



Déterminants cliniques et d'imagerie des troubles neurocognitifs chez les patients ayant des plaintes cognitives post-COVID

Wissam Cherifa Si-Ahmed

► To cite this version:

Wissam Cherifa Si-Ahmed. Déterminants cliniques et d'imagerie des troubles neurocognitifs chez les patients ayant des plaintes cognitives post-COVID. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03408702

HAL Id: dumas-03408702

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03408702>

Submitted on 29 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Picardie-Jules Verne

UFR de Médecine d'Amiens

Année 2021

Thèse n°2021-117

THESE PRESENTEE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE NEUROLOGIE

**Déterminants cliniques et d'imagerie des troubles neurocognitifs chez les patients
ayant des plaintes cognitives post-COVID**

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2021

Par Si-Ahmed Wissam Cherifa

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean Marc CONSTANS

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Directeur de thèse :

Madame le docteur Daniela ANDRIUTA

Remerciements :

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Neurologie)*

Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559).

Chef du Service de Neurologie, Pôle "Autonomie"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Cher professeur, Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Je vous remercie pour votre accueil dans le service de neurologie. Merci pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté pour la réalisation des analyses statistiques de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS
Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie
Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE
Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale
Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Faces
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Radiologie et Imagerie médicale)
Pôle Imagerie

Cher professeur, Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie pour votre bienveillance et pour les connaissances neuroradiologiques que vous avez pu m'apporter.

Madame le Professeur Claire ANDREJAK
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pneumologie)

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, je vous en suis très reconnaissante et je vous prie d'accepter mes respectueuses salutations.

A ma Juge et Directrice de thèse

Madame le Docteur Daniela ANDRIUTA
Praticien Hospitalier (Neurologie)

Vous m'avez fait l'honneur d'être la directrice de cette thèse. Je tiens à vous remercier de l'écoute, de la disponibilité et de la franchise dont vous avez fait preuve lors de l'encadrement de cette thèse. Cela a été un plaisir de travailler à vos côtés. Recevez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Remerciements :

Je remercie toute ma famille mais tout particulièrement mon père qui a toujours cru en moi dans mes pires moments de doute et ma mère qui m'a donné le gout et l'envie de faire un métier dans la santé. A ma sœur Feriel et mes frères (Elias, Aymar, Mickael et Raphael) qui m'ont toujours soutenu et entouré, et qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici. Merci également à mes demi-frères et sœurs (surtout à ma petite Cassou) que j'aimerais voir plus souvent.

Merci à ma cousine Khadidja et à ma tante Soussou qui ont toujours été fière de moi. Je remercie également mes cousins Bilal et Adel.

Merci à Ali, d'avoir été là pour me reconforter quand j'en ai eu besoin comme pour me faire rire. Dire qu'on s'est rencontré il y a déjà 10 ans.

Merci à toi Lydia (« la sauce soja sucré »), on est tout le temps ensemble depuis la P2. A nos 3h d'heures d'affilés au téléphone et à nos soirées punjab ; Heureusement que tu as été là avec tes sages conseils.

Je remercie mes amis de la faculté Paris 7, avec qui j'ai adoré passer mon externat, Liza, Andy Assia que j'ai été heureuse de retrouver à Amiens, Ma petite Claire (qui a supporté mes angoisses pendant la D4) Julie et Oussama avec qui j'ai passé une super D4, Carmélia (la meilleure des détectives). Et Bien d'autres, Filipa, Pascal, Thomas, Agathe.

Merci à mes copains de la PACES qui m'ont accompagné durant cette dure année : Vikrant, Ally, Reine d'or, Guillaume, et tout particulièrement Thurga (dire qu'on s'est rencontré au collège avec nos appareils dentaires).

Un merci spécial à toi Pierre Andréa (je serai toujours « Taty Cherifa ») je garde de bons souvenirs de nos soirées à faire des courriers jusqu'à 22h en écoutant de la musique italienne.

Je remercie mes co-internes, avec qui j'ai eu la chance de travailler, Alexis (tu viens toujours avec ta bonne humeur et tes schokobons) , Claire (j'ai adoré travailler avec toi, tu es toujours prête à rendre service), Bryan (et tes paris ou tu perds toujours), Clara, Mickaël, Julia , Ismael, Carole, Elisa, Fred, Eva et Valentine.

A Justine qui fait les meilleurs gâteaux.

Merci à toi Akram, j'ai passé un super semestre à Compiègne, j'espère qu'on aura de nouveau la chance de travailler ensemble.

Je te remercie Anne, de toujours me redonner le sourire et d'avoir été là quand j'ai eu besoin de soutien.

Merci également à Estelle, la meilleure infirmière du service de neurologie.

Enfin Je remercie toute l'équipe médicale du CHU d'Amiens, en neurologie vasculaire comme en neurologie générale pour avoir contribué à ma formation. Je remercie également les médecins du CH de Compiègne pour leur disponibilité et leur bienveillance.

Table des matières :

Résumé.....	8
Abstract.....	9
Introduction.....	10
Matériels et méthodes.....	11
1. Population.....	11
2. Bilan neuropsychologique.....	12
3. IRM.....	12
a. Acquisition d'images.....	12
b. Analyse visuelle.....	13
c. Segmentation et normalisation des anomalies de substance blanche.....	13
d. Cartographie des symptômes parcellaires et analyse multivariée.....	13
4. Statistiques.....	14
a. Seuils des tests.....	14
b. Analyse des résultats neuropsychologiques et cliniques.....	15
Résultats.....	16
1. Population.....	16
2. Déficit cognitif et profil.....	18
3. Définition du score cognitif global et prévalence du déficit	19
4. Déterminants cliniques.....	19
5. Déterminants de l'imagerie.....	20
Discussion.....	21
Références.....	24

RESUME

Introduction : Les troubles neurocognitifs (TNC) font partie du syndrome post-COVID.

Notre objectif principal était de caractériser les TNC chez les patients ayant une plainte cognitive post-COVID. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer leurs déterminants cliniques et d'IRM.

Méthode : Nous avons inclus 46 patients avec une plainte cognitive post-COVID adressés au centre mémoire du CHU d'Amiens, ayant bénéficié d'une évaluation neuropsychologique, 36 d'entre eux ont eu une IRM cérébrale. Le score cognitif global G3 était la somme des scores z moyens qui prenait en compte les fonctions exécutives, le langage et la vitesse d'action. Afin d'identifier les anomalies de substance blanche (ASB) associées aux performances cognitives, nous avons analysé des masques de ces anomalies de substance blanche.

Résultats : L'ANOVA répétée a montré un effet de groupe ($p=0,0001$) et un effet de domaine ($p=0,0001$) dû à un score de vitesse d'action inférieur ($p=0,007$). Le score cognitif global G3 était significativement associé au seul besoin d'oxygène ($R^2=0,319$, $p=0,031$). Les anomalies de substance blanche étaient associées au score cognitif global G3 dans les structures hémisphériques droites ($p<0,01$) : région frontale supérieure, région post centrale, cingulum, tractus cortico-spinal, fascicule longitudinal inférieur, capsule interne et segment postérieur du fascicule arqué.

Conclusion : Les patients ayant des plaintes cognitives post-COVID présentaient un TNC de type ralentissement d'action, pouvant être expliqué par le besoin en oxygène au cours de la phase aiguë et un modèle de structure des ASB localisé dans l'hémisphère droite.

Mots-clés : COVID-19, COVID-19 post-aiguë, troubles neurocognitifs, Anomalies de substance blanches (ASB)

ABSTRACT

Introduction: Neurocognitive disorders (NCDs) are a part of the post-acute coronavirus disease (COVID-19) syndrome.

Our main objective was to characterize NCDs in post-acute COVID-19 patients with cognitive complaints. The secondary objectives were to assess their clinical and MRI determinants.

Methods: We included 46 patients with a post-acute COVID-19 cognitive complaint referred to the Amiens University Hospital memory center, with a neuropsychological assessment, 36 of them had cerebral MRI. G3 overall summary score was the sum of the mean z scores for the executive function, language, and action speed domains. To identify the locations of white matter hyperintensities (WMHs) associated with cognitive performance, WMH masks were analyzed using parcel-based WMH symptom mapping.

Results: Repeated ANOVA showed a group effect ($p=0.0001$) due to overall lower performance in patients and a domain effect ($p=0.0001$) due to a lower ($p=0.007$) action speed score. The G3 overall summary score was significantly associated with solely the requirement of oxygen ($R^2=0.319, p=0.031$).

WHMs were associated with the G3 overall summary score in the following structures, all in the right-sided ($p<0.01$): superior frontal region, postcentral region, cingulum, cortico-spinal tract, inferior longitudinal fasciculus, internal capsule, and posterior segment of the arcuate fasciculus.

Conclusion: Post-acute COVID-19 patients with cognitive complaints had NCD, with prominent action slowing, explained by the oxygen requirement and a right-sided WMH structure pattern.

Keywords: COVID-19, post-acute COVID-19, neurocognitive disorders, white matter hyperintensities (WMHs)

INTRODUCTION

En décembre 2019, la maladie à coronavirus (COVID-19) associée à un nouveau coronavirus est apparue à Wuhan, en Chine. Ce virus, SARS-COV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) hautement contagieux se manifeste par une atteinte pulmonaire pouvant être sévère [1]. L'effet est catastrophique sur la démographie mondiale, entraînant plus de 4 millions de décès dans le monde, et apparaissant comme la crise sanitaire mondiale la plus conséquente depuis la pandémie de grippe de 1918. Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que la COVID-19 peut être qualifiée de pandémie. Il est décrit en plus de ces formes respiratoires, des formes asymptomatiques mais également des complications neurologiques.[1]

Certaines complications neurologiques aiguës de la maladie à coronavirus (COVID-19) ont été largement décrites : encéphalopathie, encéphalite, encéphalomyélite et myélite aiguë disséminée, complications cérébrovasculaires, encéphalopathie nécrosante hémorragique aiguë, convulsions et maladies du système nerveux périphérique [2-7]. La prévalence a été estimée à 13,5 %, l'âge, le sexe (masculin), le diabète, l'hypertension, l'intubation et des scores plus élevés d'évaluation de la défaillance séquentielle des organes étant associés aux complications neurologiques. Il a également été démontré que les troubles neurologiques sont un facteur de risque de mauvais pronostic [6]. De multiples mécanismes sont à l'origine de ces manifestations neurologiques [4], l'inflammation étant considérée comme un facteur important, comme le montrent les données neuropathologiques et ceux du liquide céphalo rachidien (LCR) [2, 5, 8, 9]. Les anomalies les plus courantes de l'IRM cérébrale sont des hypersignaux dans les lobes temporaux et des anomalies multifocales non-confluentes de la substance blanche, associées de manière variable à une prise de contraste et/ou à des lésions hémorragiques [10,11]. En dehors de la phase aiguë, le suivi des patients a permis d'identifier un syndrome post-aigu de la COVID-19 (ou syndrome post-COVID), dans lequel les troubles neurologiques sont fréquents, notamment les troubles neurocognitifs (TNC) [12].

Le syndrome post-COVID est défini par des symptômes et/ou des complications à long terme retardées, persistants ou apparaissant au-delà de quatre semaines après le début des symptômes [12, 13] et concerne de nombreux autres systèmes organiques : pulmonaire, hématologique, cardiovasculaire, rénal, endocrinien, hépato gastro-intestinal et dermatologique [12]. Les plaintes cognitives constituent le symptôme neurologique le plus courant [14]. Les TNC post-COVID ont été évalués à l'aide d'une batterie neuropsychologique dans un intervalle de temps

moyen de moins de quatre semaines [15]. Les auteurs ont signalé une altération importante de la mémoire verbale, des fonctions exécutives, de la vitesse d'action, du langage et des capacités visuoconstructives chez 35 patients atteints de la maladie COVID-19 [15]. Les faibles performances cognitives étaient associées aux céphalées et à l'hypoxie clinique pendant la phase aiguë. Les quelques études visant à évaluer les TNC post-COVID à l'aide d'une batterie neuropsychologique ont fait état de troubles importants de la mémoire verbale, des fonctions exécutives et de la vitesse d'action dans des séries de 15 à 50 patients [16-20]. Il a été démontré que les troubles de la mémoire verbale sont associés au syndrome de détresse respiratoire aiguë [16] et les troubles cognitifs à la gravité des symptômes respiratoires [19]. Aucune étude n'a encore évalué spécifiquement la relation entre les TNC post COVID et les plaintes cognitives. Une seule étude [18] a rapporté une association entre l'évaluation cognitive de Montréal (Moca) et l'hypométabolisme frontopariétal. Les corrélats IRM des TNC post-COVID sont encore totalement inexplorés. L'association des déterminants cliniques et d'imagerie des TNC chez les patients ayant une plainte cognitive post-COVID contribuerait à une meilleure compréhension du mécanisme de la maladie et aiderait ainsi à décider de la prise en charge la plus appropriée. L'objectif principal de notre étude était de caractériser le profil des TNC chez les patients ayant une plainte cognitive post-COVID.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer leur prévalence, leurs déterminants cliniques et d'imagerie.

MÉTHODES

1. population

Nous avons inclus des patients francophones présentant une plainte cognitive post-COVID adressés (le plus souvent par un pneumologue, un médecin généraliste ou un autre spécialiste) au centre mémoire du centre hospitalier universitaire d'Amiens (Amiens, France) à la suite d'une infection par la COVID-19, diagnostiquée comme certaine (prélèvement nasopharyngé positif pour le SARS CoV-2 par un test d'amplification en chaîne par polymérase à transcriptase inverse et/ou anticorps positifs contre le SARS COV-2) ou probable (symptômes cliniques typiques de l'épidémie de COVID-19 confirmés par un spécialiste des maladies infectieuses) (un patient).

Les critères d'exclusion étaient les suivants : (i) l'analphabétisme, (ii) l'alcoolisme ou des comorbidités sévères (maladies cardiaques, respiratoires ou rénales sévères), (iii) des troubles neurologiques et/ou psychiatriques concomitants (à l'exception de la dépression ou de l'anxiété), et (iv) des antécédents de TNC majeurs ou mineurs [21]. Tous les patients ont bénéficié d'un

examen clinique, d'un bilan neuropsychologique et d'une IRM cérébrale avec des séquences FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 3D, mais les résultats de celle-ci n'étaient disponibles que pour 36 patients au moment de l'analyse. Les données cliniques ont été recueillies, notamment l'âge, le sexe, les antécédents lors de la phase aiguë de l'infection par la COVID-19, (besoin en oxygène, intubation, unité de soins intensifs, fièvre, délire), les antécédents médicaux (facteurs de risque cardiovasculaire, syndrome dépressif), l'examen neurologique et les médicaments utilisés pendant l'évaluation neuropsychologique (anxiolytiques, antipsychotiques). L'approbation éthique a été obtenue auprès du comité d'examen institutionnel local (CNIL : N° PI2020_843_0059).

2. Évaluation neuropsychologique

Les patients ont été évalués à l'aide d'une batterie neuropsychologique standardisée [22] portant (i) sur l'efficacité cognitive globale, avec le Mini-mental test examination (MMSE) selon la version du groupe de réflexion sur les évaluations cognitives [23], (ii) le langage, avec le Boston Naming Test (BNT) [24], (iii) les fonctions visuoconstructives, avec la figure complexe de Rey-Osterrieth [25], (iv) la mémoire épisodique, avec l'adaptation française de l'épreuve du rappel libre / rappel indicé [26] et le test des portes [27], (v) la vitesse de l'action et les fonctions exécutives avec le Digit Symbol-Coding Test (DSCT) [28], (vi) le test de fluence verbale catégorielle et lexicale [30] selon la version du groupe de réflexion sur l'évaluation des fonctions exécutives [29], le trail making test (TMT) [31] et le test de Stroop [32], et (vii) les troubles dysexécutifs comportementaux, selon le Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory (BDSI) [33]. Les troubles dysexécutifs comportementaux (tels que l'apathie) n'ont été pris en compte que si les changements comportementaux n'étaient pas expliqués par des troubles psychiatriques, tels que la dépression [29]. Les symptômes dépressifs étaient évalués selon l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg [34]. Les symptômes d'anxiété et leur gravité étaient évalués selon le State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [35]. La fatigue était évaluée à l'aide de l'échelle de sévérité de la fatigue [36]. Les activités de la vie quotidienne étaient évaluées à l'aide de l'échelle instrumentale modifiée des activités de la vie quotidienne [37].

3. IRM

a. Acquisition d'images

L'IRM (séquences : FLAIR 3D, T1 3D au gadolinium, écho de spin pondéré en T2, diffusion) a été réalisée à l'aide de deux scanners à résonance magnétique : 3,0 T (PhilipsR avec bobine de tête) et 1,5 T (General ElectricR, optima MR450W). Les caractéristiques d'acquisition du

FLAIR 3D pour le scanner 3T étaient les suivantes : temps de répétition : 8 000 ms ; temps d'écho : 320,3 ms, temps d'inversion : 1 650 ms, champ de vision : 25 x 25 cm, matrice : 224 x 224, épaisseur : 1,5 mm, et une excitation et celles pour le scanner 1,5 T étaient les suivantes : temps de répétition : 7 602 ms, temps d'écho : 137 ms, temps d'inversion : 2 042, champ de vision : 22 x 26 cm, matrice : 1,5 mm : 22 x 26 cm, matrice : 192 x 192, épaisseur : 1,6 mm, et une excitation.

b. Analyse visuelle

L'évaluation a été effectuée par une neurologue en aveugle à l'aide d'une méthode validée [38], afin de déterminer la présence de lésions focales, (infarctus et hémorragies compris), et d'anomalies de substance blanche (ASB) [39], définies selon des critères diagnostiques récents [40, 41, 39]. Les micro-saignements (hors hémorragies) ont été évalués selon les normes de neuro-imagerie pour la recherche sur les maladies des petits vaisseaux [39].

c. Segmentation et normalisation des anomalies de substance blanche (ASB)

Les images FLAIR 3D ont été normalisées dans l'espace Montréal Neurological Institute (atlas MNI152) en utilisant le logiciel SPM version 12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>).

La qualité des normalisations cérébrales a été validée visuellement. Les anomalies de substance blanche ont été automatiquement extraits à l'aide de l'algorithme de prédiction des lésions de la boîte à outils LST [42, 43] fonctionnant sur SPM12. Cet algorithme s'est avéré être l'une des méthodes les mieux classées pour l'analyse des ensembles de données cliniques et de recherche [44]. Les masques des anomalies de substance blanche ont été utilisés pour calculer leur volume en utilisant un seuil de 0,5 [42, 43].

d. cartographie parcellaire des symptômes liés aux anomalies de substance blanche et analyse multivariée

Les déterminants lésionnels ont été analysés en évaluant la relation entre les performances cognitives et les anomalies de substance blanche, tant en termes de volume que de localisation, selon une méthode validée précédemment [45]. Les emplacements des anomalies de substance blanche associés aux performances cognitives ont été identifiés en analysant les masques de ces anomalies de substance blanche à l'aide de la cartographie parcellaire des symptômes d'ASB (PWMHSM) avec NiiStatV9 (<https://www.nitrc.org/projects/niistat/>), fonctionnant avec Matlab version R2018b (<https://in.mathworks.com/products/matlab.html>) et SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). La puissance statistique a été augmentée en divisant le

cerveau en plusieurs régions à l'aide des atlas Automatic Anatomical Labelling (AAL) [46] et NatbrainLab (CAT) [47]. Ces atlas sont combinés dans NiiStat et comprennent 150 structures de matière grise (AAL) et de substance blanche (CAT). L'atlas AAL a également été utilisé car l'examen visuel a montré que certaines anomalies de substance blanche étaient situées près de structures de la matière grise qui ne sont pas couvertes par l'atlas CAT. Les analyses ont été effectuées dans les régions où des anomalies de substance blanche ont été observées chez au moins quatre patients. Le seuil statistique a été fixé à une valeur p de 0,01, corrigée pour les comparaisons multiples en utilisant le false discovery rate (FDR)

L'étape bivariée a été suivie d'une analyse multivariée réalisée à l'aide d'une analyse de régression linéaire par étapes [45]. La variable dépendante était le score cognitif global et les variables indépendantes soumises à la régression étaient le volume global des ASB et le volume des ASB dans chaque région jugée significative dans l'analyse PWMHSM.

4. Statistiques

a. Scores seuils des tests neuropsychologiques

L'analyse s'est appuyée sur une méthodologie validée pour l'interprétation des données cognitives [48] en utilisant les données d'un grand groupe de témoins (n = 1 003, hommes : 35,9 %, âge moyen $\pm$ SD: 62 $\pm$ 11,3, nombre moyen d'années d'études à temps plein $\pm$ SD: 11,4 $\pm$ 3,2) [49]) et a consisté en quatre étapes principales : (i) transformation des scores des composantes, (ii) ajustement pour les facteurs démographiques significatifs, (iii) combinaison des scores des composantes en cinq scores de domaine (vitesse d'action, fonctions exécutives, mémoire épisodique, langage et capacités visuoconstructives), et (iv) combinaison des scores de domaine en un score cognitif global. Les scores des composantes ont été combinés en fonction du domaine cognitif ; si plusieurs scores z de composantes évaluaient le même domaine, on en faisait la moyenne pour obtenir un score de domaine. Le score des fonctions exécutives était la valeur moyenne des scores z pour la fluence catégorielle et le taux d'erreur dans la partie B du TMT moins la partie A. Le score de la mémoire était la valeur moyenne des scores z pour le troisième rappel libre et le rappel libre différé dans le test de rappel libre et indicé. Le score de la fonction visuoconstructive était le score z du test des figures complexes de Rey-Osterrieth. Le score de langage était la valeur moyenne des scores z pour le test de dénomination de Boston. Le score de vitesse était la valeur moyenne du temps de réalisation du TMT partie B et du test de codage des symboles digitaux. Après avoir vérifié l'homogénéité de la distribution des scores entre les domaines, les scores des cinq domaines ont été combinés de deux manières différentes. Cela a permis d'obtenir deux scores cognitifs globaux : (i) le score cognitif global, correspondant à la moyenne des scores des cinq domaines, et (ii) le score

cognitif abrégé, correspondant à la moyenne des domaines les plus fréquemment altérés. Enfin, les scores ont été dichotomisés (c'est-à-dire normal ou altéré) en utilisant le 5e percentile. Les données manquantes ont été interprétées comme correspondant à une déficience uniquement lorsque le neuropsychologue a indiqué que le patient était incapable d'effectuer la tâche. Dans les autres cas, les données n'ont pas été modifiées et ont été considérées comme manquantes.

b. Analyse des résultats neuropsychologiques et cliniques

Les profils neuropsychologiques (scores z) des patients ont été déterminés en comparant leurs performances à celles des témoins, en utilisant l'analyse de la variance (ANOVA) avec mesures répétées sur le score du domaine (langage, capacités visuoconstructives, mémoire, fonctions exécutives et vitesse) et le groupe (patients présentant des plaintes cognitives post-COVID versus témoins) comme facteur inter-sujet. Un test post hoc a été effectué en utilisant une analyse de contraste de déviation.

Comme cela a été démontré précédemment [50,51], le score cognitif global optimal est formé en combinant les scores les plus sensibles aux conditions de l'étude. La sélection des scores z des domaines sensibles a été effectuée par une analyse de régression logistique par étapes avec le groupe (patients, contrôles) comme variable dépendante et les scores suivants soumis comme variables indépendantes : chacun des cinq scores de domaine (langage, capacités visuoconstructives, mémoire, fonctions exécutives et vitesse d'action), le score cognitif global 5, correspondant à la moyenne des scores z des cinq domaines cognitifs), le score cognitif global 4, correspondant à la moyenne des scores z des quatre domaines les plus altérés dans l'analyse ANOVA, et le score cognitif global 3 (G3), correspondant à la moyenne des scores z des trois domaines les plus altérés dans l'analyse ANOVA [51]. La prévalence des troubles cognitifs a été calculée après dichotomisation en utilisant le 5e percentile ; l'IC à 95 % de la prévalence des troubles a été calculé à l'aide de l'équation $p \pm z\sqrt{p \times (1 - p)/n}$.

L'examen des déterminants cliniques des TNC post- COVID a été réalisé en deux étapes. Tout d'abord, nous avons calculé les coefficients de corrélation de Pearson entre le score cognitif global optimal (c'est-à-dire G3, voir ci-dessous) et les indices cliniques (besoin en oxygène, intubation, unité de soins intensifs, ventilation non invasive, fièvre, délire, antécédents médicaux d'AVC, antécédents médicaux de syndrome dépressif, facteurs de risque cardiovasculaire, syndrome dépressif, anxiété, fatigue, examen neurologique [déficit focal, réflexe tendineux, signe de Babinski, syndrome cérébelleux] et utilisation d'anxiolytiques et d'antidépresseurs). Ensuite, les indices cliniques présentant une corrélation de $p < 0,2$ ont été soumis à une régression linéaire pas à pas. Les facteurs démographiques n'ont pas été inclus

dans l'analyse de régression, car les z-scores cognitifs étaient déjà ajustés pour les facteurs démographiques.

Le seuil statistique a été fixé à $p = 0,05$. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RÉSULTATS

1. Population

Les caractéristiques démographique (tableau 1) étaient caractérisées par un âge moyen de 50,9 ans, une prédominance de femmes (74 %) et une scolarité ≥ 9 ans pour la plupart des patients. Les patients n'ont pas présenté de complications neurologiques au cours de la phase aigüe. Le score de fatigue indiquait une déficience pour 80,4 % des patients. Seuls 13% des patients ont été intubés pour la COVID-19. L'autonomie était préservée chez l'ensemble des patients. Trente-six patients ont réalisé une IRM cérébrale, une patiente avait une séquelle d'accident vasculaire cérébral (avec des antécédents médicaux avant de développer les symptômes du COVID-19), l'évaluation neuropsychologique réalisée après son accident vasculaire cérébral et avant l'infection par la COVID 19 était normale.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et d'IRM de la population présentant des plaintes cognitives post-COVID

N = 46		
Age (année)		50.9 (± 14)
Genre, masculin		11 (23.9%)
Niveau d'éducation		
	Primaire	4 (8.7%)
	Secondaire	14 (30.4%)
	Tertiaire	28 (60.9%)
Droitier		42 (91.3%)
Délai entre la COVID19 et l'évaluation neuropsychologique (jours)		254 (± 90)
Délai entre l'IRM et l'évaluation neuropsychologique (jours)		54 (± 61)
Pendant infection par la COVID-19		

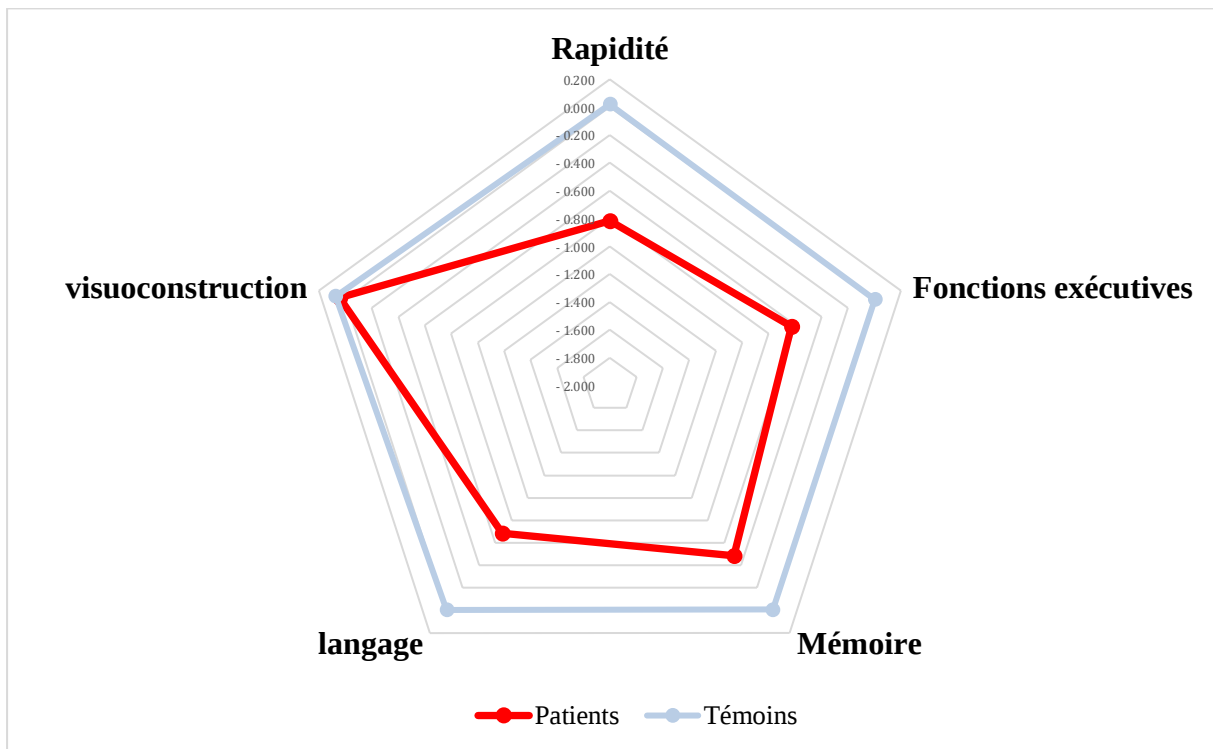
Unité de soins intensifs	11 (23.9%)
Intubation	6 (13%)
Ventilation non invasive	8 (17.3%)
Oxygéno-réquerance	17 (36.9%)
Fièvre	30 (65.2%)
Délire/confusion	5 (10.8%)
Anosmie/Agueusie	23 (50%)
Antécédents médicaux	
Dépression	10 (21.7%)
AVC	3 (6.5%)
Facteurs de risque cardiovasculaire (au moins un)	25 (54.3%)
Utilisation d'anxiolytique	9 (19.5%)
Utilisation d'antidépresseur	12 (26.1%)
Troubles du sommeil	10 (21.7%)
Déficit moteur	3 (6.5%)
Déficit sensitif	3 (6.5%)
Réflexe ostéotendineux vif	9 (19.6%)
Abolition des réflexes ostéo tendineux	6 (13%)
Syndrome cérébelleux	2 (4.3%)
Dépression	15 (32.6%)
Anxiété (modérée ou sévère)	19 (41.3%)
Fatigue	37 (80.4%)
MMSE	27.9 ($\pm$ 1.5)
IRM cérébral	37 (80.4%)
3D FLAIR	36 (78.3%)
ASB	19 (51.3%)
Lésion focale	1 (2.7%)
Rehaussement leptoméningée	3 (5.4%)
Microbleeds	3 (8.1%)

Abréviations : FLAIR : fluid-attenuated inversion recovery:

2. Déficit cognitif et profil

L'ANOVA répétée a montré un effet de groupe ($p = 0,0001$) dû à des performances globalement plus faibles chez les patients (patients : score z moyen = $-0,514 \pm 0,089$, témoins : score z moyen = $0,017 \pm 0,021$), un effet de domaine ($p = 0,0001$) dû à des scores de vitesse d'action plus faibles ($p = 0,007$) (score z moyen = $-0,817 \pm 0,142$) (Figure 1) et un score visuoconstructif plus élevé ($p = 0,0001$) (score z moyen = $0,044 \pm 0,149$), ainsi que des scores plus faibles pour les fonctions exécutives : score z moyen = $-0,627 \pm 0,139$, la mémoire : score z moyen = $-0,486 \pm 0,151$, et le langage : score z moyen = $-0,685 \pm 0,152$, selon l'analyse de contraste de déviation. Enfin, l'interaction groupe x domaine était significative ($p = 0,001$) en raison de performances inférieures dans les domaines de la vitesse, des fonctions exécutives et du langage (figure 1) chez les patients. Sur la base de ces résultats, le score cognitif global à quatre facteurs a été calculé en utilisant les scores z de la vitesse d'action, des fonctions exécutives, du langage et de la mémoire, et le score cognitif global à trois facteurs (G3), en utilisant les scores z de la vitesse d'action, des fonctions exécutives et du langage.

Figure 1 : Profil cognitif (z-scores) de la plainte cognitive post-COVID



3. Définition du score cognitif global et prévalence du déficit

La régression logistique pas à pas a sélectionné le score cognitif global G3 comme étant l'indice cognitif le plus discriminant associé aux plaintes cognitive post-COVID par rapport au témoins (odds ratio (OR) = 5,0033, IC 95 % 3,185-7,951, $p = 0,001$). La prévalence de la déficience basée sur le score cognitif global G3 était de 34,8 %, IC 95 % 21,0 %-48,5 %.

4. Déterminants cliniques

Les résultats de l'analyse bivariée sont présentés dans le tableau 2. Dans le modèle de régression linéaire pas à pas, le score cognitif global G3 était significativement associé au besoin en oxygène ($R^2 = 0,319$, $p = 0,031$).

Tableau 2. Corrélation de Pearson entre le score cognitif global G3 et les facteurs cliniques

	R	p-values
Pendant l'infection par la COVID-19		
Service de soins intensifs	-0.181	0.129
Intubation	-0.247	0.06
Ventilation non invasive	-0.231	0.073
Oxygène-réquérance	-0.251	0.057
Fièvre	-0.034	0.415
Délire/confusion	-0.08	0.31
Anosmie/Agueusie	0.001	0.994
Antécédents médicaux		
Dépression	-0.033	0.418
AVC	-0.18	0.13
Facteurs de risques cardiovasculaires (au moins un)	-0.112	0.243
Utilisation d'anxiolytique	-0.111	0.245
Utilisation d'antidépresseur	-0.098	0.272
Trouble du sommeil	0.138	0.194
Déficit moteur	0.117	0.233

Déficit sensitive	0.052	0.373
Réflexe ostéo-tendineux vifs	0	0.998
Abolition des réflexes ostéo-tendineux	0.202	0.178
Syndrome cérébelleux	-0.162	0.282
Dépression	-0.014	0.466
Anxiété	-0.15	0.174
Fatigue	0.157	0.164

5. Déterminants de l'imagerie

La fréquence des anomalies de substance blanche est présentée dans la figure 2. Dans l'analyse PWMHSM, les ASB étaient associées au score cognitif global G3 dans les structures suivantes, toutes localisées dans l'hémisphère droit : région frontale supérieure (z moyen = -3,74), région post-centrale (z moyen = -3. 71), cingulum (z moyen = -3,56), tractus cortico-spinal (z moyen = -3,57), faisceau longitudinal inférieur (z moyen = -3,62), capsule interne (z moyen = -3,39) et segment postérieur du faisceau arqué (z moyen = - 3,41). Les données de ces six régions ont été soumises à une analyse de régression linéaire.

La présence de micro-saignements ($R = 0,15$, $p = 0,28$), la prise de contraste leptoméninge ($R = 0,12$, $p = 0,27$) et la présence de lésions focales ($R = 0,198$, $p = 0,15$) n'ont pas été corrélés avec le score cognitif global G3. Cependant, le volume global des ASB ($7,4 \pm 20,9$ ml) était significativement corrélé avec le score cognitif global G3 ($R = -0,646$; $p = 0,0001$).

Le volume global des ASB et les six régions trouvées par le PWMHSM ont été utilisés pour une analyse de régression linéaire par étapes, qui a sélectionné les ASB dans la région frontale supérieure droite ($R^2 = 0,44$, $p = 0,0001$).

Figure 2 : Fréquences des anomalies de substance blanche dans chaque structure.

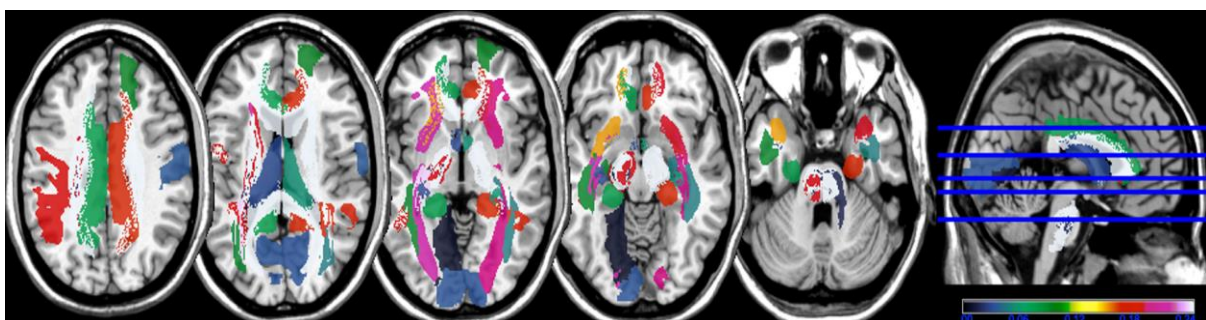
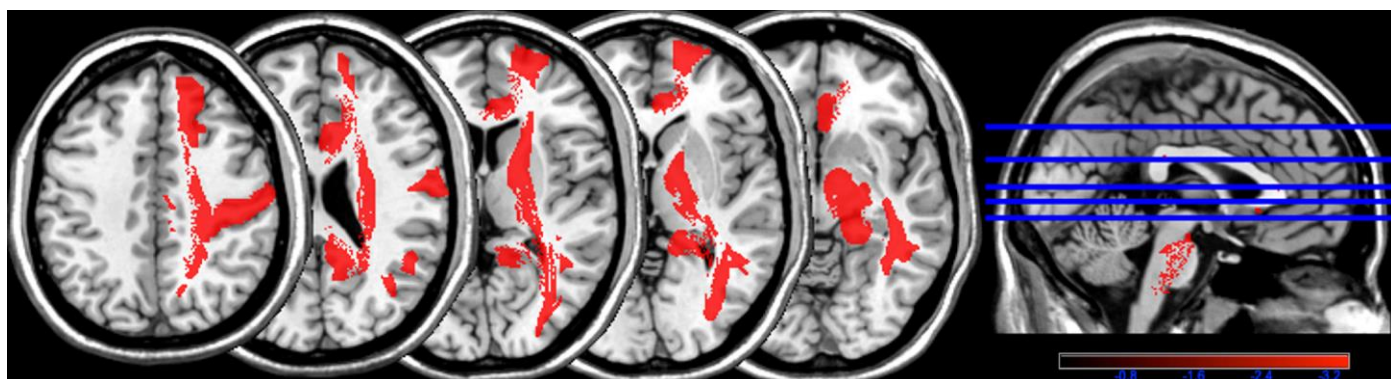


Figure 3 : Analyse PWMHSM : structures associées au score cognitif global G3



DISCUSSION

Dans la présente étude, nous avons démontré la présence d'un TNC chez les patients en phase post-COVID et présentant des plaintes cognitives. Les domaines cognitifs les plus touchés étaient la vitesse d'action, les fonctions exécutives et le langage (dénomination) et l'indice cognitif le plus pertinent était le score cognitif global G3 (la moyenne des scores z pour les domaines cognitifs de la vitesse d'action, des fonctions exécutives et du langage). Le déficit cognitif était léger (z moyen = -0,514). La prévalence des TNC (exprimée par le score cognitif global G3) était de 34,8 % (IC 95 % : 21,0 %-48,5 %), le seul déterminant clinique étant le besoin d'oxygène. Il est important de noter que nous avons mis en évidence une cartographie des ASB associées à la survenue de TNC en phase post-COVID chez les sujets avec des plaintes cognitives (exprimées par le score cognitif global G3), toutes situées dans l'hémisphère droit et consistant en des anomalies de substance blanche dans la région frontale supérieure, la région postcentrale, le cingulum droit, le tractus cortico-spinal, le fascicule longitudinal inférieur, la capsule interne et le segment postérieur du fascicule arqué. Seule la région frontale supérieure droite était significativement associée au score cognitif global G3 en considérant le volume global des ASB.

Nos résultats en ce qui concerne le profil cognitif des TNC post-COVID, montrant une prédominance de ralentissement et de dysfonctionnement exécutif, sont en accord avec ceux d'études déjà publiées [16-20]. En termes de langage, Alemeria et al. [15] ont montré une déficience basée sur une moins bonne performance au Boston Naming Test, réalisé de 10 à 35 jours après la sortie de l'hôpital, pour 35 patients. Nous sommes les premiers à décrire le profil cognitif et la prévalence relativement élevée de TNC (34,8%) dans une population déjà

présélectionnée : les sujets ayant contracté la COVID-19, en phase post-aigüe de celle-ci et rapportant des plaintes cognitives. Nous avons confirmé la prévalence significative des troubles neurologiques dans le syndrome post-COVID [12] et l'importance du suivi clinique des patients COVID-19 [13]. Une plainte cognitive pendant le suivi doit être sérieusement considérée et le patient doit être adressé à un centre de mémoire pour une évaluation et un suivi exhaustif, en particulier s'il a eu besoin d'oxygène pendant la phase aiguë.

En outre, nous avons constaté que les TNC dans notre population étaient significativement associés au besoin en oxygène. Une association similaire entre les troubles cognitifs et la sévérité des symptômes respiratoires a été rapportée [19]. Le mécanisme des TNC post-COVID pourrait résulter de multiples facteurs [52-54] : comorbidités préexistantes, déroulement de l'hospitalisation (syndrome confusionnel), lésions pulmonaires (hypoxie), lésions vasculaires et lésions neuronales. La dépression, l'anxiété et la fatigue, qui sont des symptômes très fréquents en phase post-COVID [12, 14, 55], n'ont pas été significativement associées au TNC, comme dans l'étude précédente [15]. La présence d'un ou plusieurs de ces symptômes ne doit pas être considérée comme expliquant la présence d'une plainte cognitive et, bien que ces symptômes fréquents, doivent être pris en charge par un spécialiste, une consultation mémoire est également nécessaire. De plus, il n'y avait pas d'association significative entre TNC et les facteurs de risque cardiovasculaire ou le syndrome confusionnel pendant la phase aiguë. L'association que nous avons trouvée avec le besoin d'oxygène ne semble pas être liée à la sévérité de l'hypoxie, car nous n'avons trouvé aucune association avec l'intubation ou la ventilation non invasive et l'évaluation cognitive systématique n'est pas recommandée pour les autres types de pneumonie hypoxique. L'inflammation aiguë est plus à même d'expliquer la présence de plaintes cognitives [56, 57], inflammation qui peut également impliquer le système nerveux pendant la phase aiguë et phase post-aiguë immédiate de la maladie [5].

Enfin, cette étude est la première à mettre en évidence une association entre une cartographie des ASB dans les TNC (exprimé par le score cognitif global G3 : la moyenne des scores z pour les domaines cognitifs de la vitesse d'action, des fonctions exécutives et du langage) chez des patients ayant contracté la COVID-19 et les plaintes cognitives post-COVID. La cartographie des ASB était hémisphérique droite, montrant des ASB dans la région frontale supérieure, la région post-centrale, le cingulum droit, le tractus cortico-spinal, le faisceau longitudinal inférieur, la capsule interne et le segment postérieur du faisceau arqué. Le volume global des ASB est connu pour être associé à l'atteinte de la vitesse d'action et aux fonctions exécutives [58]. Dans notre étude, seule la région frontale supérieure droite était associée au score cognitif global G3 lorsque nous prenions en compte le volume global de ces ASB. La déficience la plus importante concernait la vitesse d'action. Dans une étude précédente sur des sujets sains, Périn

et al. [59] ont affirmé que la vivacité et la rapidité du langage (évaluée par des corrélats simples du temps de réaction dans une étude d'activation cérébrale par IRM fonctionnelle) se trouvaient au sein des régions suivantes, frontale supérieure droite, pariétale inférieure droite et cingulaire antérieure droite. Une étude évaluant la vitesse d'action par le TMT chez des patients présentant des lésions focales a mis en évidence une association avec la région frontale supérieure droite [60]. De plus, le cingulum droit est connu pour contrôler la vitesse d'action [61]. Il a également été démontré que l'atteinte du fascicule arqué droit est impliqué dans le ralentissement de l'action chez les patients atteints de sclérose en plaques [62]. Ce ralentissement de l'action a une composante perceptive et motrice [63], impliquant la région post-centrale (région somatosensorielle primaire) [64] et la capsule interne et le tractus cortico-spinal (voies motrices) [65, 66]. En outre, la région frontale supérieure droite [67] et le cingulum droit [68] sont également connus pour contrôler les fonctions exécutives. Les bases neurales du langage sont situées à gauche [69, 70]. Nos patients étaient pour la plupart droitiers (91,3 %). Néanmoins, le fascicule longitudinal inférieur bilatéral contrôle le processus lexico-sémantique [71] et la reconnaissance visuelle dans la dénomination [70].

Notre étude avait plusieurs limites, notamment le petit échantillon monocentrique et l'absence d'IRM cérébrale pour un certain nombre de patients à la date de l'analyse, car l'une des questions les plus importantes était la spécificité des ASB dans la COVID-19. Les ASB sans rehaussement ont déjà été décrites dans la COVID-19 [11]. Dans une autre étude, on a supposé qu'elles étaient liées à une démyélinisation résultant d'une inflammation et qu'elles ne présentaient aucun schéma de distribution spécifique [72]. Notre population n'avait pas d'antécédents de maladie neurologique évolutive. Les ASB que nous avons observées peuvent être partiellement d'origine vasculaire [39]. Cependant, il n'y avait pas d'associations significatives entre les TNC et les facteurs de risque vasculaire dans notre étude et les patients n'avaient pas d'antécédents de TNC ou de plaintes cognitives. Une étude précédente a rapporté un modèle d'hypométabolisme cortical dans la phase post-COVID qui était associé au Moca [18]. Cependant, nous n'avons pas analysé la substance grise qui aurait pu contribuer au TNC dans notre groupe de patients. De futures études avec de plus grands échantillons combinant l'analyse des anomalies de substance blanche et de la substance grise avec un suivi clinique et IRM sont nécessaires. Dans l'ensemble, nos résultats cliniques et d'imagerie soutiennent un mécanisme inflammatoire des plaintes cognitives résultant de ces TNC post-COVID dans notre population. Notre étude présente plusieurs points forts, notamment une évaluation neuropsychologique standardisée et des méthodes validées [48, 49], ainsi que l'analyse automatisée des ASB par voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM)

En conclusion, les patients ayant des plaintes cognitives post-COVID-19 présentent des TNC, avec un ralentissement prédominant de l'action, partiellement expliqué par le besoin en oxygène pendant la phase aiguë et une cartographie hémisphérique droite des anomalies de substance blanche.

REFERENCES

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
2. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* sept 2020;19(9):767-83.
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 4 juin 2020;382(23):2268-70.
4. Hernández-Fernández F, Valencia HS, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain.* 9 juill 2020;awaa239.
5. Kiandokht keyhanian, Rafaella pizzolato Umuto, Babak Mohit, Vahid Davoudi, Fatemeh Hajighasemi, and Mehdi Ghasemi et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol* 2020;350:577436. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577436>
6. Ross W. Paterson, Rachel L. Brown, Laura Benjamin, Ross Nortley, Sarah Wiethoff, Tehmina Bharucha et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain J Neurol* 2020 Oct 1;143(10):3104-3120 <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>
7. Jennifer A. Frontera, Sakinah Sabadia, Rebecca Lalchan, DO, Taolin Fang, Brent Flusty et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology* 2021 Jan 26;96(4):e575-e586 <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010979>
8. Jakob Matschke, Marc Lütgehetmann, Christian Hagel, Jan P Sperhake, Ann Sophie Schröder, Carolin Edler, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919-929. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)

9. Arvid Eden, Nelly Kanberg, Johanna Gostner, Dietmar Fuchs, Lars Hagberg, Lars-Magnus Andersson et al. CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms: A Case Series. *Neurology* 2021 Jan 12;96(2):e294-e300. .
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010977>
10. Stephane Kremer, François Lersy, Mathieu Anheim, Hamid Merdji, Maleka Schenck, Helene Oesterle et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology* 2020 Sep 29;95(13):e1868-e1882.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010112>
11. Stéphane Kremer - François Lersy - Jérôme de Sèze, - Jean-Christophe Ferré , - Adel Maamar, - Béatrice Carsin-Nicol, et al (2020) Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology* 2020 Nov;297(2):E242-E251.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020202222>
12. Ani Nalbandian, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan , Claire McGroder , Jacob S. Stevens⁸, Joshua R. Cook Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021 Apr;27(4):601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
13. César Fernández-de-las-Peñas, Domingo Palacios-Ceña, Víctor Gómez-Mayordomo, María L. Cuadrado and Lidiane L. Florencio et al .Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health* 18.2021 Mar5;18(5):2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
14. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. 2021 Mar; 13(1): 102–119. *Neurol Int* <https://doi.org/10.3390/neurolint13010010>
15. M Almeria, J C Cejudo , J Sotoca , J Deus , J Krupinski. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun - Health* 2020 Dec;9:100163. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>
16. Roberta Ferrucci, Michelangelo Dini, Elisabetta Groppo, Chiara Rosci, Maria Rita Reitano, Francesca Bai. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sci* 2021 Feb 13;11(2):235. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020235>
17. Edith L Graham, Jeffrey R Clark, Zachary S Orban , Patrick H Lim, April L Szymanski 1, Carolyn Taylor, et al .Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers.” *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 May;8(5):1073-1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>
18. Jonas A Hosp , Andrea Dressing , Ganna Blazhenets , Tobias Bormann , Alexander Rau , Marius Schwabenland, .Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain J Neurol* 2021 May 7;144(4):1263-1276

<https://doi.org/10.1093/brain/awab009>

19. K W Miskowiak , S Johnsen , S M Sattler , S Nielsen , K Kunalan, J Rungby, et al Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021 May;46:3948. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>
20. Paola Ortelli, Davide Ferrazzoli, Luca Sebastianelli , Michael Engl , Roberto Romanello , Raffaele Nardone, et al .Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci* 2021 Jan 15;420:117271. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>
21. Association American Psychiatric (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5, 5th Revised edition. American Psychiatric Publishing, Washington, D.C
22. Olivier Godefroy, Claire Leclercq, Martine Roussel, Christine Moroni, Véronique Quaglino et al .French adaptation of the vascular cognitive impairment harmonization standards: the GRECOG-VASC study. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2012 Jun;7(4):362-3. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00794.x>
23. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J .Standardisation et étalonnage français du Mini Mental State (MMS) version GRÉCO. *Rev Neuropsychol.* 2003;13:209–236
24. Thuillard Colombo F, Assal G. Adaptation française du test de dénomination de Boston. Versions abrégées. *Eur Rev Appl Psychol* 1992; 42 :67–73
25. Rey A. Test de copie d'une figure complexe: Manuel., Les éditions du Centre de Psychologie Appliquée. Paris. 1959
26. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, et les membres du GREMEM. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)"L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique". Solal, Marseille. 2004
27. Baddeley A, Emslie H, Nimmo-Smith I .Doors and people: a test of visual and verbal recall and recognition, Suffolk: Thames Valley Test Company. 1994
28. Weschler D The Weschler Adult Intelligence Scale (Manual), Psychological Corporation. 1955
29. Olivier Godefroy , Philippe Azouvi, Philippe Robert, Martine Roussel, Didier LeGall, et al .Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol* 2010 Dec;68(6):855-64. <https://doi.org/10.1002/ana.22117>
30. D Cardebat, B Doyon, M Puel, P Goulet, Y Joannette. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg* .1990;90(4):207-17.

31. Reitan R. Validity of trail making tests as an indicator of organic brain damage, *Percept Mot skill*. 1958
32. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* .1935;18:643–662
33. Godefroy O, Grefex (Groupe de Réflexion pour l'évaluation des Fonctions EXécutives) *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique*, Solal. Marseille. 2008
34. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci* .1979;134:382–389. 35. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, P.R. Vagg .*Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2)*; 1983
36. Krupp LB. The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
37. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*; 1969; 9:179–186
38. O Godefroy, A Duhamel, X Leclerc, T Saint Michel, H Hénon, D Leys. Brain-behaviour relationships. Some models and related statistical procedures for the study of brain-damaged patients. *Brain J Neurol* 1998 Aug;121 (Pt 8):1545-56.
39. Joanna M Wardlaw 1, Eric E Smith, Geert J Biessels, Charlotte Cordonnier, Franz Fazekas, Richard Frayne, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013 Aug;12(8):822-38
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
40. Vladimir Hachinski 1, Costantino Iadecola, Ron C Petersen, Monique M Breteler, David L Nyenhuis, Sandra E Black, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke J Cereb Circ* 2006 Sep;37(9):2220-41 .<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000237236.88823.47>
41. Charlotte Cordonnier 1, Gillian M Potter, Caroline A Jackson, Fergus Doubal, Sarah Keir, Cathie L M Sudlow,, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke J Cereb Circ* 2009 Jan;40(1):94-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526996>
42. Paul Schmidt, Christian Gaser, Milan Arsic, Dorothea Buck, Annette Förchler, Achim Berthele, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage* 2012 Feb 15;59(4):3774-83.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.032>
43. Schmidt P. Bayesian inference for structured additive regression models for large-scale

problems with applications to medical imaging. Text.PhDThesis, Ludwig-Maximilians-Universität München. 2017

44. Quentin Vanderbecq, Eric Xu , Sebastian Ströer , Baptiste Couvy-Duchesne, Mauricio Diaz Melo , Didier Dormont et al.Comparison and validation of seven white matter hyperintensities segmentation software in elderly patients. *NeuroImage Clin* 2020;27:102357. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102357>

45. Audrey Arnoux , Monica N Toba , Marco Duering , Momar Diouf , Joel Daouk , Jean-Marc Constans et al. Is VLSM a valid tool for determining the functional anatomy of the brain? Usefulness of additional Bayesian network analysis. *Neuropsychologia*. 2018 Dec;121:69-78. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.10.003>

46. N Tzourio-Mazoyer , B Landeau, D Papathanassiou, F Crivello, O Etard, N Delcroix, et al.Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage* 2002 Jan;15(1):273-89.<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>

47. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2008 Sep;44(8):1105-32. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>

48. Olivier Godefroy 1, Laura Gibbons 2, Momar Diouf 3, David Nyenhuis 4, Martine Roussel 5, Sandra Black et al.Validation of an integrated method for determining cognitive ability: Implications for routine assessments and clinical trials. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2014 May;54:51-62. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.016>

49. Roussel M, Godefroy O.La batterie GRECOGVASC : Evaluation et diagnostic des troubles neurocognitifs vasculaires avec ou sans contexte d'accident vasculaire cérébral. DE BOECK UNIVERSITE. 2016

50.Mathieu Boone 1, Martine Roussel 2, Bruno Chauffert 3, Daniel Le Gars 4, Olivier Godefroy. Prevalence and profile of cognitive impairment in adult glioma: a sensitivity analysis. *J Neurooncol* 2016 Aug;129(1):123-30. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2152-7>

51. Mélanie Barbay, Hervé Taillia , Claudine Nédélec-Ciceri, Flavie Bompaire , Camille Bonnin, Jérôme Varvat. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke* 2018 May;49(5):1141-1147.<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018889>

52. Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A, Boada M.Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci* 2020 Oct 26;12:588872. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.588872>

53. Miners S, Kehoe PG, Love S .Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther* 2020 Dec 30;12(1):170 .<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00744-w>
54. Baker HA, Safavynia SA, Evered LA.The “third wave”: impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *Br J Anaesth*. 2021 Jan;126(1):44-47.
<https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.045>
55. Bryan Oronsky , Christopher Larson , Terese C Hammond , Arnold Oronsky , Santosh Kesari , Michelle Lybeck. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Feb 20;1-9. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
56. Sahu U, Biswas D, Singh AK, Khare P.Mechanism involved in the pathogenesis and immune response against SARS-CoV-2 infection. *VirusDisease*. 2021 May 4;32(2):1-9
<https://doi.org/10.1007/s13337-021-00687-2>
57. Yongzhi X .COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue. *Emerg Microbes Infect* 2021 Dec;10(1):266-276.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1884503>
58. Debette S, Markus HS.The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 Jul 26;341:c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>
59. Périn B, Godefroy O, Fall S, de Marco G .Alertness in young healthy subjects: an fMRI study of brain region interactivity enhanced by a warning signal. *Brain Cogn* 2010 Mar;72(2):271-81. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.09.010>
60. Bruno Kopp, Nina Rösser, Sandra Tabeling, Hans Jörg Stürenburg, Bianca de Haan, Hans-Otto Karnath et al. Errors on the Trail Making Test Are Associated with Right Hemispheric Frontal Lobe Damage in Stroke Patients. *Behav Neurol* 2015:309235.
<https://doi.org/10.1155/2015/309235>
61. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP .The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2018 Sep;92:104-127.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008>
62. Jordi A Matias-Guiu , Ana Cortés-Martínez , Paloma Montero , Vanesa Pytel , Teresa Moreno-Ramos , Manuela Jorquera et al .Structural MRI correlates of PASAT performance in multiple sclerosis. *BMC* 2018 Dec 20;18(1):214 <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1223-0>
63. Olivier Godefroy 1, Martine Roussel, Pascal Desprez, Véronique Quaglino, Muriel Boucart et al .Age-related slowing: perceptuomotor, decision, or attention decline? *Exp Aging Res* 2010 Apr;36(2):169-89.<https://doi.org/10.1080/03610731003613615>
64. Raju H, Tadi P.Neuroanatomy, Somatosensory Cortex. In: StatPearls. StatPearls

Publishing, Treasure Island (FL). 2021

65.AbuHasan Q, Munakomi S.Neuroanatomy, Pyramidal Tract. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2021

66.Emos MC, Agarwal S.Neuroanatomy, Internal Capsule. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2021

67. Di X, Rypma B, Biswal BB Correspondence of executive function related functional and anatomical alterations in aging brain. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014 Jan 3;48:41-50. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.001>

68. Igor Lima Maldonado , Vitor Parente de Matos , Taryn Ariadna Castro Cuesta , Guillaume Herbet , Christophe Destrieux. The human cingulum: From the limbic tract to the connectionist paradigm. Neuropsychologia 2020 Jul;144:107487. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107487>

69. Masazumi Fujii , Satoshi Maesawa, Sumio Ishiai, Kenichiro Iwami, Miyako Futamura, Kiyoshi Saito. Neural Basis of Language: An Overview of An Evolving Model. Neurol Med Chir (Tokyo) 2016 Jul 15;56(7):379-86..<https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0014>

70. Mandonnet E .A surgical approach to the anatomo-functional structure of language. Neurochirurgie 2017 Jun;63(3):122-128. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.10.004>

71.Herbet G, Zemmoura I, Duffau H.Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses. Front Neuroanat 2018 Sep 19;12:77.<https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00077>

72.Theodoros Ladopoulos 1, Ramin Zand 2, Shima Shahjouei 2, Jason J Chang 3 4, Jeremias Motte 1, Jeyanthan Charles James. COVID-19: Neuroimaging Features of a Pandemic. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging 2021 Mar;31(2):228-243<https://doi.org/10.1111/jon.12819>

Déterminants cliniques et d'imagerie des troubles neurocognitifs chez les patients ayant des plaintes cognitives post-COVID

Introduction : Les troubles neurocognitifs (TNC) font partie du syndrome post-COVID.

Notre objectif principal était de caractériser les TNC chez les patients ayant une plainte cognitive post-COVID. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer leurs déterminants cliniques et d'IRM.

Méthode : Nous avons inclus 46 patients avec une plainte cognitive post-COVID adressés au centre mémoire du CHU d'Amiens, ayant bénéficié d'une évaluation neuropsychologique, 36 d'entre eux ont eu une IRM cérébrale. Le score cognitif global G3 était la somme des scores z moyens qui prenait en compte les fonctions exécutives, le langage et la vitesse d'action. Afin d'identifier les anomalies de substance blanche (ASB), associées aux performances cognitives, nous avons analysé des masques de ces anomalies de substance blanche.

Résultats : L'ANOVA répétée a montré un effet de groupe ($p=0,0001$) et un effet de domaine ($p=0,0001$) dû à un score de vitesse d'action inférieur ($p=0,007$). Le score cognitif global G3 était significativement associé au seul besoin d'oxygène ($R^2=0,319$, $p=0,031$).

Les ASB étaient associées au score cognitif global G3 dans les structures hémisphériques droites ($p<0,01$) : région frontale supérieure, région post centrale, cingulum, tractus cortico-spinal, fascicule longitudinal inférieur, capsule interne et segment postérieur du fascicule arqué.

Conclusion : Les patients ayant des plaintes cognitives post-COVID présentaient un TNC de type ralentissement d'action, pouvant être expliqué par le besoin en oxygène au cours de la phase aiguë et un modèle de structure des ASB localisé dans l'hémisphère droite.

Mots-clés : COVID-19, COVID-19 post-aiguë, troubles neurocognitifs, Anomalies de substance blanche (ASB)

Clinical and imaging determinants of neurocognitive disorders in post-acute COVID-19 patients with cognitive complaints

Introduction: Neurocognitive disorders (NCDs) are a part of the post-acute coronavirus disease (COVID-19) syndrome.

Our main objective was to characterize NCDs in post-acute COVID-19 patients with cognitive complaints. The secondary objectives were to assess their clinical and MRI determinants.

Methods: We included 46 patients with a post-acute COVID-19 cognitive complaint referred to the Amiens University Hospital memory center, with a neuropsychological assessment, 36 of them had cerebral MRI. G3 overall summary score was the sum of the mean z scores for the executive function, language, and action speed domains. To identify the locations of white matter hyperintensities (WMHs) associated with cognitive performance, WMH masks were analyzed using parcel-based WMH symptom mapping.

Results: Repeated ANOVA showed a group effect ($p=0.0001$) due to overall lower performance in patients and a domain effect ($p=0.0001$) due to a lower ($p=0.007$) action speed score. The G3 overall summary score was significantly associated with solely the requirement of oxygen ($R^2=0.319$, $p=0.031$).

WMHs were associated with the G3 overall summary score in the following structures, all in the right-sided ($p<0.01$): superior frontal region, postcentral region, cingulum, cortico-spinal tract, inferior longitudinal fasciculus, internal capsule, and posterior segment of the arcuate fasciculus.

Conclusion: Post-acute COVID-19 patients with cognitive complaints had NCD, with prominent action slowing, explained by the oxygen requirement and a right-sided WMH structure pattern.

Keywords: COVID-19, post-acute COVID-19, neurocognitive disorders, white matter hyperintensities (WMHs)