

Année universitaire 2020-2021

COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE
Centre de Formation Universitaire d'Orthophonie

Mémoire (U.E. 7.5) pour l'obtention du

CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPHONISTE
Grade Master

Présenté et soutenu publiquement le 09/06/2021

par Clara MERQUIOL

née le 07/05/1996 à Muret

Troubles cognitifs et COVID-19

Sous la direction de :
Sophie LE MAROIS
Bertrand GLIZE

Membres du jury :
Gaëlle BÉNICHOU, orthophoniste et référente stage du département d'orthophonie,
Bordeaux
Denis MALVY, expert infectiologue et membre du Conseil scientifique du
gouvernement, Bordeaux

Année universitaire 2020-2021

COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE
Centre de Formation Universitaire d'Orthophonie

Mémoire (U.E. 7.5) pour l'obtention du

CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPHONISTE
Grade Master

Présenté et soutenu publiquement le 09/06/2021

par Clara MERQUIOL

née le 07/05/1996 à Muret

Troubles cognitifs et COVID-19

Sous la direction de :
Sophie LE MAROIS
Bertrand GLIZE

Membres du jury :

Gaëlle BÉNICHOU, orthophoniste et référente stage du département d'orthophonie,
Bordeaux

Denis MALVY, expert infectiologue et membre du Conseil scientifique du
gouvernement, Bordeaux

Titre : Troubles cognitifs et COVID-19

Résumé : En décembre 2019, une nouvelle souche de coronavirus nommée coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), d'origine inconnue, a émergé en Chine avant de se propager tout autour du globe. Cette maladie infectieuse appelée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une pathologie encore mal connue, responsable d'atteintes diverses, dont certaines restent à explorer. Alors que plusieurs études font état d'une invasion du système nerveux central par le virus, un certain nombre de patients souffrant d'une forme longue de la maladie témoignent d'une plainte cognitive. Il s'agit notamment d'une plainte concernant les compétences mnésiques, attentionnelles, ainsi que des difficultés d'accès lexical. Face à un manque de connaissances sur ces troubles, nous avons élaboré une étude afin d'évaluer les fonctions cognitives des patients ayant été infectés par le SARS-CoV-2. Notre objectif était de dépister d'éventuels troubles dans cette population. Nos hypothèses étaient que la maladie à coronavirus 2019 est responsable d'atteintes de la cognition, et qu'elle touche les mêmes processus cognitifs chez tous les patients. Nos résultats suggèrent qu'une large proportion d'adultes infectés présentent une altération cognitive à dominante exécutive, bien que tous les domaines explorés soient touchés.

Mots clés : coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, troubles cognitifs, évaluation

Title : Cognitive impairment and COVID-19

Abstract : In December 2019, a new strain of coronavirus named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) of unknown origin emerged in China before spreading around the world. This infectious disease called coronavirus 2019 (COVID-19) is still a poorly understood pathology, responsible for various symptoms, some of which remain to be explored. While several studies report an invasion of the central nervous system by the virus, a number of patients suffering from a long form of the disease report cognitive complaints. These include complaints about memory and attentional skills, as well as difficulties with lexical access. Faced with a lack of knowledge about these disorders, we designed a study to assess the cognitive functions of patients who had been infected with SARS-CoV-2. Our objective was to detect possible disorders in this population. Our hypothesis were that SARS-CoV 2019 is responsible for impairments in cognition, and that it affects the same cognitive processes in all patients. Our results suggest that a large proportion of infected adults exhibit executive-dominant cognitive impairment, although all domains explored are affected.

Keywords : coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, cognitive impairment, assessment

Nombre de pages : 61. Nombre de références : 98

Remerciements

Mes remerciements vont d'abord à mes maîtres de mémoire, Sophie Le Marois et Bertrand Glize, pour avoir guidé et enrichi ce travail, pour leur bienveillance, leur soutien et leur confiance.

Je remercie les membres du jury, Gaëlle Bénichou et Denis Malvy, pour avoir accepté d'évaluer mon travail, pour leur disponibilité et leur expertise.

Ma reconnaissance va également aux différentes personnes atteintes d'une forme longue de la COVID-19 dont j'ai croisé le chemin et à qui je souhaite un prompt rétablissement.

Merci à Odile ainsi qu'à toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à ce travail.

J'adresse un immense merci tout particulier à Hannah, future collègue, qui a été d'un soutien sans faille, et à Louise, ma sœur, pour sa présence dont je n'aurais pu me passer.

À mes proches, ma famille, mes amis, merci de tout cœur.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
GLOSSAIRE.....	7
INTRODUCTION	8
I. LA MALADIE A CORONAVIRUS 2019 : CADRE THÉORIQUE	10
I.1. Les maladies à coronavirus	10
<i>I.1.1. Généralités sur les coronavirus</i>	<i>10</i>
<i>I.1.2. Les différentes souches de coronavirus</i>	<i>10</i>
<i>I.1.3. Modes d'infection.....</i>	<i>11</i>
<i>I.1.4. Signes cliniques.....</i>	<i>12</i>
<i>I.1.5. Atteintes du système nerveux central</i>	<i>13</i>
<i>I.1.6. Démarche diagnostique</i>	<i>14</i>
<i>I.1.7. Traitement et évolution.....</i>	<i>15</i>
I.2. La maladie à coronavirus 2019.....	16
<i>I.2.1. Définition de la maladie</i>	<i>16</i>
<i>I.2.2. Histoire de la maladie.....</i>	<i>16</i>
<i>I.2.3. Modes d'infection.....</i>	<i>16</i>
<i>I.2.4. Signes cliniques.....</i>	<i>17</i>
<i>I.2.5. Forme longue.....</i>	<i>20</i>
<i>I.2.6. Atteintes du système nerveux central</i>	<i>20</i>
<i>I.2.7. Démarche diagnostique</i>	<i>21</i>
<i>I.2.8. Traitement et évolution.....</i>	<i>22</i>
I.3. Les atteintes cognitives causées par les virus neurotropes.	24
<i>I.3.1. Le virus d'immunodéficience humaine (VIH)</i>	<i>25</i>
<i>I.3.2. L'herpès simplex de type 1 (HSV-1)</i>	<i>25</i>
<i>I.3.3. Le cytomégalovirus (CMV).....</i>	<i>26</i>
<i>I.3.4. Le chikungunya (CHIKV).....</i>	<i>26</i>
<i>I.3.5. Zika (ZIKV).....</i>	<i>26</i>
PROBLÉMATIQUE ET HYPOTHÈSES	28
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	29
II.1. Description de l'étude.	29
II.2. Recrutement des patients.	29
II.3. Population de l'étude.....	29
II.4. Organisation de l'étude.....	31

II.5. Présentation du matériel.....	32
II.5.1. <i>Évaluation mnésique</i>	32
II.5.2. <i>Évaluation des fonctions exécutives.....</i>	33
II.5.3. <i>Évaluation langagière.....</i>	33
II.5.4. <i>Évaluation cognitive subjective</i>	34
II.5.5. <i>Évaluation thymique et traumatique</i>	34
III. RÉSULTATS.....	35
III.1. Description générale.....	35
III.1.1. <i>Atteinte mnésique</i>	35
III.1.2. <i>Atteinte exécutive.....</i>	36
III.1.3. <i>Atteinte langagière.....</i>	37
III.1.4. <i>Plaintes cognitives, thymiques et traumatiques</i>	38
(1) <i>Plainte cognitive</i>	38
(a) <i>Plainte mnésique</i>	38
(b) <i>Plainte exécutive.....</i>	38
(c) <i>Plainte langagière</i>	39
(2) <i>Plaintes thymiques et traumatiques</i>	39
III.1.5. <i>Facteurs influençant la présence de troubles.....</i>	39
DISCUSSION.....	41
I. <i>Interprétation des résultats</i>	41
II. <i>Limites de l'étude</i>	43
III. <i>Perspectives.....</i>	44
IV. <i>Réflexion personnelle sur ce travail</i>	45
CONCLUSION	46
BIBLIOGRAPHIE.....	47
ANNEXES	58

Table des tableaux et des figures

Tableau 1. Description des données qualitatives des participants.	30
Tableau 2. Description des données quantitatives des participants.....	31
Tableau 3. Ordre de passation et synthèse des fonctions évaluées.	32
Figure 1. Répartition des troubles selon les domaines cognitifs (en pourcentage).	35
Figure 2. Répartition des troubles mnésiques.	36
Figure 3. Répartition des troubles exécutifs.....	37
Figure 4. Répartition des troubles langagiers.	37
Figure 5. Répartition des plaintes cognitives.....	38
Figure 6. Répartition des plaintes thymiques et traumatiques.	39
Figure 7. Répartition des troubles selon le sexe.	40

GLOSSAIRE

- **Asthénie** : affaiblissement de l'organisme, fatigue physique.
- **Cellule endothéliale** : cellule formant la couche la plus interne des vaisseaux sanguins, celle en contact avec le sang.
- **Cellule gliale** : cellule qui forme l'environnement des neurones. Assure le maintien de l'homéostasie, produit la myéline et joue un rôle de soutien et de protection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène.
- **Choc cytokinique** : production excessive de cytokines déclenchée par un agent pathogène et qui se manifeste par une violente réponse inflammatoire du système immunitaire.
- **Cytokine** : molécule sécrétée par les lymphocytes entre autres, impliquée dans le développement et la régulation des réponses immunitaires.
- **Macrophage** : cellule appartenant aux globules blancs avec les monocytes.
- **Microglie** : population de cellules gliales qui forme la principale défense immunitaire grâce à ses capacités phagocytaires.
- **Pathogenèse** : déclenchement et développement d'une maladie.
- **Syndrome de Guillain-Barré** : atteinte inflammatoire (démýélinisation) des nerfs, suite à une agression virale. A l'origine de paralysies flasques ou parésies symétriques diffuses touchant les membres et le visage, maux de têtes et vomissements, troubles moteurs s'aggravant en quelques jours.

INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau coronavirus dénommé « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère » (SARS-CoV-2), initialement diagnostiqué comme une pneumonie d'étiologie inconnue, a émergé à Wuhan dans la province du Hubei, en Chine centrale (Wang *et al.*, 2020).

Hautement pathogène et contagieuse, la maladie à coronavirus 2019, également connue sous le nom de COVID-19, s'est répandue dans le monde entier, amenant l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à déclarer une urgence de santé publique de portée internationale (Zhai *et al.*, 2020).

Cette maladie virale se transmet essentiellement par le biais d'un contact rapproché avec une personne infectée, via des gouttelettes respiratoires ou des aérosols, ou par contact avec des surfaces contaminées (OMS, 2020). Le nouveau coronavirus entraîne des symptômes et des tableaux cliniques foncièrement différents en fonction de l'état immunitaire du patient, allant d'un état asymptomatique à des états graves, voire au décès (José Luis Corona Lisboa, 2020 ; Esakandari *et al.*, 2020).

Ainsi, des symptômes fréquents ont été répertoriés comme de la fièvre, une toux sèche, de la fatigue et un essoufflement, tandis que des atteintes moins courantes ont également été recensées, telles que des troubles gastro-intestinaux (Rothan et Byrareddy, 2020 ; Esakandari *et al.*, 2020).

Par le passé, des épidémies de différentes souches de coronavirus ont déjà touché les humains, causant principalement des maladies respiratoires. Les recherches menées ont également démontré le potentiel neuro-invasif, neurotrope et neuro-virulent des coronavirus (capacités à pénétrer dans le système nerveux central, à infecter les neurones et à causer des maladies neurologiques), témoignant d'une atteinte du système nerveux central (Desforges *et al.*, 2014).

La présence du virus ayant été retrouvée dans le système nerveux central de nombreux patients atteints de la COVID-19, il s'agit ici de rechercher une éventuelle atteinte de la cognition chez l'adulte (Saleki *et al.*, 2020).

Dans une première partie, nous aborderons les différents coronavirus connus chez l'homme. Nous présenterons d'abord les différentes souches, leurs symptomatologies, leurs diagnostics ainsi que leurs traitements, puis nous nous intéresserons plus précisément à la COVID-19, de son histoire à nos connaissances actuelles. L'atteinte de la cognition causée par différents virus neurotropes sera ensuite abordée.

La deuxième partie présentera la méthodologie mobilisée pour notre étude ainsi que les résultats issus de notre recueil de données. L'interprétation de ces résultats fera l'objet d'une discussion.

I. LA MALADIE A CORONAVIRUS 2019 : CADRE THÉORIQUE

I.1. Les maladies à coronavirus

I.1.1. Généralités sur les coronavirus

Le virus SARS-CoV-2, responsable de la maladie à coronavirus 2019, s'inscrit dans une famille plus large, celle des *Coronaviridae*, responsables d'infections digestives et respiratoires chez l'humain et l'animal. Les coronavirus représentent le plus grand groupe de virus appartenant à l'ordre des *Nidovirales* (Fehr et Perlman, 2015). Il s'agit de virus à ARN qui doivent leur nom à leur apparence, leurs particules virales évoquant une couronne (Fan *et al.*, 2019).

Chez les humains, les infections aux coronavirus débutent communément par une atteinte des voies respiratoires supérieures et/ou des voies gastro-intestinales. Cette atteinte varie en termes de sévérité, pouvant aller d'une maladie bénigne et spontanément résolutive à des manifestations plus graves, pouvant aller jusqu'au décès (Su *et al.*, 2016).

La première souche de coronavirus découverte, le HCoV-229E, a été isolée en 1965, via l'analyse de l'écoulement nasal d'un patient présentant une infection respiratoire haute d'allure bénigne (Su *et al.*, 2016). Par la suite, de nouvelles souches ont été découvertes et analysées.

I.1.2. Les différentes souches de coronavirus

Les coronavirus font donc partie de la famille des *Coronaviridae* et constituent la sous-famille des *Orthocoronavirinae*. Cette sous-famille se décline en 4 genres : alpha-, beta-, gamma- et deltacoronavirus. Les deux premiers genres cités infectent essentiellement les mammifères, causant des maladies respiratoires chez l'humain et des gastro-entérites chez

les animaux. Les gammacoronavirus et deltacoronavirus, quant à eux, infectent principalement les oiseaux (Cui *et al.*, 2019 ; Fan *et al.*, 2019).

Pourtant considérés comme des virus inoffensifs depuis les années 1960, certains betacoronavirus, au début du 21^{ème} siècle, ont été responsables d'épidémies notables chez les humains. Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV, de 2002 à 2003) a engendré 8273 cas et 775 décès, soit une mortalité avoisinant les 10% (Cui *et al.*, 2019 ; Fan *et al.*, 2019). Ce virus a frappé 30 pays différents. Plus virulent encore, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV, en 2012), dont 2249 cas ont été recensés dans 27 pays en 2018, présente un taux de mortalité proche de 35,5% qui en a fait « l'un des virus les plus dangereux connus de l'homme » d'après Su *et al.* en 2016 (Su *et al.*, 2016).

Les données médicales relatives aux différentes souches de coronavirus sont répertoriées en *annexe 1* et en *annexe 2*.

1.1.3. Modes d'infection

Il est apparu que les premiers patients atteints de SARS-CoV avaient été exposés, pour la plupart d'entre eux, à des animaux vendus sur un marché d'animaux vivants, dans la ville de Foshan, province du Guangdong, en Chine. Une fois le virus identifié, il a été découvert, chez des civettes masquées (*Paguma larvata*) présentes sur ce même marché, des anticorps contre l'agent causal du SARS-CoV. Cependant, l'absence de ces anticorps chez les civettes sauvages ainsi que chez les civettes issues d'exploitations fermières, sans contact avec d'autres animaux vivants, indique que cette espèce n'est pas naturellement porteuse de la souche, mais qu'elle en est un hôte intermédiaire. Finalement, les chauves-souris ont été mises en cause car les mêmes souches ont été retrouvées chez une espèce, le petit rhinolophe fer à cheval (*Rhinolophus hipposideros*), suggérant que les chauves-souris sont l'hôte naturel du SARS-CoV (Cui *et al.*, 2016 ; Desforges *et al.*, 2019). Il apparaît que la propagation de ce virus, quant à elle, est due à la transmission interhumaine (Riou et Althaus, 2020).

A l'inverse, le MERS-CoV a été majoritairement diffusé par transmission de l'animal à l'homme, les dromadaires ayant été identifiés comme étant le réservoir intermédiaire du

virus, eux-mêmes contaminés par des chauves-souris. Durant l'épidémie, d'autres virus ont été recensés (MERSr-CoV, HKU4, HKU5 et HCoV-NL63), l'intégralité de ces souches ayant été retrouvées chez différentes espèces de chauves-souris des 5 continents (Cui *et al.*, 2019 ; Desforges *et al.*, 2019 ; Riou et Althaus, 2020).

En effet, grâce à leur capacité au vol actif, la présence des chauves-souris s'étend tout autour du globe. Représentant à elles seules un cinquième de toutes les espèces de mammifères (plus d'un millier d'espèces ont été recensées), elles disposent d'une plus vaste étendue de migration que les mammifères terrestres (Fan *et al.*, 2019 ; ONF). De manière générale, les chauves-souris sont considérées comme étant porteuses asymptomatiques d'un nombre considérable de virus présents chez les humains, tels que les virus Ebola, Hendra, Nipa, etc. (Banerjee *et al.*, 2019 ; Vabret *et al.*, 2009). Ce mode de transmission est dit *zoonotique* car il est relatif à la zoonose, qui désigne une maladie ou une infection causée par des agents biologiques vivants, qui se transmet de l'animal à l'être humain et inversement.

Finalement, ces virus se sont transmis parmi les populations humaines par contact direct avec une personne infectée, via des gouttelettes de sécrétions oropharyngées (Fehr et Perlman, 2015 ; Vabret *et al.*, 2009). Les durées d'incubation apparaissent variables selon les souches de coronavirus, trois jours pour la plupart des coronavirus entraînant des atteintes bénignes, compris entre deux et dix jours pour le SARS-CoV (Vabret *et al.*, 2009).

1.1.4. Signes cliniques

Les présentations cliniques, bien que les symptômes soient principalement respiratoires, apparaissent différentes selon les souches de coronavirus.

Concernant une atteinte par le SARS-CoV, la symptomatologie initiale s'apparente à un syndrome d'état grippal banal associant fièvre, courbatures et frissons, avec une possible aggravation de l'état respiratoire, entraînant de la toux et une dyspnée (gêne respiratoire). Durant l'épidémie de 2002 à 2004, environ 20% des patients ont connu des complications de type syndrome de détresse respiratoire grave, menant à une ventilation assistée. Pour

certain patients infectés, des défaillances d'organes ont été mentionnées (Desforges *et al.*, 2019 ; Vabret *et al.*, 2009).

Le MERS-CoV, quant à lui, provoque une grave infection touchant les voies respiratoires inférieures chez les personnes atteintes. On déplore également des symptômes gastro-intestinaux ainsi qu'une défaillance de la fonction rénale chez plusieurs patients (Desforges *et al.*, 2019).

1.1.5. Atteintes du système nerveux central

De nombreuses études font état d'une atteinte neurologique par les coronavirus, tant chez l'humain que chez l'animal. Chez les souris, une démyélinisation pareille à celle de la sclérose en plaques (SEP) a été reconnue comme étant causée par une souche de coronavirus (Yeh *et al.*, 2004).

Les coronavirus humains ont la capacité d'infecter différentes structures telles que les cellules gliales, les microglies, les macrophages ainsi que les cellules endothéliales. Cette propension à toucher ces différentes cellules en fait des virus neurotropes (qui peuvent infecter les neurones), neuro-invasifs (qui peuvent pénétrer dans le système nerveux central) et neuro-virulents (qui peuvent causer des maladies neurologiques) chez l'humain et chez certains animaux (Arbour *et al.*, 2000).

Les modèles animaux et humains ont permis d'identifier plusieurs voies d'accès au système nerveux central (SNC) : par la voie hématogène (transport du virus par le sang), par le système lymphatique (circulation par les vaisseaux lymphatiques) ou par diffusion neuronale rétrograde (propagation par les neurones périphériques vers les neurones centraux, via le transport axonal). Une entrée par le bulbe olfactif a été mise en lumière chez les rongeurs, et des recherches ont été menées concernant le voyage des coronavirus vers le SNC par les neurotransmetteurs, ainsi qu'une dissémination par les macrophages et les cellules endothéliales (Arbour *et al.*, 2000 ; Cheng *et al.*, 2020 ; Desforges *et al.*, 2014 ; Zubair *et al.*, 2020).

De plus, de multiples cas d'altérations neurologiques ont été répertoriés dans la littérature, à l'image de Yeh *et al.* (2000) qui ont signalé la présence du HCoV-OC43 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) d'un adolescent sans antécédents médicaux, souffrant d'un encéphalomyélite aiguë disséminée (maladie inflammatoire démyélinisante du SNC), en l'absence de tout autre virus. Ces virus ayant également été retrouvés *in vivo* dans le LCR et post-mortem dans le cerveau de personnes atteintes par une SEP, les chercheurs ont fait l'hypothèse que les coronavirus humains pourraient être un facteur contribuant à la pathogenèse des maladies démyélinisantes, comme le sont certains virus d'autres familles virales (rougeole, virus de l'immunodéficience humaine...) (Arbour *et al.*, 2000 ; Yeh *et al.*, 2004).

Parmi les symptômes neurologiques, on recense des convulsions, une altération de l'état mental et de la conscience, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, un syndrome de Guillain-Barré, des encéphalopathies hémorragiques nécrosantes aiguës ainsi que des affections neuromusculaires telles que la myosite, ceci suggérant non seulement une atteinte du SNC, mais également du système nerveux périphérique (SNP) (Asadi-Pooya, 2020 ; Nath, 2020 ; Cheng *et al.*, 2020 ; Ng Kee Kwong *et al.*, 2020 ; Montalvan *et al.*, 2020). Le tableau proposé en *annexe 3* reprend et complète ces données.

Desforges *et al.* (2019) mentionnent la capacité des virus pénétrant le SNC à se disséminer et à se reproduire activement, produisant ainsi une réponse immunitaire excessive, et pouvant induire une aggravation de l'état du patient allant jusqu'à une méningite sévère ou une encéphalite (Desforges *et al.*, 2019).

1.1.6. Démarche diagnostique

De manière générale, les coronavirus humains ne sont pas formellement diagnostiqués car la maladie suit d'ordinaire son cours naturel sans complications (Fehr et Perlman, 2015).

Lorsque le diagnostic est nécessaire, la détection des coronavirus s'opère dans des laboratoires de virologie grâce à des échantillons d'ARN prélevés dans les sécrétions respiratoires basses des patients, où la charge virale est la plus élevée. La présence du SARS-CoV perdure jusqu'à 30 jours après les premiers symptômes dans les selles, les urines et les sécrétions respiratoires des personnes atteintes (Kin et Vabret, 2016 ; Vabret *et al.*, 2009).

I.1.7. Traitement et évolution

Le traitement des coronavirus humains est fréquemment symptomatique, aucun antiviral n'ayant été développé spécifiquement pour cette famille virale (Fehr et Perlman, 2015).

Concernant le SARS-CoV, la méthode prophylactique, reposant sur la prévention, utilisée dans plusieurs modèles animaux, a permis de démontrer l'efficacité des anticorps monoclonaux (c'est-à-dire spécifiquement fabriqués pour être utilisés comme thérapie). En effet, l'administration de certains anticorps chez des furets infectés a empêché la production du virus dans les sécrétions pharyngées, a réduit la réplication des particules virales dans leurs poumons et a prohibé la naissance d'une pathologie pulmonaire provoquée par le coronavirus. Des modèles impliquant des souris et des hamsters ont également été testés avec l'administration d'une autre catégorie d'anticorps monoclonaux, les résultats confirmant leur efficacité. De plus, chez les patients en cours de guérison, de forts taux d'anticorps ont été observés, signifiant que l'issue finale de la maladie est déterminée par la réponse immunitaire (Haagmans et Osterhaus, 2006).

Dans un objectif de prévention, seuls quelques vaccins sont disponibles sur le marché pharmaceutique, uniquement dans le domaine vétérinaire.

Les coronavirus sont des agents infectieux communs qui se propagent de l'animal à l'homme ou par transmission interhumaine, causant généralement des symptômes respiratoires bénins. Certaines souches ont cependant un potentiel hautement infectieux, responsable d'atteintes sévères chez l'humain.

Capables d'engendrer des symptômes très divers, ces virus peuvent pénétrer dans le système nerveux central via différentes voies et, parfois, provoquer des altérations neurologiques graves.

I.2. La maladie à coronavirus 2019

I.2.1. Définition de la maladie

Le SARS-CoV-2, virus responsable de la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19, est le 7^{ème} membre de la famille des coronavirus humains. Il appartient à la sous-famille des *Orthocoronavirinae* et au genre betacoronavirus, dont les membres infectent les humains et les animaux (Rothan et Byrareddy, 2020).

I.2.2. Histoire de la maladie

En décembre 2019, 66% des personnes travaillant au marché de fruits de mer de Huanan à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, connaissent un épisode de pneumonie d'origine inconnue provoquant dans la plupart des cas une toux sèche, de la fièvre et une asthénie. Quelques jours plus tard, les autorités sanitaires locales annoncent une épidémie et mettent en place un isolement des personnes suspectées d'être infectées, surveillent les cas contact et investiguent des méthodes de diagnostic et de traitement. Dès janvier, des centaines de personnes sont touchées par la maladie dans diverses provinces chinoises, puis dans différents pays asiatiques, avant d'atteindre un total de 25 pays tout autour du monde début février (Rothan et Byrareddy, 2020 ; Wang *et al.*, 2020 ; Wu *et al.*, 2020a ; Zhai *et al.*, 2020).

Par la suite, l'agent pathogène est identifié comme étant une nouvelle souche de betacoronavirus, que le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) appelle « nouveau coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère » (SARS-CoV-2), donnant lieu à la pathologie dénommée « maladie à coronavirus 2019 » (COVID-19) par l'OMS (Esakandari *et al.*, 2020 ; Jin *et al.*, 2020 ; Wu *et al.*, 2020a).

I.2.3. Modes d'infection

Les premiers éléments recueillis indiquent que l'épidémie serait due à une transmission zoonotique, suite au contact des employés avec les animaux du marché de

Wuhan où sont vendus quotidiennement des poissons et des coquillages, mais aussi des animaux vivants ou morts (blaireaux, hérissons, serpents, oiseaux, etc.). La recherche d'un hôte réservoir a mis en évidence un lien étroit entre le génome du SARS-CoV-2 et celui d'un coronavirus présent chez une espèce de chauve-souris, le rhinolophe fer à cheval intermédiaire (*Rhinolophus affinis*). Alors que la transmission vers l'humain a probablement nécessité un hôte intermédiaire, de nombreuses hypothèses ont fleuri, mettant en cause plusieurs espèces (notamment les serpents et les pangolins). A l'heure de la parution de ce travail, aucune preuve n'a confirmé ni infirmé ces suppositions (Hasöksüz *et al.*, 2020 ; Esakandari *et al.*, 2020 ; Rothan & Byrareddy, 2020 ; Zhai *et al.*, 2020).

La transmission interhumaine peut se faire de différentes manières : par l'inhalation de gouttelettes rejetées dans l'environnement lorsqu'une personne infectée parle, chante, tousse, éternue ou mange (ces gouttelettes pouvant rester dans l'air pendant une période de l'ordre de quelques heures), par contact direct via les muqueuses nasales, orales et oculaires, ou encore par le biais de surfaces ou d'objets contaminés (Esakandari *et al.*, 2020 ; Lofti *et al.*, 2020 ; Rothan et Byrareddy, 2020 ; Ryu *et al.*, 2020 ; Wu *et al.*, 2020a).

Il apparaît que les individus souffrant d'une forme grave du virus ont tendance à être davantage contagieux que les patients développant une forme légère, ceci étant dû à une forte charge virale. Cependant, même les personnes asymptomatiques peuvent être source de contamination pendant la période d'incubation. De plus, le SARS-CoV-2 occasionne un nouvel élément préoccupant : même une fois guéris, les patients peuvent rester porteurs du virus, ce qui n'a jamais été observé auparavant dans aucune autre maladie infectieuse (Jin *et al.*, 2020 ; Lan *et al.*, 2020).

1.2.4. Signes cliniques

Comme pour toute infection par les différents coronavirus humains, les symptômes sont généralement d'ordre respiratoire. On retrouve communément une toux sèche et un écoulement nasal, un essoufflement parfois persistant, une dyspnée, des maux de gorge, une oppression thoracique, voire une hémoptysie (rejet de sang lors de la toux).

Mais le SARS-CoV-2 peut provoquer toute une panoplie de symptômes : fièvre, fatigue, courbatures, maux de gorge, anosmie et dysgueusie (troubles de l'odorat et du goût), myalgie et arthralgie (respectivement douleurs musculaires et douleurs articulaires), ou encore diarrhée et vomissements (Dong *et al.*, 2020 ; Huang *et al.*, 2020a ; Huang *et al.*, 2020b ; Wu *et al.*, 2020a ; Zhou *et al.*, 2020). Quelques-uns de ces signes cliniques et leur fréquence sont présentés en *annexe 4*.

Renu *et al.* (2020), dans la revue *Life Sciences*, font un état des lieux des risques de comorbidités liés à une infection à la COVID-19 et déplorent, entre autres, des risques cardiaques, oculaires, gastro-intestinaux, rénaux, hépatiques et neurologiques (Renu *et al.*, 2020).

Des atteintes dermatologiques ont également été étudiées, avec, par exemple, des éruptions cutanées, des érythèmes (rougeurs de la peau), des lésions de type purpura (lésions hémorragiques de la peau ou des muqueuses), des énanthèmes (tâches rouges apparaissant sur les muqueuses) et des urticaires. Si certaines de ces lésions apparaissent comme étant directement causées par le virus, d'autres pourraient être liées au matériel de protection et aux mesures d'hygiène, ou encore être relatives aux traitements de la COVID-19 (Galván Casas *et al.*, 2020 ; Gül, 2020 ; Jimenez-Cauhe *et al.*, 2020 ; Wollina *et al.*, 2020).

Sur le plan oto-rhino-laryngologique, en plus des symptômes d'un rhume commun (obstruction ou écoulement nasal, toux sèche, etc.), des cas de dysphagie (sensation de gêne ou de blocage ressentie au moment de la déglutition), de troubles de la voix et de sensation de globus (sentiment que quelque chose est logé dans la gorge) ont été répertoriés (Özçelik Korkmaz *et al.*, 2020).

Des études font état de fréquentes atteintes plus ou moins sévères de l'odorat, allant de l'hyposmie (perte partielle de l'odorat) à l'anosmie (perte totale de l'odorat) en passant par la phantosmie (perception d'une odeur sans présence physique la causant) et la parosmie (confusion des odeurs), et ce en l'absence de toute obstruction ou de tout écoulement nasal, suggérant que la cause de ces altérations découle d'une atteinte neurologique. La COVID-19 est également responsable de troubles du goût de type dysgueusie et agueusie (altération et absence de goût, respectivement) (Lechien *et al.*, 2020).

Au niveau vestibulaire et otologique, on note des vertiges, des acouphènes et des cas de perte auditive (Özçelik Korkmaz *et al.*, 2020). Malayala et Raza (2020) ont également étudié en détail le cas d'une patiente atteinte d'une névrite vestibulaire (inflammation du nerf auditif) (Malayala et Raza, 2020).

Les recherches menées sur les différentes souches des coronavirus ont mis en lumière des atteintes oculaires chez l'humain comme chez l'animal, provoquant parfois une conjonctivite (inflammation de la conjonctive, membrane tapissant l'intérieur des paupières), une uvéite antérieure (inflammation du tissu uvéal, iris et/ou corps ciliaire), une rétinite (infection de la rétine) ou une névrite optique (inflammation du nerf optique). La souche de la COVID-19 ne fait pas exception à la règle, car, dans de rares cas, elle peut causer, une conjonctivite unilatérale ou bilatérale, un chémosis (œdème de la muqueuse conjonctive), une uvéite (inflammation de l'uvée), une hyperhémie conjonctivale (vasodilatation des vaisseaux de la muqueuse conjonctive) ou un épiphora (écoulement anormal de larmes). De plus, des tests PCR ont permis de mettre en évidence la présence du virus dans des échantillons conjonctifs, et les auteurs de différentes études alertent sur la possibilité d'une transmission par infection oculaire (Latalska & Mackiewicz, 2020 ; Seah *et al.*, 2020 ; Willcox *et al.*, 2020 ; Wu *et al.*, 2020b).

La sévérité de la maladie apparaît corrélée à différents facteurs, dont l'âge et les pathologies chroniques associées, notamment le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires (Berlin *et al.*, 2020 ; Huang *et al.*, 2020b). L'âge semble être un critère important, car on déplore peu de cas sévères chez les enfants, à l'image des épidémies de SARS-CoV et de MERS-CoV, n'ayant causé aucun décès infantile alors même que le taux de mortalité chez les adultes est très élevé (Tezer & Bedir Demirdağ, 2020).

Dans les cas les plus graves, la principale cause de décès chez les personnes infectées par la COVID-19 se trouve être l'insuffisance respiratoire causée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Cette atteinte pulmonaire sévère advient, selon les auteurs, chez 10 à 30% des patients, et peut résulter d'une réponse inflammatoire excessive du système immunitaire (choc cytokinique) pouvant causer des lésions pulmonaires, un choc septique ou une défaillance multiviscérale (Chen *et al.*, 2020 ; Ragab *et al.*, 2020 ; Soy *et al.*, 2020 ; Teuwen *et al.*, 2020).

1.2.5. Forme longue

Une étude menée auprès de 143 patients a mis en évidence la persistance dans le temps d'au moins un symptôme pour 87,4% des patients de la cohorte, en particulier une gêne respiratoire et de la fatigue (Carvi *et al.*, 2020). Il est estimé qu'une personne sur cinq présente des symptômes persistants après 5 semaines, tandis qu'une personne sur dix en souffre au-delà de 12 semaines (Gorna *et al.*, 2021). Ce syndrome est dorénavant appelé « syndrome COVID chronique » ou « COVID long », et la durée des symptômes semble être influencée par la charge virale (Baig, 2020 ; Menderson *et al.*, 2020). Yong (2020) a décrit des cas de COVID long chez des patients souffrant d'une forme bénigne à modérée (Yong, 2020). Ainsi, il semble que la sévérité de l'infection n'a pas d'impact sur la durée des symptômes.

Guedj *et al.* (2021) ont exploré le fonctionnement métabolique des personnes souffrant d'une forme longue de la maladie et ont mis en lumière un hypométabolisme touchant les bulbes olfactifs, le cervelet, le tronc cérébral ainsi que les régions limbiques impliquées dans la mémoire et les émotions (Guedj *et al.*, 2021). Dans cette étude, les atteintes olfactives ainsi que les altérations cognitives ont été associées à un hypométabolisme du cervelet.

1.2.6. Atteintes du système nerveux central

Comme abordé précédemment, certaines souches de coronavirus ont démontré leur potentiel d'invasion du système nerveux central. Le SARS-CoV-2 semble ne pas y faire exception, comme l'indique l'article de Asadi-Pooya et Simani, qui recense une atteinte neurologique chez un quart des patients touchés par la COVID-19 (Asadi-Pooya et Simani, 2020). Les mécanismes neuro-invasifs impliqués dans les atteintes du SNC apparaissent multiples : par atteinte directe de certains récepteurs, par transport rétrograde via les fibres nerveuses, ou encore par hypoxie (manque d'apport en oxygène dans les tissus) (Bridwell *et al.*, 2020).

Ces atteintes peuvent occasionner des troubles neurologiques sous de nombreuses formes. Nous nous proposons de référencer ici quelques symptômes, mais cette liste n'est pas

exhaustive et il est à prévoir que des études futures viendront enrichir les connaissances actuelles. Les atteintes les plus fréquemment citées sont une altération du niveau de conscience (confusion), des troubles de la mémoire à court terme, mais aussi des atteintes sévères comme des maladies cérébrovasculaires type accidents vasculaires cérébraux ischémiques (diminution de l'apport sanguin et d'oxygénation des tissus), une paralysie faciale, une névralgie (douleur sur le trajet d'un nerf sensitif), des neuropathies type syndrome de Guillain-Barré, et plus rarement des encéphalites et encéphalopathies (Bridwell *et al.*, 2020 ; Pinna *et al.*, 2020 ; Whittaker *et al.*, 2020 ; Zaim *et al.*, 2020).

De plus, les études menées sur les animaux ont mis en lumière la capacité du virus à induire une perte neuronale, même en l'absence d'encéphalite (Saleki *et al.*, 2020).

Dans l'étude rétrospective de Mao *et al.* (2020), le taux de patients ayant présenté des manifestations du système nerveux s'élève à 36,4% de l'ensemble de la cohorte, soit 78 des 214 patients. Parmi eux, 24,8% ont subi une atteinte du système nerveux central avec des symptômes de type vertiges et maux de tête, et près de 9% ont présenté une atteinte du système nerveux périphérique (Mao *et al.*, 2020).

Cette capacité du virus à pénétrer dans le SNC peut être partiellement responsable, à cause de l'invasion du tronc cérébral, du développement d'insuffisances respiratoires (Asadi-Pooya & Simani, 2020 ; Ritchie *et al.*, 2020).

Toutefois, à l'heure actuelle, il est difficile de savoir si ces réactions sont dues à une atteinte directe du système nerveux par le virus, si elles sont liées à une réponse inflammatoire exagérée ou encore à une infection des poumons, pouvant réduire la quantité d'oxygène fournie aux différents organes (Malayala & Raza, 2020 ; Ramage, 2020).

En outre, une certaine vigilance est de mise quant aux possibles interactions médicamenteuses qui peuvent augmenter le risque de troubles neurocognitifs ou entraîner des séquelles neurologiques (Bridwell *et al.*, 2020).

1.2.7. Démarche diagnostique

Élément capital dans la lutte contre l'épidémie, le diagnostic du SARS-CoV-2 a rapidement été au cœur des recherches.

Ce diagnostic se fait communément par l'analyse de prélèvements de cellules. Ce prélèvement s'effectue en général dans les fosses nasales à l'aide d'un écouvillon, ou bien au niveau des bronches si un doute clinique persiste après l'analyse du prélèvement nasopharyngé. Les cellules prélevées peuvent ensuite être analysées de deux manières. D'une part, la présence du virus peut être recherchée par *reverse transcription polymerase chain reaction* (réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse, RT-PCR), qui amplifie le génome du virus dans l'échantillon. D'autre part, les tests antigéniques peuvent être effectués pour détecter la présence des protéines virales dans les sécrétions. Enfin, le diagnostic peut également être posé suite à la sérologie (étude des sérums et des variations de leurs propriétés) d'un prélèvement sanguin. Cette analyse consiste à rechercher des immunoglobines spécifiques au SARS-CoV-2, des anticorps destinés à défendre l'organisme, présents dans le sang suite à une infection par le virus de la COVID-19. Enfin, la présence de certains indicateurs tels que les opacités en verre dépoli, signes de nodules pulmonaires, ou des ombres dans les radiographies des poumons peuvent mener au diagnostic clinique de la COVID-19 (Ahn *et al.*, 2020 ; Jin *et al.*, 2020 ; Lefevre *et al.*, 2020 ; Nagura-Ikeda *et al.*, 2020 ; Pascarella *et al.*, 2020).

1.2.8. Traitement et évolution

Au départ, le traitement d'une infection à la COVID-19 se voulait essentiellement symptomatique, faute de vaccins et de médicaments spécifiques à cette souche virale.

De manière générale, des traitements antiviraux, des antibiotiques ainsi que des corticostéroïdes sont utilisés. Parmi ces traitements, le paracétamol est prescrit en majorité, parfois accompagné d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de chloroquine et de corticostéroïdes nasaux et oraux. La ventilation mécanique est également utilisée pour les patients en situation d'hypoxie (Lechien *et al.*, 2020 ; Lofti *et al.*, 2020).

En l'absence de traitements efficaces et afin de contrôler l'expansion des contaminations, l'accent a été mis sur la détection précoce, l'isolement des malades et des cas contact, des confinements de la population et la mise en place de gestes barrières tels que le port d'un masque filtrant et la ventilation des lieux clos (Sun *et al.*, 2020).

A l'heure de la parution de ce travail, plusieurs vaccins ont été développés pour lutter contre le SARS-CoV-2. Il s'agit principalement de vaccins à vecteur viral, qui consistent à inoculer un virus qui imite l'infection naturelle en y ajoutant la protéine Spike (qui permet aux coronavirus de s'accrocher aux cellules), induisant une réponse immunitaire spécifique. Les vaccins à ARN messager, quant à eux, ont pour principe de séquencer le génome du virus, d'identifier la séquence contre laquelle le corps doit lutter, puis d'injecter la séquence d'ARN messager à l'hôte afin que les cellules produisent des protéines Spike, activant la fabrication d'anticorps (Heaton, 2020 ; Li *et al.*, 2020).

La maladie à coronavirus 2019, apparue chez l'homme en Chine à la fin de l'année 2019, est due au nouveau coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2).

Responsable d'une crise sanitaire de portée internationale, ce virus hautement contagieux est actuellement diagnostiqué par l'analyse de prélèvements de cellules, et les mesures de contrôle de l'expansion du virus les plus efficaces apparaissent être l'isolement des malades, ainsi que les gestes barrières.

Cette pathologie d'expression hétérogène peut causer une multitude de symptômes affectant des sphères diverses, dont la sévérité varie d'un état bénin à des atteintes létales. De nombreuses personnes infectées déplorent des symptômes persistants dans le temps.

I.3. Les atteintes cognitives causées par les virus neurotropes.

Les fonctions cognitives désignent l'ensemble des activités mentales qui permettent à l'humain d'être en interaction avec son environnement. Elles permettent notamment de percevoir, de se concentrer, d'adapter un comportement, d'interagir et d'apprendre. Ces compétences sont sous-tendues par différentes facultés telles que la mémoire, le langage, l'attention, la prise de décision, le raisonnement, mais aussi par des processus de contrôle de haut niveau, appelés fonctions exécutives, qui permettent d'assurer le fonctionnement cognitif : la planification, l'inhibition, la flexibilité, la vitesse de traitement, le jugement, la génération d'hypothèses, etc. (Gareau, 2016 ; Le Blanc, 2018).

La perturbation de ces fonctions peut être secondaire à différentes atteintes, comme une inflammation liée à une suractivation du système immunitaire, des troubles psychiatriques (troubles anxieux, troubles de l'humeur, troubles psychotiques), mais aussi liée à l'âge ou à la prise de médicaments. Avant tout, les troubles cognitifs sont synonymes d'atteinte neurologique et/ou de lésions cérébrales (Chakrabarty *et al.*, 2019 ; Culpepper *et al.*, 2017).

Les fonctions cognitives dépendent de réseaux cérébraux disséminés. Ainsi, une atteinte thalamique peut être responsable d'une altération du fonctionnement cognitif, par exemple chez les personnes atteintes de pathologies touchant les noyaux gris centraux, comme dans la paralysie supranucléaire progressive et la maladie de Parkinson (Agarwal & Gilbert, 2020 ; Ding *et al.*, 2015 ; Saleki *et al.*, 2020). Des lésions du thalamus peuvent entre autres être responsables de troubles mnésiques, d'un manque de flexibilité mentale, d'une altération de la vitesse de traitement et de l'inhibition (Dehghani & Wimmer, 2019 ; Van der Werf *et al.*, 2003).

Une atteinte du cortex préfrontal et du circuit pariéto-frontal peut aussi être à l'origine de troubles dysexécutifs et mnésiques, notamment concernant la mémoire à court terme ainsi que la mémoire de travail (Coubard *et al.*, 2011 ; DeRight, 2019 ; Parnaudeau *et al.*, 2018).

Le cervelet apparaît également impliqué dans le fonctionnement de la mémoire de travail et des fonctions exécutives (Guedj *et al.*, 2021).

Nous proposons ici une revue non exhaustive de virus pouvant infecter le système nerveux central, et dont résultent parfois des atteintes cognitives.

1.3.1. Le virus d'immunodéficience humaine (VIH)

Le virus d'immunodéficience humaine, en plus de son impact majeur sur le système immunitaire, est également responsable d'atteintes du SNC par l'altération du cerveau, de la moelle épinière ainsi que des nerfs périphériques. On estime que la moitié des patients connaissent des troubles cognitifs tels qu'une atteinte de la vitesse de traitement, des compétences mnésiques et exécutives. Si certains de ces troubles peuvent être expliqués par des comorbidités, d'autres se trouvent être en lien direct avec le virus (Clifford & Ances, 2013).

Il existe trois diagnostics possibles selon la sévérité du trouble de la cognition dans les activités de la vie quotidienne : le trouble neurocognitif asymptomatique (ANI), le trouble neurocognitif léger (MND) et la démence associée au VIH (HAD). Ce type de démence sous-corticale, également connue sous le nom d'encéphalopathie du VIH, se manifeste par des troubles de l'attention et de la concentration, un ralentissement moteur et des changements comportementaux, notamment à la suite de l'atrophie du cerveau et de modifications de la substance blanche (Clifford & Ances, 2013 ; Nightingale & Winston, 2017).

1.3.2. L'herpès simplex de type 1 (HSV-1)

Le virus de l'herpès de type 1 (HSV-1), connu pour être responsable de lésions vésiculaires labiales ou génitales selon l'atteinte, peut également atteindre le SNC et entraîner, dans de rares cas, une encéphalite herpétique (HSE). Les modèles animaux ont permis de mettre en évidence l'atteinte du cerveau par le virus de l'herpès de type 1 par neuro-dégénération, par neuro-inflammation et par accumulation de protéines provoquant une défaillance synaptique, entraînant un déclin cognitif marqué par une altération des compétences mnésiques chez les souris (De Chiara *et al.*, 2019).

1.3.3. Le cytomégalovirus (CMV)

Généralement asymptomatique ou causant des symptômes peu sévères, le cytomégalovirus (CMV) peut engendrer des difficultés de contrôle attentionnel chez l'enfant, mais aussi provoquer un déclin de la cognition chez les sujets âgés (Barnes *et al.*, 2018, ; Lee *et al.*, 2020 ; Stebbins *et al.*, 2020).

1.3.4. Le chikungunya (CHIKV)

Le virus du chikungunya (CHIKV) a également démontré son potentiel neurotrope. Aux symptômes de toux, d'éruptions cutanées et de douleurs articulaires s'ajoutent des encéphalites, encéphalopathies et des neuropathies. Des investigations ont permis de mettre en lumière des déficits mnésiques et attentionnels à long terme chez les personnes atteintes (Brizzi, 2017).

Plus généralement, la famille des arbovirus dont fait partie le chikungunya entraîne des infections d'expression asymptomatique ou bien des symptômes de type grippal. Des cas plus sévères ont été recensés, notamment des neuropathologies causant une inflammation du système nerveux central ou une infection neuronale par le virus, pouvant conduire à une méningite ou à une encéphalite (Clé *et al.*, 2020).

1.3.5. Zika (ZIKV)

Pénétrant dans les tissus cérébraux chez les humains et les animaux, le virus Zika (ZIKV) provoque des déficits mnésiques chez les souris, et une étude menée par Zucker *et al.* (2016) a démontré une atteinte de la mémoire ainsi que des fonctions exécutives chez un adolescent ayant été contaminé en 2016 (Figueiredo *et al.*, 2019 ; Zucker *et al.*, 2016).

Les fonctions cognitives englobent tous les processus intellectuels et mentaux qui nous permettent de fonctionner au quotidien, de percevoir, d'interagir et de nous adapter aux situations que nous rencontrons.

Certains virus, par leur potentiel d'invasion neuronale, apparaissent responsables d'atteintes de la cognition, notamment dans les domaines mnésiques et exécutifs.

PROBLÉMATIQUE ET HYPOTHÈSES

1. Problématique

Par le passé, les différentes souches de coronavirus ont démontré leur potentiel d'atteinte du système nerveux central. Il apparaît aujourd'hui que le virus du SARS-CoV-2 ne fait pas exception à la règle, et il est à prévoir que de futurs travaux viendront étoffer la myriade de symptômes d'ores et déjà recensés. De plus, de nouveaux questionnements émergent quant aux formes longues de la maladie à coronavirus 2019.

De nombreux témoignages de plaintes mnésiques, langagières et attentionnelles ont fleuri suite à une contamination par le virus responsable de la COVID-19.

En amont, les études menées sur différents virus neurotropes ont permis d'objectiver des altérations cognitives hétérogènes suite à une infection du système nerveux central.

De la même manière qu'une infection par certains virus influence les performances cognitives, le SARS-CoV-2 peut-il être responsable d'une atteinte de la cognition chez l'adulte ?

2. Hypothèses

Ce travail a pour objectif de dépister d'éventuels troubles de la cognition chez l'adulte après une infection par le SARS-CoV-2. De cet objectif découlent deux hypothèses principales :

- Hypothèse n°1 : on peut retrouver des déficits cognitifs chez l'adulte suite à une infection par le virus de la maladie à coronavirus 2019.
- Hypothèse n°2 : si l'hypothèse n°1 est validée, les processus cognitifs atteints sont similaires.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

II.1. Description de l'étude.

Les mécanismes permettant au virus du SARS-CoV-2 d'atteindre le SNC étant avérés et des troubles de la cognition ayant été décrits suite à l'infection par d'autres virus neurotropes, le but de ce travail est d'investiguer la présence potentielle d'une atteinte des processus cognitifs chez l'adulte suite à une infection par la COVID-19.

Il s'agit donc de dépister d'éventuels troubles cognitifs en l'absence de dysfonctionnement de la cognition antérieur à la contamination, et, si des signes d'altération cognitive se manifestent, de déterminer quels sont les processus touchés.

II.2. Recrutement des patients.

Le recrutement a été effectué à partir des demandes de patients ayant contracté la maladie à coronavirus 2019 et rapportant souffrir de symptômes persistants à distance de l'infection (après un mois minimum). Chaque patient ayant effectué une demande de consultation a été contacté par téléphone et s'est vu proposer une visite d'inclusion ainsi qu'une évaluation des fonctions cognitivo-linguistiques.

Les participants ont pris connaissance d'une lettre de consentement les informant que leur participation à l'étude était volontaire et qu'ils étaient libres de l'interrompre à tout moment. Il leur a été précisé que le plus strict anonymat serait respecté concernant leurs données personnelles et que seuls les responsables de l'étude y auraient accès.

Tous ont donné leur consentement écrit et ont déclaré accepter de participer librement et volontairement à cette étude.

II.3. Population de l'étude.

Les évaluations ont été réalisées au Centre Hospitalier Universitaire, à Bordeaux, durant une période allant du 16 mars au 9 avril 2021. Les patients devaient être âgés de plus

de 18 ans et avoir contracté le virus SARS-CoV-2, contamination ayant été confirmée en laboratoire ou par un CT-scan montrant des résultats radiologiques typiques.

Pour participer, les patients ne devaient pas présenter d'incapacité à parler et/ou à lire couramment la langue française ni de pathologies ou d'antécédents médicaux pouvant expliquer des troubles cognitifs. Les personnes ne bénéficiant pas d'une assurance maladie et celles sous tutelle ou sous curatelle n'étaient également pas incluses.

29 patients au total ont participé à la visite d'inclusion. 26 personnes ont été incluses dans l'étude et 3 ont été exclues car leur contamination n'avait pas été avérée.

Parmi les 26 participants restants, il y avait 9 hommes et 17 femmes, d'un niveau socio-professionnel compris entre le CEP et un niveau supérieur au BAC (tableau 1). Leurs âges allaient de 22 à 76 ans, et tous avaient contracté la maladie entre mars 2020 et mars 2021. La distance entre la durée écoulée depuis l'infection et la visite d'inclusion s'étendait de 1 à 12 mois (tableau 2).

4 des 26 patients ont été hospitalisés pour des raisons différentes. Il est à noter que parmi les participants ayant nécessité une hospitalisation, aucun n'a été intubé ni placé dans le coma.

Chacun des 26 patients témoignait de symptômes persistants depuis son infection.

Caractéristiques	Catégorie	Nombre	Pourcentage
Sexe du participant	Homme	9	34,6%
	Femme	17	65,4%
Niveau socio-professionnel	≤ CEP	0	0%
	CEP < < BAC	5	19,2%
	≥ BAC	21	80,8%

Tableau 1. Description des données qualitatives des participants.

Caractéristiques	Moyenne	Intervalle
Âge	50	[22;76]
Durée écoulée depuis l'infection (en mois)	5,3	[1;12]

Tableau 2. Description des données quantitatives des participants.

II.4. Organisation de l'étude.

Les patients recrutés ont été reçus au cours d'un unique rendez-vous, d'une durée allant d'1h30 à 2h. Ce rendez-vous incluait un entretien médical ainsi qu'une évaluation des fonctions cognitives et langagières, menée par deux étudiantes en orthophonie.

Les épreuves proposées, mesurées quantitativement, ont permis de donner des scores indiquant si les résultats obtenus par les patients étaient considérés comme ordinaires en regard de la norme attendue pour leur âge et leur niveau socio-professionnel. Si ces scores se trouvaient en deçà de la norme, ils ont été considérés comme pathologiques, c'est-à-dire indicateurs d'une atteinte de la fonction évaluée. Il était considéré qu'un score était pathologique lorsque celui-ci était inférieur à -1,65 déviation standard (ds).

Les données recueillies ont fait l'objet d'une analyse descriptive, afin de mettre en lumière d'éventuels troubles suite à une infection par le virus de la COVID-19. S'il apparaissait que des patients présentaient des scores en dessous de la norme attendue, il s'agissait alors d'analyser si les mêmes épreuves étaient échouées, c'est-à-dire si les atteintes relevées étaient les mêmes pour tous les patients.

Les tests statistiques du Chi2 ainsi que le test de Student ont permis de déterminer si des différences significatives existaient entre les différents groupes. Il était considéré qu'une différence entre deux groupes était significative si la p-value était inférieure à 0,05. Les différences observées sont indiquées sur les figures par la présence du symbole « * », en nombre plus ou moins important selon le degré de significativité.

II.5. Présentation du matériel.

Les tests suivants ont été choisis car ils proviennent de batteries d'évaluation largement utilisées pour l'évaluation cognitive dans la pratique clinique de nombreux professionnels (tableau 3). Cela pourrait également permettre une reproductibilité de l'étude.

Subtests	Fonctions évaluées	Input	Output
QPC	Plainte	Auditif	Verbal
Empans de la WAIS IV	Mémoire auditivo-verbale, mémoire de travail	Auditif	Verbal
PASAT	Mise à jour, attention, attention divisée, mémoire de travail verbale	Auditif	Verbal
RL-RI 16	Encodage, récupération et fixation en mémoire	Auditif et visuel	Verbal
Stroop	Inhibition, attention, vitesse de traitement	Visuel	Verbal
TMT	Flexibilité, attention, vitesse de traitement	Visuel	Manuel
Échelle PCL-S	État de stress post-traumatique	Visuel	Manuel
Rappel du RL-RI 16	Récupération		Verbal
Compréhension d'inférences ÉLÉA	Compréhension de l'implicite	Auditif	Verbal
Définition de mots ÉLÉA	Système sémantique, syntaxe	Auditif	Verbal
Dénomination BETL	Accès lexical	Visuel	Verbal
Échelle CES-D	Thymie	Visuel	Manuel

Tableau 3. Ordre de passation et synthèse des fonctions évaluées.

Un tableau détaillant les épreuves et les consignes est proposé en *annexe 5*.

II.5.1. Évaluation mnésique

Différentes composantes de la mémoire ont ici été évaluées.

La mémoire de travail a été spécifiquement investiguée par l'épreuve d'empans de la WAIS IV (Wechsler Adult Intelligence Scale). Cette épreuve indique les capacités de rétention en mémoire de ce qu'on appelle l'empan mnésique endroit du patient, reposant sur le fonctionnement de la boucle phonologique, l'un des sous-systèmes de la mémoire de travail, ainsi que l'empan inverse, qui nécessite le recrutement de l'administrateur central.

Les différentes étapes de la mémorisation que sont l'encodage (identification et mise en mémoire d'un stimulus), la récupération (processus permettant d'extraire une information de la mémoire) et la fixation ou stockage en mémoire (consolidation de l'information) ont été évaluées par le test du RL/RI-16 de Van der Linden *et al.*, développé en 2004.

II.5.2. Évaluation des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives ont été explorées par différents tests.

Le test de Stroop, développé par John Ridley Stroop en 1935, a permis d'explorer les capacités d'inhibition d'un sujet, mais aussi sa vitesse de traitement.

Les capacités de flexibilité mentale ainsi que la vitesse de traitement ont été investiguées par le Trail Making Test (TMT), créé par Ralph Reitan en 1944.

Ici, le test d'attention soutenue, le PASAT modifié, développé par Mazza & Naegele en 2018, a permis d'évaluer les capacités d'attention soutenue.

II.5.3. Évaluation langagière

Le langage a ici été investigué sur deux plans.

Tout d'abord, le versant réceptif a été évalué par l'épreuve de compréhension d'inférences de la batterie d'Évaluation du Langage Élaboré de l'Adulte cérébrolésé (ÉLÉA), développée par Angélique Moreira-Gendreau en 2016.

Sur le versant expressif, cette batterie a également permis l'exploration des compétences syntaxiques par une épreuve de définition de mots.

L'accès au lexique a été évalué par la Batterie d'Évaluation des Troubles Lexicaux (BETL, développée par Tran & Godefroy en 2015), via une épreuve de dénomination d'images.

II.5.4. Évaluation cognitive subjective

Le Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC), développé par Thomas-Antérion *et al.* en 2003, a été proposé aux sujets, afin de recueillir la plainte concernant la mémoire, les fonctions exécutives ou le langage. Les 10 questions impliquent une réponse dichotomique de type oui/non.

II.5.5. Évaluation thymique et traumatique

Afin d'évaluer la présence d'une éventuelle atteinte thymique ou traumatique pouvant expliquer des troubles de la cognition, différents auto-questionnaires ont été administrés aux patients.

L'échelle PCL-S (Posttraumatic stress disorder Checklist Scale - échelle de l'état de stress post-traumatique) a été créée par Weathers *et al.* en 1993, selon les critères diagnostiques du DSM IV. Celle-ci est composée de dix-sept items évaluant l'intensité des dix-sept symptômes d'état de stress post-traumatique présentés dans le DSM IV.

Enfin, l'état thymique a été investigué par la CES-D (Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale), un outil conçu par Radloff & Locke publié en 1977, visant à identifier une symptomatologie dépressive et à en déterminer la sévérité.

III. RÉSULTATS

III.1. Description générale.

Sur une population totale de 26 patients et d'après les critères définis dans la méthodologie, les résultats obtenus ont permis d'objectiver que 19 personnes présentaient des troubles cognitifs parmi les 26 personnes incluses dans l'étude, soit environ 73% de la cohorte.

Parmi les 26 participants, on retrouvait une atteinte mnésique pour 27% des patients. Les fonctions exécutives, quant à elles, étaient altérées pour 62% des patients, et le langage apparaissait touché pour 19% des patients (figure 1).

Au total, 7 personnes n'ont pas obtenu de résultats pathologiques, 13 présentaient un trouble dans un domaine isolé et 6 souffraient de troubles dans au moins deux domaines cognitifs.

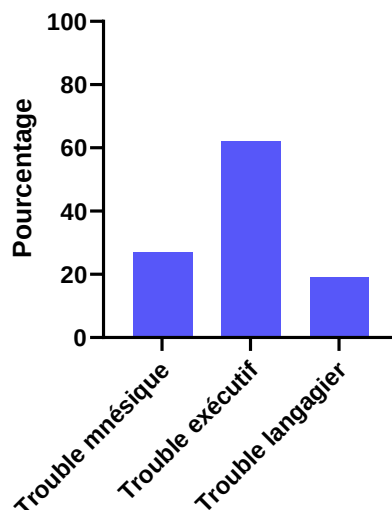


Figure 1. Répartition des troubles selon les domaines cognitifs (en pourcentage).

III.1.1. Atteinte mnésique

Les tests évaluant la mémoire montraient une atteinte des compétences mnésiques pour 7 des 26 patients, soit 27% de la cohorte. Parmi ces 7 patients, aucun ne présentait de trouble de la récupération en mémoire. En revanche, les troubles touchaient principalement la mémoire auditivo-verbale qui représentait 46% des troubles recensés, ainsi que la mémoire de travail pour 31% des troubles (figure 2). Au total, 6 des 7 patients présentaient des troubles de la mémoire auditivo-verbale et 4 présentaient des troubles de la mémoire de travail.

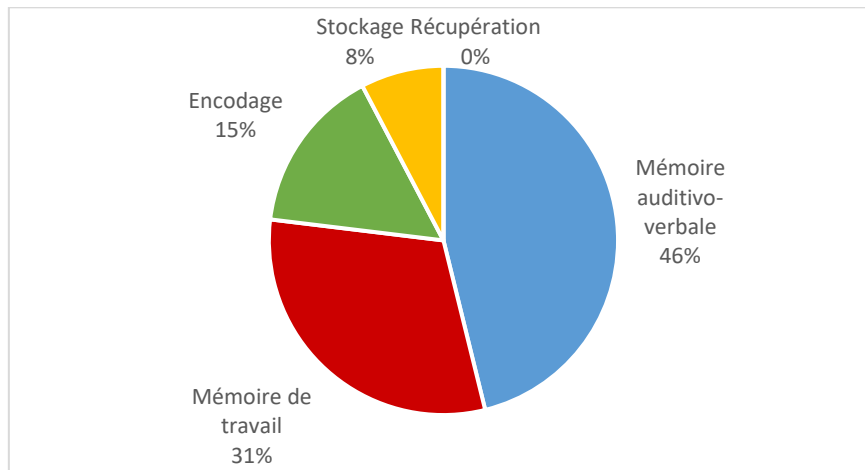


Figure 2. Répartition des troubles mnésiques.

III.1.2. Atteinte exécutive

Les fonctions exécutives apparaissaient altérées pour 62% des patients de la cohorte. Les troubles concernaient majoritairement les capacités attentionnelles pour 40% des troubles objectivés (figure 3). Les participants ont également obtenu des scores pathologiques lors des épreuves d'inhibition et de flexibilité. La vitesse de traitement était elle aussi altérée, pour 50% des patients présentant un trouble dysexécutif.

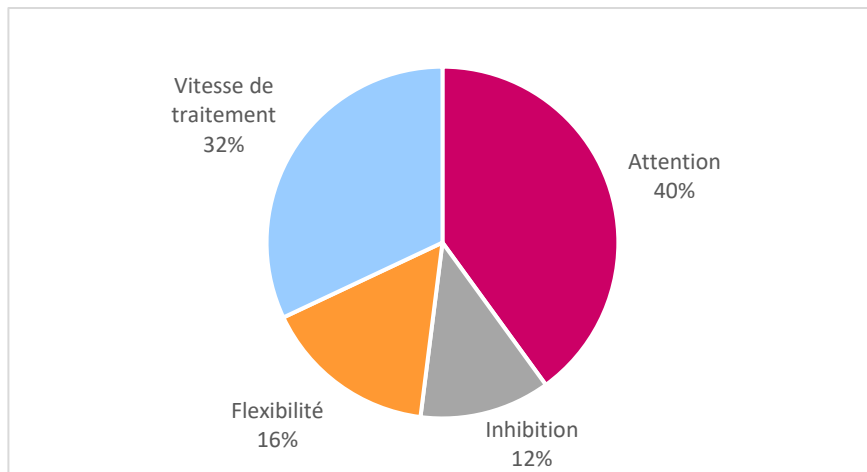


Figure 3. Répartition des troubles exécutifs.

III.1.3. Atteinte langagière

19% des participants (soit 5 patients) ont obtenu des résultats pathologiques lors des épreuves langagières. Parmi eux, aucun ne présentait de trouble d'accès lexical. Les troubles concernaient notamment l'élaboration syntaxique à hauteur de 57%, ainsi que la compréhension de l'implicite pour 43% des troubles (figure 4). Au total, 4 des 5 patients ont obtenu des scores déficitaires en syntaxe, 3 en compréhension de l'implicite.

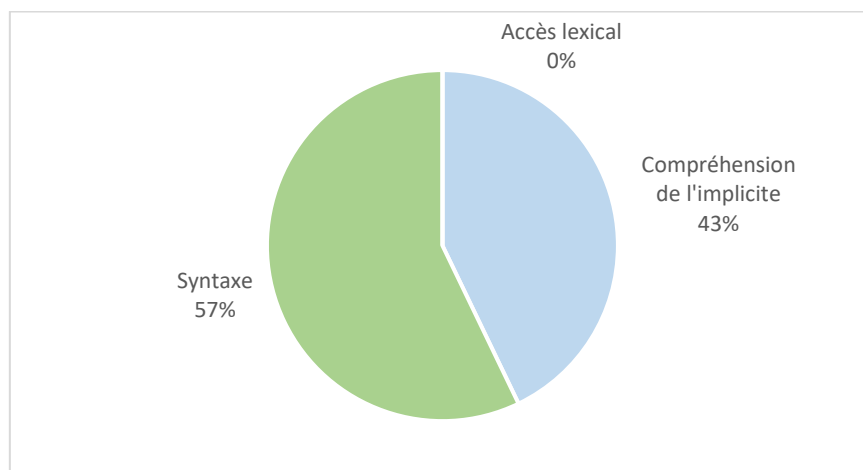


Figure 4. Répartition des troubles langagiers.

III.1.4. Plaintes cognitives, thymiques et traumatiques

(1) Plainte cognitive

Au total, 22 des 26 personnes témoignaient d'une plainte cognitive. Dans la population totale, 77% exprimaient une plainte mnésique, 54% une plainte exécutive et des difficultés de langage étaient rapportées par 85% d'entre elles (figure 5).

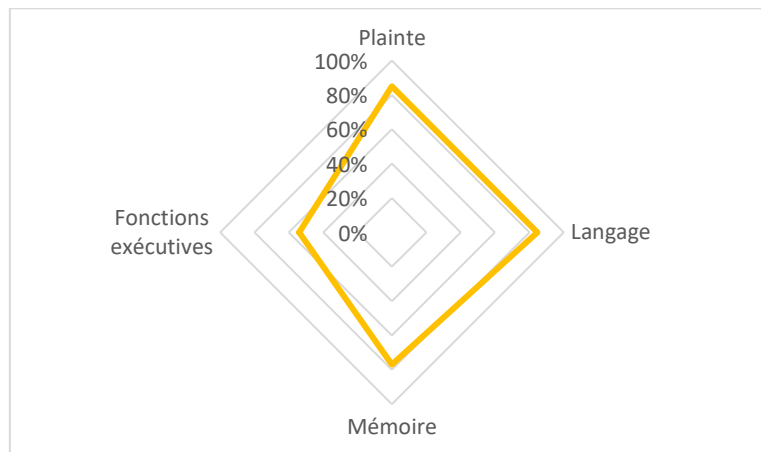


Figure 5. Répartition des plaintes cognitives.

(a) Plainte mnésique

Seuls 25% des 20 patients rapportant des difficultés mnésiques ont vu leur plainte objectivée, soit 5 personnes. Les atteintes observées concernaient la mémoire auditivo-verbale, la mémoire de travail, l'encodage ainsi que le stockage.

(b) Plainte exécutive

Sur les 14 patients souffrant de difficultés exécutives, 7 (soit 50%) ont obtenu des scores pathologiques lors des épreuves d'attention, d'inhibition, de flexibilité ainsi que de vitesse de traitement. Pour les 7 autres patients, la plainte n'a pu être objectivée.

(c) Plainte langagière

Parmi les 22 patients témoignant d'une plainte langagière, 18%, soit 4 participants, présentaient des déficits lors des épreuves. Alors que la plainte langagière exprimée concernait essentiellement des difficultés d'accès lexical, les résultats obtenus ont permis de mettre en lumière une atteinte de la compréhension de l'implicite ainsi qu'une altération des compétences syntaxiques, mais aucun déficit d'accès au lexique.

(2) Plaintes thymiques et traumatiques

L'échelle d'auto-évaluation de l'état thymique a mis en évidence un syndrome dépressif possible pour 27% des patients et un syndrome dépressif probable pour 35%, tandis qu'un état de stress post-traumatique était possible pour 19% des participants, probable pour 15% de la cohorte (figure 6).

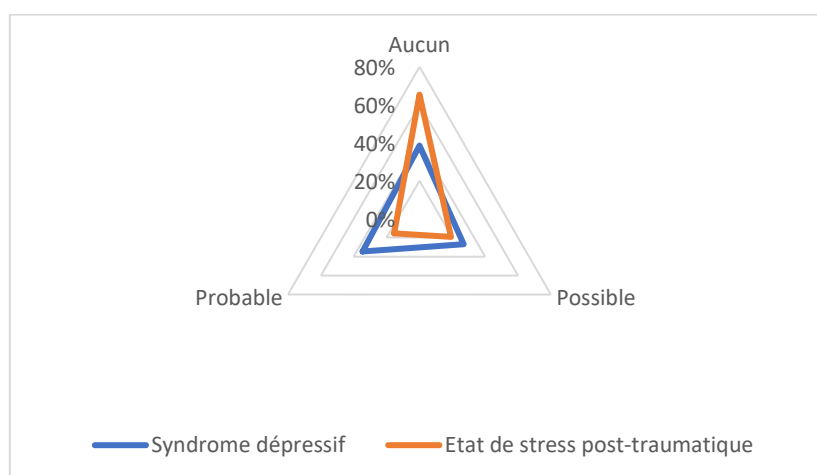


Figure 6. Répartition des plaintes thymiques et traumatiques.

III.1.5. Facteurs influençant la présence de troubles

Les échantillons étant d'effectifs supérieurs à 5, il a été possible de faire un test de Chi2 afin de comparer les résultats en fonction du niveau d'études. Les résultats montraient qu'il

n'y avait pas d'effet du niveau socio-professionnel sur la présence de troubles, la p-value étant supérieure à 0,05.

Le test de Student a permis d'indiquer que l'âge ainsi que la durée écoulée depuis l'infection n'avaient pas d'effet sur les performances des patients ($p > 0,05$).

En revanche, il existait une influence significative du sexe sur les troubles mnésiques et exécutifs ($p < 0,05$) (figure 7).

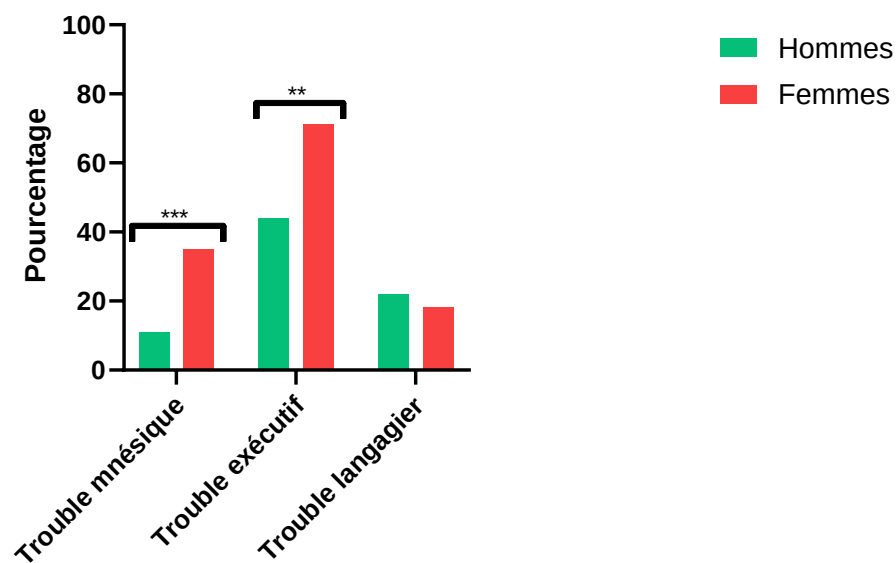


Figure 7. Répartition des troubles selon le sexe.

L'état thymique apparaissait également représenter un facteur influençant significativement les performances exécutives ($p < 0,05$).

De la même manière, la présence d'un état de stress post-traumatique avait un impact significatif sur les résultats obtenus lors des épreuves exécutives et langagières ($p < 0,05$).

DISCUSSION

Notre étude s'inscrit dans une dynamique de recherche large, visant à mieux comprendre et appréhender les troubles des patients atteints d'une forme longue de la maladie à coronavirus 2019. L'objectif de notre travail était d'examiner l'éventuel impact du virus sur les fonctions cognitives. Nos hypothèses prévoyaient une atteinte de ces compétences à la suite d'une infection et une certaine similarité concernant les fonctions altérées. Afin de vérifier ces hypothèses, nous avons mis en place une batterie de test visant à recenser et comparer les résultats obtenus sur une cohorte de 26 patients lors de tâches permettant d'évaluer les fonctions cognitives et langagières. Il s'agit d'un premier pas vers une meilleure connaissance de la symptomatologie cognitive de la maladie, que des études futures viendront probablement étayer.

I. Interprétation des résultats

Notre étude retrouve les résultats principaux suivants :

- Environ 75% des patients présentent des troubles cognitifs.
- Ces troubles sont associés à des troubles thymiques et plus présents chez les femmes.
- Ces troubles sont dysexécutifs pour la majorité, mais aussi mnésiques pour un quart des participants.

Ainsi, ce virus neurotrope semble impacter le fonctionnement cognitif des patients. L'étiologie précise de ces troubles reste malgré tout difficile à interpréter. En effet, le SARS-CoV-2 pourrait avoir un impact direct sur les structures cortico-sous-corticales, induisant des troubles cognitifs tels que ceux recensés dans la littérature suite à une atteinte thalamique, cérébelleuse ou préfrontale.

Nous remarquons une association forte entre les troubles cognitifs, les troubles thymiques et le stress post-traumatique, or ces pathologies sont connues pour induire des troubles de la cognition, notamment sur le versant exécutif (Qureshi *et al.*, 2011 ; Ritchie *et al.*, 2020).

Lors des consultations médicales, nous avons constaté de nombreuses plaintes liées au sommeil, pour lesquelles la question d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) s'est posée, et pour lesquelles des investigations sont en cours. La sévérité de la COVID-19 chez les porteurs de SAOS est actuellement discutée, mais la littérature ne fait pour l'heure pas cas d'un lien entre l'infection par le virus et le développement de ce syndrome. Causant fatigue et maux de tête, celui-ci pourrait être un facteur explicatif de troubles cognitifs.

Certains patients de notre cohorte ont exprimé souffrir de douleurs et d'asthénie, qui sont également des facteurs pouvant influencer les performances cognitives. L'atteinte de ces fonctions pourrait aussi bien être causée par une réponse inflammatoire excessive face à la présence du SARS-CoV-2 dans l'organisme, ou encore à un manque d'oxygénation des tissus cérébraux.

L'association entre les troubles cognitifs et le sexe reste difficilement interprétable. Il faudrait éviter une surinterprétation étant donné la répartition du sexe dans le recrutement des patients. En revanche, dans cette étude, l'âge, le niveau socio-professionnel ainsi que la durée écoulée depuis l'infection n'ont aucune incidence sur la présence de troubles cognitifs, quels qu'ils soient.

La durabilité des troubles dans le temps semble révélatrice d'une absence de rémission spontanée à court terme.

La sévérité de l'atteinte, quant à elle, n'apparaît pas être un facteur déterminant. Seules 2 des 4 personnes hospitalisées ont présenté des troubles très hétérogènes.

De manière générale, on observe une différence importante entre les plaintes dont témoignaient les patients et les troubles objectivés par les tests.

Les troubles relevés sont majoritairement dysexécutifs et mnésiques. Ces résultats évoquent une atteinte cortico-sous-corticale diffuse marquée par une altération de fonctions disséminées. Une atteinte des compétences langagières aurait été davantage localisée au

niveau du lobe temporal. On peut émettre l'hypothèse d'une dysrégulation des réseaux cortico-sous-corticaux, en opposition à une atteinte localisée de certaines structures.

L'atteinte langagière, dont la plainte était très importante pour une majorité de participants, n'a pas été objectivée.

II. Limites de l'étude

Une première limite de l'étude concerne l'effectif de notre cohorte. Nous pouvons supposer qu'avec un plus grand nombre de patients et de données, d'autres effets auraient pu être mis en évidence, rendant anecdotiques les résultats non homogènes.

En regard des plaintes exprimées et des troubles objectivés, la sensibilité des tests est remise en question, certains étant initialement créés pour des atteintes neurologiques modérées à sévères. L'exploration du versant langagier notamment n'a pas permis de mettre en lumière d'atteinte de l'accès lexical, faisant pourtant fréquemment l'objet de plaintes de la part des participants.

Le niveau cognitif antérieur de chaque patient n'étant pas connu, imputer les éventuels troubles à la COVID-19 peut ne pas être approprié. Même si les patients n'avaient a priori pas d'antécédent et que les résultats ont été comparés aux normes en fonction de l'âge et du niveau socio-professionnel, il n'est pas impossible que certains patients présentaient des troubles infracliniques préexistants.

Il apparaît important d'ajouter que chaque épreuve n'évalue pas de manière spécifique une seule fonction, mais qu'elle nécessite le recrutement de diverses composantes, parfois étroitement intriquées. Ainsi, par exemple, un déficit d'attention peut influencer les capacités mnésiques et langagières, rendant difficile l'identification des fonctions réellement perturbées. De la même manière, l'effet fatigabilité est difficilement quantifiable et peut nuire à l'interprétation des résultats.

De plus, concernant l'évaluation de l'accès lexical, il est à noter que l'épreuve ne permet d'évaluer que la dénomination de mots concrets.

Une caractéristique importante d'un bilan réside dans le fait qu'il évalue les fonctions à un instant précis, sans tenir compte des fluctuations de performances de la personne évaluée au cours de la journée, en fonction de son état thymique, de sa motivation, et bien d'autres éléments pouvant influencer sur sa disponibilité et son efficacité. Les résultats obtenus ne sont donc qu'une photographie obtenue à un moment déterminé et peuvent ne pas être représentatifs du fonctionnement global et habituel du patient. Dans le cas des personnes présentant une forme longue de la COVID-19 décrivant des fluctuations quotidiennes de leur état de santé, la variabilité des performances apparaît plus marquée.

En outre, les 26 patients ont été reçus à des heures différentes de la journée, et il est arrivé que la consultation médicale ait eu lieu avant le bilan cognitivo-linguistique. Ainsi, il n'est pas impossible qu'une certaine fatigue cognitive et physique suscitée par la consultation ait eu des effets lors du bilan orthophonique.

III. Perspectives

Une étude similaire portant sur un effectif plus important semble intéressante afin de mieux connaître les conséquences cognitives causées par le SARS-CoV-2. Comparer les résultats obtenus par les patients souffrant d'une forme longue de la COVID-19 aux résultats obtenus par des patients ayant recouvré toutes leurs capacités initiales pourrait également apporter un éclairage nouveau sur les atteintes décelées.

La plainte concernant l'accès lexical formulée par de nombreux patients n'ayant pas été objectivée, cette évaluation pourrait être complétée par des épreuves langagières plus sensibles, notamment en dénomination.

La problématique de forme longue de la COVID-19 reste largement à explorer, tant sur le plan des troubles divers et variés qui sont parfois spontanément résolutifs que sur le plan de la connaissance des méthodes de réhabilitation.

Il paraît possible que les demandes de remédiation orthophonique cognitivo-linguistique fleurissent à la suite d'une infection au SARS-CoV-2. L'évaluation de la plainte dont témoignent les patients pourrait se faire de manière plus écologique, afin d'objectiver les difficultés rencontrées au quotidien non mises en évidence par les tests. L'entretien mené par les orthophonistes pourrait également prendre toute son importance afin de préciser la plainte et d'en mesurer l'impact sur les actes de la vie quotidienne.

Notre travail offre des pistes de recherche intéressantes à poursuivre : une étude longitudinale pourrait en effet être envisagée afin de suivre l'évolution des troubles au cours du temps. Des examens complémentaires tels que l'imagerie cérébrale pourraient également permettre de détecter des dysfonctionnements métaboliques ou cérébraux.

La poursuite de ce travail auprès d'une plus grande cohorte est d'ores et déjà en cours et fera l'objet d'un futur mémoire d'orthophonie.

Les épreuves proposées lors des bilans étant utilisées par un grand nombre de professionnels, une reproductibilité de cette étude par les orthophonistes est possible, quel que soit leur mode d'exercice.

IV. Réflexion personnelle sur ce travail

Ce travail de recherche n'aura cessé de susciter mon intérêt, tant sous l'angle de la compréhension de ce virus multiface et sur l'aspect de l'évaluation cognitivo-linguistique que sur le plan humain. Ce mémoire m'aura permis de rencontrer des personnes résilientes et persévérantes malgré leurs difficultés et le fardeau que représentent les formes longues de la COVID-19. À mon sens, l'intérêt premier de ce travail est de contribuer à l'apport de connaissances afin d'accueillir la plainte des patients, de pouvoir y apporter une réponse et trouver ensemble des solutions pour la soulager.

Il a été intéressant pour moi de prendre conscience que le travail orthophonique ne peut se cantonner au langage car celui-ci est dépendant de nombreux facteurs, parmi lesquels on peut citer les fonctions exécutives, les compétences mnésiques, les émotions, le niveau socio-culturel...

CONCLUSION

Le but de ce travail était de contribuer à l'étude des troubles consécutifs à une atteinte par la maladie à coronavirus 2019. Plus précisément, notre recherche s'intéressait aux fonctions cognitives sur les plans mnésique, exécutif et langagier et avait pour objectif l'évaluation de ces processus afin de diagnostiquer une éventuelle atteinte de la cognition.

Nous émettions l'hypothèse de troubles cognitifs relatifs à cette infection et, dans le cas d'une atteinte, que les processus cognitifs altérés seraient similaires. Nous avons réalisé une étude auprès de 26 patients souffrant de troubles persistants suite à leur contamination, et comparé leurs performances aux données normatives des différents tests, en fonction de l'âge et du niveau socio-professionnel.

Notre étude met en évidence une altération des compétences mnésiques, exécutives et langagières suite à une infection au SARS-CoV-2 pour la majorité des participants. Notre hypothèse principale est donc vérifiée.

L'hétérogénéité des résultats ne nous permet pas de conclure à une perturbation systématique des mêmes processus malgré une certaine fréquence de déficits touchant des fonctions similaires.

BIBLIOGRAPHIE

A :

1. Agarwal, S., & Gilbert, R. (2020). Progressive Supranuclear Palsy. In *StatPearls*.
2. Ahn, D. G., Shin, H. J., Kim, M. H., Lee, S., Kim, H. S., Myoung, J., Kim, B. T., & Kim, S. J. (2020). Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of microbiology and biotechnology*, 30(3), 313–324.
3. Arbour, N., Day, R., Newcombe, J., & Talbot, P. J. (2000). Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *Journal of virology*, 74(19), 8913–8921.
4. Asadi-Pooya A. A. (2020). Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure*, 79, 49–52.
5. Asadi-Pooya, A. A., & Simani, L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the neurological sciences*, 413, 116832.

B :

6. Baig A. M. (2020). Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS chemical neuroscience*, 11(24), 4017–4020.
7. Banerjee, A., Kulcsar, K., Misra, V., Frieman, M., & Mossman, K. (2019). Bats and Coronaviruses. *Viruses*, 11(1), 41.
8. Barnes, L. L., Capuano, A. W., Aiello, A. E., Turner, A. D., Yolken, R. H., Torrey, E. F., & Bennett, D. A. (2015). Cytomegalovirus infection and risk of Alzheimer disease in older black and white individuals. *The Journal of infectious diseases*, 211(2), 230–237.
9. Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*, 383(25), 2451–2460.
10. Bridwell, R., Long, B., & Gottlieb, M. (2020). Neurologic complications of COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 38(7), 1549.e3–1549.e7.
11. Brizzi K. (2017). Neurologic Manifestation of Chikungunya Virus. *Current infectious disease reports*, 19(2), 6.

C :

12. Chakrabarty, T., Torres, I. J., Bond, D. J., & Yatham, L. N. (2019). Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. *Journal of affective disorders*, 245, 679–685.
13. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513
14. Cheng, Q., Yang, Y., & Gao, J. (2020). Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine*, 56, 102799.
15. Clé, M., Eldin, P., Briant, L., Lannuzel, A., Simonin, Y., Van de Perre, P., Cabié, A., & Salinas, S. (2020). Neurocognitive impacts of arbovirus infections. *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 233.
16. Clifford, D. B., & Ances, B. M. (2013). HIV-associated neurocognitive disorder. *The Lancet. Infectious diseases*, 13(11), 976–986.
17. Corona Lisboa J. L. (2020). COVID-19 : A New Coronavirus. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research*, 4(2),18-20.
18. Coubard, O. A., Ferrufino, L., Boura, M., Gripon, A., Renaud, M., & Bherer, L. (2011). Attentional control in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 25(3), 353–367.
19. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192.
20. Culpepper, L., Lam, R. W., & McIntyre, R. S. (2017). Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(9), 1383–1394.

D :

21. De Chiara, G., Piacentini, R., Fabiani, M., Mastrodonato, A., Marcocci, M. E., Limongi, D., Napoletani, G., Protto, V., Coluccio, P., Celestino, I., Li Puma, D. D., Grassi, C., & Palamara, A. T. (2019). Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice. *PLoS pathogens*, 15(3), e1007617.

22. Dehghani, N., & Wimmer, R. D. (2019). A Computational Perspective of the Role of the Thalamus in Cognition. *Neural computation*, 31(7), 1380–1418.
23. DeRight J. (2019). History of "Frontal" Syndromes and Executive Dysfunction. *Frontiers of neurology and neuroscience*, 44, 100–107.
24. Desforges, M., Le Coupanec, A., Brison, E., Meessen-Pinard, M., & Talbot, P. J. (2014). Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Advances in experimental medicine and biology*, 807, 75–96.
25. Desforges, M., Le Coupanec, A., Stodola, J. K., Meessen-Pinard, M., & Talbot, P. J. (2014). Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus research*, 194, 145–158.
26. Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgouin, A., Lajoie, L., Dubé, M., & Talbot, P. J. (2019). Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. *Viruses*, 12(1), 14.
27. Ding, W., Ding, L. J., Li, F. F., Han, Y., & Mu, L. (2015). Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: a review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19(12), 2275–2281.
28. Dong, X., Cao, Y. Y., Lu, X. X., Zhang, J. J., Du, H., Yan, Y. Q., Akdis, C. A., & Gao, Y. D. (2020). Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*, 75(7), 1699–1709.

E :

29. Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S. M., & Bahreini, E. (2020). A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological procedures online*, 22, 19.

F :

30. Fan, Y., Zhao, K., Shi, Z. L., & Zhou, P. (2019). Bat Coronaviruses in China. *Viruses*, 11(3), 210.
31. Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses : an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1282, 1–23.

32. Figueiredo, C. P., Barros-Aragão, F., Neris, R., Frost, P. S., Soares, C., Souza, I., Zeidler, J. D., Zamberlan, D. C., de Sousa, V. L., Souza, A. S., Guimarães, A., Bellio, M., Marcondes de Souza, J., Alves-Leon, S. V., Neves, G. A., Paula-Neto, H. A., Castro, N. G., De Felice, F. G., Assunção-Miranda, I., Clarke, J. R., ... Ferreira, S. T. (2019). Zika virus replicates in adult human brain tissue and impairs synapses and memory in mice. *Nature communications*, 10(1), 3890.

G :

33. Galván Casas, C., Català, A., Carretero Hernández, G., Rodríguez-Jiménez, P., Fernández-Nieto, D., Rodríguez-Villa Lario, A., Navarro Fernández, I., Ruiz-Villaverde, R., Falkenhain-López, D., Llamas Velasco, M., García-Gavín, J., Baniandrés, O., González-Cruz, C., Morillas-Lahuerta, V., Cubiró, X., Figueras Nart, I., Selda-Enriquez, G., Romaní, J., Fustà-Novell, X., Melian-Olivera, A., ... García-Doval, I. (2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *The British journal of dermatology*, 183(1), 71–77.
34. Gareau M. G. (2016). Cognitive Function and the Microbiome. *International review of neurobiology*, 131, 227–246.
35. Gorna, R., MacDermott, N., Rayner, C., O'Hara, M., Evans, S., Agyen, L., Nutland, W., Rogers, N., & Hastie, C. (2021). Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet (London, England)*, 397(10273), 455–457.
36. Guedj, E., Campion, J. Y., Dudouet, P., Kaphan, E., Bregeon, F., Tissot-Dupont, H., Guis, S., Barthelemy, F., Habert, P., Ceccaldi, M., Million, M., Raoult, D., Cammilleri, S., & Eldin, C. (2021). ¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 1–11. Advance online publication.
37. Gül Ü. (2020). COVID-19 and dermatology. *Turkish journal of medical sciences*, 10.3906/sag-2005-182. Advance online publication.

H :

38. Haagmans, B. L., & Osterhaus, A. D. (2006). Coronaviruses and their therapy. *Antiviral research*, 71(2-3), 397–403.

39. Hasöksüz, M., Kiliç, S., & Saraç, F. (2020). Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 549–556.
40. Heaton P. M. (2020). The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse. *The New England journal of medicine*, 383(20), 1986–1988.
41. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020a). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.
42. Huang, X., Wei, F., Hu, L., Wen, L., & Chen, K. (2020b). Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Archives of Iranian medicine*, 23(4), 268–271.

J :

43. Jia, J. L., Kamceva, M., Rao, S. A., & Linos, E. (2020). Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 687–690.
44. Jimenez-Cauhe, J., Ortega-Quijano, D., de Perosanz-Lobo, D., Burgos-Blasco, P., Vañó-Galván, S., Fernandez-Guarino, M., & Fernandez-Nieto, D. (2020). Enanthem in Patients With COVID-19 and Skin Rash. *JAMA dermatology*, 156(10), 1134–1136. Advance online publication.
45. Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.

K :

46. Kin, N., & Vabret, A. (2016). L'infection à MERS-CoV: enjeux sanitaires, diagnostic et épidémiologie. *La lettre de l'infectiologue*, 31(5), 190–198.

L :

47. Lan, L., Xu, D., Ye, G., Xia, C., Wang, S., Li, Y., & Xu, H. (2020). Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*, 323(15), 1502–1503.
48. Latalaska, M., & Mackiewicz, J. (2020). The implication of ocular manifestation of COVID-19 for medical staff and patients - systematic review. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*, 27(2), 165–170.

49. Le Blanc, B. (2018). Cognition et cognitique. *Hermès, La Revue*, 80(1), 37-38.
50. Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(8), 2251–2261.
51. Lee, S. M., Mitchell, R., Knight, J. A., Mazzulli, T., Relton, C., Khodayari Moez, E., & Hung, R. J. (2020). Early-childhood cytomegalovirus (CMV) infection and children's neurocognitive development. *International journal of epidemiology*, dyaa232. Advance online publication.
52. Lefeuvre, C., Przyrowski, É., & Apaire-Marchais, V. (2020). Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actualités pharmaceutiques*, 59(599), 18–23.
53. Li, Y. D., Chi, W. Y., Su, J. H., Ferrall, L., Hung, C. F., & Wu, T. C. (2020). Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *Journal of biomedical science*, 27(1), 104.
54. Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 508, 254–266.

M :

55. Malayala, S. V., & Raza, A. (2020). A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. *Cureus*, 12(6), e8918.
56. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683–690.

57. Mendelson, M., Nel, J., Blumberg, L., Madhi, S. A., Dryden, M., Stevens, W., & Venter, F. (2020). Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 111(1), 10–12.
58. Montalvan, V., Lee, J., Bueso, T., De Toledo, J., & Rivas, K. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 194, 105921.

N :

59. Nagura-Ikeda, M., Imai, K., Tabata, S., Miyoshi, K., Murahara, N., Mizuno, T., Horiuchi, M., Kato, K., Imoto, Y., Iwata, M., Mimura, S., Ito, T., Tamura, K., & Kato, Y. (2020). Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *Journal of clinical microbiology*, 58(9), e01438-20.
60. Nath A. (2020). Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*, 94(19), 809–810.
61. Nightingale, S., & Winston, A. (2017). Measuring and managing cognitive impairment in HIV. *AIDS (London, England)*, 31 Suppl 2, S165–S172.
62. Ng Kee Kwong, K. C., Mehta, P. R., Shukla, G., & Mehta, A. R. (2020). COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 77, 13–16.

O :

63. Office national des forêts (2020). *Mille espèces de chauves-souris à travers le monde*. http://www1.onf.fr/activites_nature/sommaire/decouvrir/animaux/chauves_souris/decouverte/20080827-144717-35462/@@index.html
64. Organisation mondiale de la santé. (2020). *Appellation de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et du virus qui la cause*. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-%28covid-2019%29-and-the-virus-that-causes-it>

65. Özçelik Korkmaz, M., Eğilmez, O. K., Özçelik, M. A., & Güven, M. (2020). Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 1–11. Advance online publication.

P :

66. Parnaudeau, S., Bolkan, S. S., & Kellendonk, C. (2018). The Mediodorsal Thalamus: An Essential Partner of the Prefrontal Cortex for Cognition. *Biological psychiatry*, 83(8), 648–656.
67. Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., Scarlata, S., & Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of internal medicine*, 288(2), 192–206.
68. Pinna, P., Grewal, P., Hall, J. P., Tavaréz, T., Dafer, R. M., Garg, R., Osteraas, N. D., Pellack, D. R., Asthana, A., Fegan, K., Patel, V., Conners, J. J., John, S., & Silva, I. D. (2020). Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *Journal of the neurological sciences*, 415, 116969.

Q :

69. Qureshi, S. U., Long, M. E., Bradshaw, M. R., Pyne, J. M., Magruder, K. M., Kimbrell, T., Hudson, T. J., Jawaid, A., Schulz, P. E., & Kunik, M. E. (2011). Does PTSD impair cognition beyond the effect of trauma?. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 23(1), 16–28.

R :

70. Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in immunology*, 11, 1446.
71. Ramage A. E. (2020). Potential for Cognitive Communication Impairment in COVID-19 Survivors: A Call to Action for Speech-Language Pathologists. *American journal of speech-language pathology*, 29(4), 1821–1832.

72. Renu, K., Prasanna, P. L., & Valsala Gopalakrishnan, A. (2020). Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. *Life sciences*, 255, 117839.
73. Riou, J., & Althaus, C. L. (2020). Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(4), 2000058.
74. Ritchie, K., Chan, D., & Watermeyer, T. (2020). The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?. *Brain communications*, 2(2), fcaa069.
75. Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433.
76. Ryu, B. H., Cho, Y., Cho, O. H., Hong, S. I., Kim, S., & Lee, S. (2020). Environmental contamination of SARS-CoV-2 during the COVID-19 outbreak in South Korea. *American journal of infection control*, 48(8), 875–879.

S :

77. Saleki, K., Banazadeh, M., Saghazadeh, A., & Rezaei, N. (2020). The involvement of the central nervous system in patients with COVID-19. *Reviews in the neurosciences*, 31(4), 453–456.
78. Seah, I., & Agrawal, R. (2020). Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocular immunology and inflammation*, 28(3), 391–395.
79. Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., & Kayhan, S. (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical rheumatology*, 39(7), 2085–2094.
80. Stebbins, R. C., Noppert, G. A., Yang, Y. C., Dowd, J. B., Simanek, A., & Aiello, A. E. (2020). Immune Response to Cytomegalovirus and Cognition in the Health and Retirement Study. *American journal of epidemiology*, kwaa238. Advance online publication.
81. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in microbiology*, 24(6), 490–502.

T :

82. Tezer, H., & Bedir Demirdağ, T. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 592–603.
83. Teuwen, L. A., Geldhof, V., Pasut, A., & Carmeliet, P. (2020). COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature reviews. Immunology*, 20(7), 389–391.

V :

84. Vabret, A., Dina, J., Brison, E., Brouard, J., & Freymuth, F. (2009). Coronavirus humains (HCoV) [Human coronaviruses]. *Pathologie-biologie*, 57(2), 149–160.
85. Van der Werf, Y. D., Scheltens, P., Lindeboom, J., Witter, M. P., Uylings, H. B., & Jolles, J. (2003). Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. *Neuropsychologia*, 41(10), 1330–1344.

W :

86. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 470–473.
87. Whittaker, A., Anson, M., & Harky, A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta neurologica Scandinavica*, 142(1), 14–22.
88. Willcox, M. D., Walsh, K., Nichols, J. J., Morgan, P. B., & Jones, L. W. (2020). The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clinical & experimental optometry*, 103(4), 418–424.
89. Wollina, U., Karadağ, A. S., Rowland-Payne, C., Chiriac, A., & Lotti, T. (2020). Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatologic therapy*, e13549. Advance online publication.
90. Wu, Y. C., Chen, C. S., & Chan, Y. J. (2020). The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 83(3), 217–220.
91. Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., & Wu, K. (2020). Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA ophthalmology*, 138(5), 575–578.

Y :

92. Yeh, E. A., Collins, A., Cohen, M. E., Duffner, P. K., & Faden, H. (2004). Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*, 113(1 Pt 1), e73–e76.
93. Yong, E., 2020a. COVID-19 Can Last for Several Months. The Atlantic. Available from:. Accessed 31 July 2020. <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/06/covid-19-coronavirus-longterm-symptoms-months/612679/>.

Z :

94. Zaim, S., Chong, J. H., Sankaranarayanan, V., & Harky, A. (2020). COVID-19 and Multiorgan Response. *Current problems in cardiology*, 45(8), 100618.
95. Zhai, P., Ding, Y., Wu, X., Long, J., Zhong, Y., & Li, Y. (2020). The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105955.
96. Zhou, M., Zhang, X., & Qu, J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of medicine*, 14(2), 126–135.
97. Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA neurology*, 77(8), 1018–1027.
98. Zucker, J., Neu, N., Chiriboga, C. A., Hinton, V. J., Leonardo, M., Sheikh, A., & Thakur, K. (2017). Zika Virus-Associated Cognitive Impairment in Adolescent, 2016. *Emerging infectious diseases*, 23(6), 1047–1048.

Annexes

Annexe 1 : Su *et al.* (2016), Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses.

Table 1. Comparison of Clinical Symptoms, Incubation Time, Median Time to Death, and Case Fatality Rates of Human Coronaviruses

HCoV	Clinical Symptoms	Case Fatality Rate	Incubation Period	Median Time to Death	Refs
229E	General malaise Headache Nasal discharge Sneezing Sore throat Fever and cough (10–20% of patients)	N/A ^a	2–5 days	—	[18,81,82]
OC43	General malaise Headache Nasal discharge Sneezing Sore throat Fever and cough (10–20% of patients)	N/A	2–5 days	—	[18,82–84]
SARS-CoV	Fever Myalgia Headache Malaise Chills Nonproductive cough Dyspnea Respiratory distress Diarrhea (30–40% of patients)	9%	2–11 days	23 days	[19,42,85–88]
NL63	Cough, Rhinorrhea Tachypnea Fever Hypoxia Obstructive laryngitis (croup)	N/A	2–4 days	—	[89–92]
HKU1	Fever Running nose Cough Dyspnea	N/A	2–4 days	—	[2,32–34,93,94]
MERS-CoV	Fever Cough Chills Sore throat Myalgia Arthralgia Dyspnea Pneumonia Diarrhea and vomiting (one-third of patients) Acute renal impairment	36%	2–13 days	14 days	[41–43,95,96]

^aN/A, not applicable.

Annexe 2 : Fan et al. (2019), Bat Coronaviruses in China.

Table 1. International Committee of Taxonomy of Viruses (ICTV) classification of coronaviruses species, reservoir hosts, and presence reported in China.

Coronavirus Species	Abbreviations	Human	Bats	Other Animals	Reported in China
Bat coronavirus HKU10	BtCoV-HKU10		Yes		Yes [7,8,26,27]
Bat coronavirus CDPHE15	BtCoV-CDPHE15		Yes		No
<i>Rhinolophus ferrumequinum</i> alphacoronavirus HuB-2013	BtRCoV-HuB13		Yes		Yes [8]
* Human coronavirus 229E	HCoV-229E	Yes			Yes [28,29]
Lucheng Rn rat coronavirus	LRNV			Yes (rat)	Yes [30]
Ferret coronavirus	FRCoV			Yes (ferret)	No [31]
* Mink coronavirus 1	MCoV			Yes (mink)	No [14]
<i>Miniopterus</i> bat coronavirus 1	BtMiCoV-1		Yes		Yes [7,8,32–37]
<i>Miniopterus</i> bat coronavirus HKU8	BtMiCoV-HKU8		Yes		Yes [7,8,33–35,37–41]
<i>Myotis rickettsi</i> alphacoronavirus Sax-2011	BtMy-Sax11		Yes		Yes [8,37]
<i>Nyctalus velutinus</i> alphacoronavirus SC-2013	BtNy-Sc13		Yes		Yes [8]
* Porcine epidemic diarrhea virus	PEDV			Yes (pig)	Yes [42]
<i>Scotophilus</i> bat coronavirus 512	BtScCoV-512		Yes		Yes [37]
* Rhinolophus bat coronavirus HKU2 (SADS)	BtRhCoV-HKU2		Yes	Yes	Yes [2,7,8,38,43–45]
* Human coronavirus NL63	HCoV-NL63	Yes			Yes [28,29]
NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b	BtKYNL63		Yes		No [24]
* Alphacoronavirus 1 (Transmissible gastroenteritis virus)	TGEV			Yes (pig)	Yes [42]
China <i>Rattus</i> coronavirus HKU24	RtCoV-HKU24			Yes (rat)	Yes [46]
* Human coronavirus HKU1	HCoV-HKU1	Yes			Yes [28,29]
* Murine coronavirus (Murine hepatitis coronavirus)	MHV			Yes (mouse)	No [47]
Bat <i>Hipobates</i> coronavirus Zhejiang2013	BtHpCoV-ZJ13		Yes		Yes [8]
Hedgehog coronavirus 1	EriCoV-1			Yes (hedgehog)	No [48]
* Middle East respiratory syndrome-related coronavirus	MERSr-CoV	Yes	Yes		Yes [49,50]
<i>Pipistrellus</i> bat coronavirus HKU5	BtPiCoV-HKU5		Yes		Yes [38,39,49,51,52]
<i>Tylonycteris</i> bat coronavirus HKU4	BtTyCoV-HKU4		Yes		Yes [36,38,39,49–51]
<i>Rousettus</i> bat coronavirus GCCDC1	BtRoCoV-GCCDC1		Yes		Yes [53–55]
<i>Rousettus</i> bat coronavirus HKU9	BtRoCoV-HKU9		Yes		Yes [39,55–57]
* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus	SARSr-CoV	Yes	Yes		Yes [7,8,20–22,27,37,40,45,58–64]
* Betacoronavirus 1 (Human coronavirus OC43)	HCoV-OC43	Yes			Yes [28,29]
Wigeon coronavirus HKU20	WiCoV-HKU20			Yes (bird)	Yes [65]
Bulbul coronavirus HKU11	BuCoV-HKU11			Yes (bird)	Yes [65]
Coronavirus HKU15	PoCoV-HKU15			Yes (pig)	Yes [66]
Munia coronavirus HKU13	MuCoV-HKU13			Yes (bird)	Yes [65]
White-eye coronavirus HKU16	WECoV-HKU16			Yes (bird)	Yes [65]
Night heron coronavirus HKU19	NHCoV-HKU19			Yes (bird)	Yes [65]
Common moorhen coronavirus HKU21	CMCoV-HKU21			Yes (bird)	Yes [65]
* ² Beluga whale coronavirus SW1	BWCoV-SW1			Yes (whale)	No [13]
* Avian infectious bronchitis virus	IBV			Yes (bird)	Yes [12]

* The disease-causing CoVs are indicated and the three zoonotic CoVs are in bold. *² BWCoV-SW1 was found in a sick whale, but whether it was the etiological agent of the infection was not proven. # Carrier of this virus was confirmed as *Eonycteris spelaea*, but not *Rousettus* bats. The virus was renamed accordingly.

Annexe 3 : Cheng et al. (2020), Infectivity of human coronavirus in brain

Table 1
Representative cases of CNS infection with hCoVs

hCoV	Age/Sex	Onset Symptoms	Neurological Symptoms/Signs	Chest Radiography	Brain CT/MRI	CSF	Other Special Tests	Outcome	Ref
SARS-CoV	39/M	fever, chills, malaise, headache, dizziness, myalgia	obscured monocular vision (26) →epiphora, vomiting, delirium (28) →coma (33) →brain herniation (35)	left lower lobe infiltrates (11) →obvious resolution (28) →progressive bilateral infiltrations (35)	CT: broad encephalic pathological changes of probably ischemia and necrosis and brain edema (33)	none	Eye-ground exam: an exudation around the visual yellow zone (26)	Death (35)	[25]
SARS-CoV	32/F	myalgia, fever, chills, rigor, unproductive cough (w26 of pregnancy)	generalized tonic-clonic convulsion with loss of consciousness and up-rolling eyeballs for 1 min (29)	Patchy consolidations over the right upper lobe and both lower lobes (7)	MRI: no abnormalities (53)	opening pressure of 15cm of water, clear, cultures (-), SARS-CoV by RT-PCR (+) (29)	Electroencephalogram: no abnormalities (46)	Recovery (34), pregnancy terminated by CS (15)	[28]
SARS-CoV	59/F	swinging fever, chills, productive cough, diarrhea	vomiting, episodes of four-limb twitching, confused, disoriented →recurred and prolonged (>30min) seizures	CT: progressive bilateral consolidation	CT: no abnormalities	Normal opening pressure, clear, cultures (-), SARS-CoV by RT-PCR (-)	none	Recovery	[29]
MERS-CoV	74/M	fever	ataxia, vomiting, confusion (0) / dysmetria, decreased motor power on the left side (3) →coma, GCS 3–4 (27)	infiltrate in the mid right lung zone (3) →progression in air space disease (10)	CT: multiple chronic lacunar strokes but no acute changes (3) →an interval development of numerous patchy and one large hypodensities (27) MRI: moderate chronic small vessel ischemic changes (8) →multiple bilateral patchy areas of signal abnormality (31)	MERS-CoV by RT-PCR (-)	none	Death (37)	[30]
MERS-CoV	57/M	flu-like illness, fever, diabetic foot	unresponsive, hypotensive with left-sided facial paralysis (7)		CT: two subtle hypodensities at right semi-ovale and left basal ganglia, likely small lacunar infarctions, near total occlusion at origin of internal carotid arteries with M1 narrowing of left MCA (7) CT: interval multiple patchy hypodensities, MRI: bilateral signal abnormalities consistent with acute infarction (11)	none	none	Death (12)	[30]
MERS-CoV	45/M	productive cough, dyspnea, rigors, fever, diarrhea	Low GCS (34)	infiltrate in the lower and mid right zones (10)	CT: no acute abnormality (34) MRI: confluent T2WI/FLAIR hyperintensity within the white matter of both cerebral hemispheres and along the corticospinal tract (35)	MERS-CoV by RT-PCR (-)		Recovery (117)	[30]
MERS-CoV	34/F	high-grade fever, generalized bone pain and fatigue	Severe headache, nausea, vomiting, GCS 3/15 (15)	right lung homogenous opacity	CT: right frontal lobe intracerebral hemorrhage with massive brain edema and midline shift (15)			Death (~60)	[31]
MERS-CoV	28/M	fever, generalized myalgia, dizziness, productive cough	Weakness in both legs and inability to walk with numbness and tingling in stocking distribution		MRI: normal	normal	NCV: length dependent axonal polyneuropathy	Recovery	[31]
OC43	15/M	upper respiratory tract illness	numbness in the lower extremities, difficulty walking, clumsiness in right hand, increased irritability / mild distal weakness in the right hand and foot, patchy loss of vibration and temperature sensation below T10, mild dysmetria of the left hand, poor heel-to-toe walking, ataxic gait (7)		MRI: lesions on T2-weighted imaging at C4–C5 and at T7–T8. The spinal cord lesions were non-enhancing. Patchy areas of hyperintensity (7) →MRI: improvement of the lesions in the brain and cerebellum (~42) →MRI: a possible new lesion in the left hemisphere of the cerebellum. The periventricular lesion in the right cerebral hemisphere appeared brighter and larger. The spinal cord lesions had resolved (90)	OC43 by RT-PCR (+)		Recovery	[13]
OC43 + 229E	3/F	fever, rhinorrhea, cough, weakness	inability to walk / damaged swallowing, chewing and speech functions, muscle strength 0/5, absent deep tendon reflexes, flexor plantar response (1)	normal	MRI: no abnormalities	normal pressure, glucose and protein, culture (-)	EMG: no pathological findings.	Recovery	[15]

2

Q. Cheng et al. / Brain Medicine 56 (2020) 102739

Annexe 4 : Huang, Wei et al. (2020b), Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19

Table 1. Summary of Clinical Characteristics of Patients Infected with COVID-19

Author	Study Location	Age Range	Median Age (y)	No. Patients	Fever (%)	Rhinorrhea (%)	Cough (%)	Fatigue (%)	Headache (%)	Diarrhea (%)	Chest Tightness /Dyspnea (%)
Zhao et al, 2020 ¹⁷	Guangxi, China	11–68	45	28	18 (64)	2 (7)	12 (43)	7 (25)	4 (14)	NA	3 (11)
Yu et al, 2020 ¹⁸	Guangzhou, China	33–62	50	91	70 (77)	NA	57 (63)	19 (21)	11 (12)	5 (5)	5 (5)
Chen et al, 2020 ¹⁹	Wuhan, China	26–79	56	29	28 (97)	NA	21 (72)	12 (41)	2 (7)	4 (14)	17 (59)
Liu et al, 2020 ²⁰	Shenzhen, China	10–72	63	12	10 (83)	NA	11 (92)	NA	0 (0)	2 (17)	NA
Tian et al, 2020 ²¹	Beijing, China	1–94	48	262	215 (82)	NA	120 (46)	69 (26)	17 (6)	NA	18 (7)
Wang et al, 2020 ²²	Wuhan, China	42–68	56	138	136 (99)	NA	82 (59)	96 (70)	9 (7)	14 (10)	43 (31)
Liu et al, 2020 ²³	Wuhan, China	43–66	55	109	90 (83)	NA	67 (61)	62 (57)	NA	12 (11)	NA
Xu et al, 2020 ²⁴	Zhejiang, China	32–52	41	62	48 (77)	NA	50 (81)	32 (52)	21 (34)	3 (5)	NA
Chen et al, 2020 ¹²	Wuhan, China	21–82	56	99	82 (83)	4 (4)	81 (82)	NA	8 (8)	2 (2)	2 (2)
Yang et al, 2020 ⁴	Wuhan, China	NA	60	52	51 (98)	3 (6)	40 (77)	NA	3 (6)	NA	1 (2)

Annexe 5 : Présentation des épreuves

Questionnaire de plainte cognitive	Plainte	10 questions permettent de cibler la plainte cognitive par une réponse dichotomique de type oui/non.
Empans de la WAIS IV	Mémoire auditivo-verbale, mémoire de travail	2 tâches : - Présentation de chiffres donnés à l'oral que le sujet doit retenir et restituer tels quels. La suite de chiffre est allongée au fur et à mesure. - Présentation de chiffres donnés à l'oral que le sujet doit retenir et restituer dans l'ordre inverse. La suite de chiffre est allongée au fur et à mesure.
PASAT	Mise à jour, attention, attention divisée, mémoire de travail verbale	Présentation d'une suite de chiffres continue dont il faut donner la somme, au fur et à mesure, des nombres anciens.
RL-RI 16	Encodage, récupération et fixation en mémoire	Présentation visuelle de 16 mots à mémoriser puis à restituer immédiatement. Si tous les mots ne sont pas restitués en deux minutes, on indice par la catégorie à laquelle appartient le mot. On propose ensuite une tâche distractive durant vingt secondes (le patient doit compter à rebours), puis on demande de rappeler tous

		les mots de la liste initiale. Au total, le patient doit restituer les mots mémorisés 3 fois, avec une tâche distractive entre chaque rappel. Un rappel différé est demandé, 20 minutes plus tard.
Stroop	Inhibition, attention, vitesse de traitement	3 tâches : - Dénomination de couleurs (rectangles colorés). - Lecture de noms de couleurs (mots noirs). - Interférence (noms de couleurs colorés dont la couleur de l'encre est à dénommer).
TMT	Flexibilité, attention, vitesse de traitement	2 tâches : - Disposition aléatoire de chiffres à relier dans l'ordre croissant. - Disposition aléatoire de chiffres et de lettres à relier en alternance, dans l'ordre croissant et dans l'ordre alphabétique.
Compréhension d'inférences de l'ÉLÉA	Compréhension de l'implicite	Présentation orale d'un scénario contenant une inférence, succédé d'une question visant à explorer la compréhension de l'implicite.
Définition de mots de l'ÉLÉA	Système sémantique, syntaxe	Présentation orale de 5 mots (4 adjectifs et 1 verbe) à définir.
Dénomination de la BETL	Accès lexical	Présentation de 54 images à dénommer. Enregistrement informatisé du temps de réponse.
Échelle PCL-S	État de stress post-traumatique	17 items représentant les 17 symptômes de l'état de stress post-traumatique, à coter entre 1 et 5 selon l'intensité et la fréquence des symptômes au cours du mois précédent.
Échelle CES-D	Thymie	Présentation d'une échelle composée de 20 questions à coter selon la fréquence de ressenti des symptômes ou des comportements associés à la dépression durant la semaine écoulée (de jamais à très fréquemment).

Titre : Troubles cognitifs et COVID-19

Résumé : En décembre 2019, une nouvelle souche de coronavirus nommée coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), d'origine inconnue, a émergé en Chine avant de se propager tout autour du globe. Cette maladie infectieuse appelée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une pathologie encore mal connue, responsable d'atteintes diverses, dont certaines restent à explorer. Alors que plusieurs études font état d'une invasion du système nerveux central par le virus, un certain nombre de patients souffrant d'une forme longue de la maladie témoignent d'une plainte cognitive. Il s'agit notamment d'une plainte concernant les compétences mnésiques, attentionnelles, ainsi que des difficultés d'accès lexical. Face à un manque de connaissances sur ces troubles, nous avons élaboré une étude afin d'évaluer les fonctions cognitives des patients ayant été infectés par le SARS-CoV-2. Notre objectif était de dépister d'éventuels troubles dans cette population. Nos hypothèses étaient que la maladie à coronavirus 2019 est responsable d'atteintes de la cognition, et qu'elle touche les mêmes processus cognitifs chez tous les patients. Nos résultats suggèrent qu'une large proportion d'adultes infectés présentent une altération cognitive à dominante exécutive, bien que tous les domaines explorés soient touchés.

Mots clés : coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, troubles cognitifs, évaluation

Title : Cognitive impairment and COVID-19

Abstract : In December 2019, a new strain of coronavirus named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) of unknown origin emerged in China before spreading around the world. This infectious disease called coronavirus 2019 (COVID-19) is still a poorly understood pathology, responsible for various symptoms, some of which remain to be explored. While several studies report an invasion of the central nervous system by the virus, a number of patients suffering from a long form of the disease report cognitive complaints. These include complaints about memory and attentional skills, as well as difficulties with lexical access. Faced with a lack of knowledge about these disorders, we designed a study to assess the cognitive functions of patients who had been infected with SARS-CoV-2. Our objective was to detect possible disorders in this population. Our hypothesis were that SARS-CoV 2019 is responsible for impairments in cognition, and that it affects the same cognitive processes in all patients. Our results suggest that a large proportion of infected adults exhibit executive-dominant cognitive impairment, although all domains explored are affected.

Keywords : coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, cognitive impairment, assessment
