurologiques. Les patients présentant au moins deux symptômes neurologiques (altération du goût et/ou de l'olfaction et/ou examen neurologique déficitaire) ou un déficit cognitif à un test de dépistage (MOCA < 26 points) ont reçu un bilan neuropsychologique succinct, une IRM cérébrale et une TEP (18F-FDG) un mois après l'apparition des symptômes. Cela concernait 70% des patients hospitalisés. Les difficultés observées les plus fréquentes concernaient la mémoire à long terme, les fonctions exécutives, et les fluences sémantiques. Les tests d'attention étaient moins fréquemment altérés, ce qui permet d'éliminer l'hypothèse de facteurs non spécifiques comme la fatigue ou la douleur. Un hypométabolisme cortical frontopariétal prédominant a été observé chez deux tiers des patients. Toutefois, l'imagerie structurelle par IRM cérébrale n'a révélé aucune anomalie pertinente. Selon les auteurs, ces résultats plaident en faveur d'une encéphalite active en lien à une réponse immunitaire systémique, conduisant à un hypométabolisme cérébral et à des troubles cognitifs potentiellement réversibles.

Une revue systématique¹⁵ incluant 27 études publiées chez des personnes sans déficience cognitive antérieure indique que les personnes atteintes de COVID-19 présentent un fonctionnement cognitif général plus faible (mesuré avec le MoCA) durant la période allant de la phase aiguë à 6 mois après l'infection. Les résultats des études utilisant des outils plus spécifiques suggèrent que les

fonctions exécutives, la mémoire et l'attention sont les domaines les plus fréquemment altérés, jusqu'à 3 mois après la maladie. Dans certaines études, des déficits sont décrits en mémoire de travail, au niveau des capacités d'apprentissage, de l'inhibition, de la flexibilité, de la fluence verbale phonologique et de la vitesse de traitement. Les auteurs notent comme limites à cette revue systématiques que les données ont été obtenues à partir de peu d'études, menées avec des échantillons de petite taille, que certaines études ont utilisé des outils de dépistage cognitif et des mesures du fonctionnement cognitif général plutôt qu'une batterie complète de tests spécifiques à un domaine, que les effets indésirables de l'âge et d'autres comorbidités préexistantes n'ont pas été pris en compte au vu du choix d'une population cognitivement intacte avant l'infection. L'hétérogénéité des études empêche donc de tirer des conclusions définitives.

En synthèse, la prévalence des troubles cognitifs chez les patients hospitalisés pour des formes modérées à sévères varie en fonction du délai depuis les premiers symptômes, de l'âge et des complications observées. Un patient sur deux ayant présenté des troubles neurologiques en phase aiguë présente encore des difficultés cognitives trois mois après les premiers symptômes. Cette estimation est probablement inférieure à la réalité étant donné la faible sensibilité des outils de dépistage utilisés. Les difficultés sont potentiellement liées à un hypométabolisme cortical frontoparietal en lien avec la réponse immunitaire. Peu d'études permettent de caractériser avec précision les difficultés cognitives et leurs impacts fonctionnels. Enfin, la majorité des études ont plus de deux tiers de leur échantillon constitué de personnes âgées de 50 et 80 ans et peu d'études ont pris en compte la présence de difficultés cognitives prémorbidies ou d'autres comorbidités.

Syndrome post-COVID-19 ou COVID long

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) définit le «syndrome post-COVID-19» comme une constellation de symptômes qui se développent pendant ou après l'infection au COVID-19, persistent pendant plus de 12 semaines et ne sont pas suffisamment expliqués par un diagnostic alternatif (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a récemment proposé l'appellation « condition post COVID-19 » (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) définie comme une condition qui survient chez les personnes ayant des antécédents d'infection probable ou confirmée par le SRAS CoV-2, généralement dans les 3 mois après le début des symptômes de la COVID-19, qui dure au moins 2 mois et ne peut pas être expliquée par un diagnostic alternatif.

Une première revue systématique sur le syndrome post-COVID¹⁶ de 45 études publiées du 1er janvier 2020 au 11 mars 2021 (n = 9751) a montré que la proportion médiane de personnes éprouvant au moins 1 symptôme persistant après une infection au SRAS-CoV-2 (au moins 60 jours après le diagnostic, l'apparition des symptômes ou l'hospitalisation, ou au moins 30 jours après la guérison de la maladie aiguë ou la sortie de l'hôpital) était de 72,5 %. Les symptômes individuels les plus fréquents comprenaient des troubles du sommeil ou de l'insomnie, suivis de maux de tête, de pertes de mémoire et de déficits cognitifs. Une seconde revue systématique¹⁷ a analysé 145 études sur les symptômes à long terme de la COVID-19 publiées jusqu'au 15 février 2021. 24,1 % des signalements concernaient des troubles neurologiques et des dysfonctions olfactives. Les manifestations les plus fréquentes étaient les céphalées et, dans une moindre mesure, l'anosmie/agueusie, les troubles du sommeil, les paresthésies distales et les troubles cognitifs. Une hétérogénéité relativement élevée des études examinées quant à leur conception et qualité a également été pointée dans ces deux revues.

En ce qui concerne les patients non hospitalisés, une revue systématique¹⁸ a documenté des performances cognitives anormales chez environ 15-40 % des participants 10 à 105 jours après la sortie de l'hôpital. Les résultats ont montré des altérations des fonctions attentionnelles (y compris l'attention soutenue), des fonctions exécutives, du traitement visuospatial, de la mémoire et du langage. A nouveau, la plupart des études s'appuyaient sur des mesures de dépistage cognitif. Dans l'ensemble, peu d'études ont formellement évalué les séquelles neuropsychologiques du COVID-19, et l'hétérogénéité substantielle des échantillons et des méthodes d'étude compromet la caractérisation du fonctionnement cognitif dans des domaines spécifiques. Néanmoins, la plupart des études indiquent un certain degré de déficience cognitive chez les patients ayant déjà reçu un diagnostic de COVID-19. Des auto-questionnaires et hétéro-questionnaires recueillis 4 à 15 semaines après la sortie de l'hôpital ou la récupération du COVID-19 ont indiqué des troubles de la mémoire chez 19,5 à 34 % des participants et des difficultés d'attention ont été signalées chez 24,4 à 28 % des participants. Les comorbidités médicales étaient associées à des rapports plus fréquents de difficultés de concentration et de perte de mémoire. L'observation des patients par des travailleurs de la santé à domicile a indiqué des améliorations générales de l'état cognitif 1 mois après la sortie de l'hôpital. Bien que les taux varient, une partie importante des survivants présentent donc des déficits dans les domaines de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire. Les caractéristiques des échantillons varient considérablement et ne permettent pas souvent de caractériser les comorbidités médicales, le fonctionnement cognitif pré morbide, les antécédents psychiatriques et le traitement des participants. Peu d'études examinent l'association entre les facteurs de risque connus de la COVID-19 (par exemple, l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires) et les symptômes cognitifs ou

psychiatriques, et les études ne contrôlent pas systématiquement l'impact des traitements. Enfin, la plupart de ces études se concentrent encore sur des délais relativement limités après la phase aiguë.

Une revue systématique récente¹⁹ évalue la prévalence des symptômes neurologiques et psychiatriques signalés ≥ 3 mois après l'apparition de la COVID-19. Les auteurs comparent le syndrome post-COVID-19 chez les patients hospitalisés vs. non hospitalisés, avec vs. sans admission en USI pendant la phase aiguë de l'infection, à moyen terme (3 à 6 mois) et à long terme (> 6 mois). 18 études (n= 10530) indiquent la prévalence globale suivante des symptômes neurologiques post-COVID-19 : fatigue (37 %), « brain » fog ou cerveau embrumé (32 %), plaintes de mémoire (28 %), trouble de l'attention (22 %), myalgie (17 %), anosmie (12 %), dysgueusie (10 %) et maux de tête (15 %). Les affections psychiatriques comprenaient les troubles du sommeil (31 %), l'anxiété (23 %) et la dépression (17 %). Les symptômes psychiatriques ont considérablement augmenté en prévalence entre le suivi à moyen et à long terme. Par rapport aux patients non hospitalisés, les patients hospitalisés pour COVID-19 aigu présentaient une fréquence réduite d'anosmie, d'anxiété, de dépression, de dysgueusie, de fatigue, de maux de tête, de myalgie et de troubles du sommeil à trois (ou plus) mois après l'infection. Les cohortes avec plus de 20 % de patients admis aux soins intensifs montrent une prévalence plus élevée de fatigue, d'anxiété, de dépression et de troubles du sommeil que les cohortes avec <20 % d'admissions aux soins intensifs.

Une autre revue systématique et méta-analyse récente s'est intéressée à la fatigue et au syndrome post-COVID-19². La proportion d'individus souffrant de fatigue 12 semaines ou plus après le diagnostic de COVID-19 était de 32% (n = 25268). La proportion d'individus présentant des troubles cognitifs était de 22% (n = 13232) mais avec la présence d'un biais probable de publication. Les études qui ont évalué objectivement la fatigue ou la cognition ont rapporté des proportions significativement plus élevées par comparaison aux modes subjectifs d'évaluation, ce qui pourrait être lié à l'anosognosie décrite chez certains patients. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre hospitalisés et non hospitalisés. La fatigue et les troubles cognitifs semblent persister et peuvent potentiellement s'aggraver avec le temps chez les personnes sensibles. Les auteurs relèvent des élévations des marqueurs pro-inflammatoires et une altération fonctionnelle considérable chez un sous-ensemble d'individus. Les études étant observationnelles, des relations causales ne peuvent pas être déduites et la majorité des études n'ont pas déterminé si les résultats étaient présents avant l'infection au SRAS-CoV-2 (bien que l'infection puisse avoir exacerbé les symptômes). A nouveau, la plupart des études étaient basées sur des personnes hospitalisées et les résultats peuvent ne pas être représentatifs de la majorité des personnes touchées par la COVID-19. De plus, il est relevé que l'incidence des symptômes dépressifs et anxieux dans la population générale a augmenté depuis le début de la pandémie et la fatigue et les troubles cognitifs peuvent être les conséquences d'un stress

chronique et/ou d'une dépression résultant des défis sociaux et économiques de la COVID-19 chez une proportion de patients. Il convient également de noter que les conséquences sociales peuvent être exacerbées pour les personnes infectées. La majorité des études de cohorte n'ont pas inclus de groupe témoin non exposé, ne fournissant aucune base de comparaison. Une autre limitation dans la plupart des études sur les fonctions cognitives objectives était l'utilisation d'outils de dépistage avec une sensibilité limitée au déclin cognitif chez les populations plus jeunes, et le niveau considérable d'hétérogénéité. Enfin, les auteurs ont inclus des preprints dans leurs analyses.

En synthèse, malgré leurs limites importantes et leur hétérogénéité, les études sur le COVID long indiquent la présence de troubles neurologiques et neuropsychologiques chez 1/4 ou 1/3 des patients, hospitalisés ou non. Les troubles les plus fréquents sont la fatigue, le « brain fog », les plaintes de mémoire et les troubles de l'attention. Une élévation des marqueurs pro-inflammatoires est documentée chez une partie des patients avec troubles cognitifs sans qu'une causalité puisse être fermement établie actuellement.

Recommandations pour les généralistes et prise en charge des troubles cognitifs

Au vu des éléments pointés dans cette brève synthèse de la littérature, il semble important que les médecins généralistes soient conscients de la fréquence et de la réalité des plaintes cognitives post-COVID-19 afin de ne pas minimiser les difficultés et le ressenti des patients. Les étiologies et la nature de ces difficultés sont vraisemblablement plurielles mais les conséquences sur la vie de tous les jours peuvent être marquées et nécessiter une reconnaissance et un suivi. Une caractérisation des plaintes et une évaluation des difficultés cognitives par un neuropsychologue semblent souhaitables afin de cerner des pistes adaptées et personnalisées de prise en charge.

La littérature est actuellement limitée concernant la nature et l'efficacité des prises en charge post-COVID-19. Les approches cognitivo-comportementales (TCC) et basées sur la pleine conscience ciblant la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil sont susceptibles d'être bénéfiques. La psychoéducation cognitive semble également prometteuse pour les difficultés cognitives. A ce jour, plusieurs études interventionnelles impliquant les TCC ou la psychoéducation sont en cours²⁰ (2 protocoles interventionnels déposés sur ClinicalTrials.gov) et semblent montrer des effets positifs, notamment sur la fatigue, la dépression, l'anxiété ou la cognition globale. Nous réalisons une étude clinique interventionnelle randomisée (TCC vs. Psychoéducation cognitive) pour les patients souffrant de COVID long en Belgique avec le soutien du KCE-Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE

Trials Number: LCOV21-1303). L'étude est actuellement en phase de recrutement et a pour objectif de fournir des guidelines aux soignants pour la prise en charge de ces patients.

Références

1. El-Menyar A, Mekkodathil A, Asim M, Consunji R, Rizoli S, Abdel-Aziz Bahey A, et al. Publications and retracted articles of COVID-19 pharmacotherapy-related research: A systematic review. *Sci Prog.* 2021;104(2):368504211016936.
2. 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.
3. 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(6):683-90.
4. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2221-30.
5. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143(10):3104-20.
6. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2021;268(2):392-402.
7. Beghi E, Giussani G, Westenberg E, Allegri R, Garcia-Azorin D, Guekht A, et al. Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions. *J Neurol.* 2022;269(5):2265-74.
8. Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain.* 2021;144(12):3576-88.
9. Veleri S. Neurotropism of SARS-CoV-2 and neurological diseases of the central nervous system in COVID-19 patients. *Exp Brain Res.* 2022;240(1):9-25.

10. Sriwastava S, Sharma K, Khalid SH, Bhansali S, Shrestha AK, Elkhooly M, et al. COVID-19 Vaccination and Neurological Manifestations: A Review of Case Reports and Case Series. *Brain Sci.* 2022;12(3).
11. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:621773.
12. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *Plos One.* 2021;16(2):e0246590.
13. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Vernetti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021;96(4):e575-e86.
14. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain.* 2021;144(4):1263-76.
15. 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(5):1047-66.
16. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2111417.
17. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:653516.
18. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, Oberlin LE, Bueno-Castellano C, Fridman C, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34(4):420-33.

19. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022;434:120162.
20. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study. *Chron Respir Dis.* 2021;18:14799731211015691.