

# COMPLICATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES DE LA COVID-19

CONSTANT E (1)

**RÉSUMÉ :** La pandémie à coronavirus COVID-19 constitue un facteur de stress majeur dans la population, de par la confrontation à notre vulnérabilité sur le plan physique, notre peur de mourir, le bouleversement important de nos habitudes de vie liées au confinement et la difficulté de nous projeter dans le futur. Les soignants eux-mêmes sont, plus que jamais, exposés au burnout et au stress post-traumatique. Cependant, d'autres complications neuropsychiatriques en lien direct avec l'infection virale du système nerveux central ou secondaires à la tempête immunitaire sont à craindre à court terme (encéphalopathies, myopathies, anosmie, aguesie), mais aussi à moyen et long termes (dépression, troubles anxieux, schizophrénie, syndrome de stress post-traumatique, syndrome de Guillain-Barré, maladie de Parkinson ou affections neurodégénératives). Les mécanismes physiopathologiques, en particulier immunitaires, à l'origine de l'atteinte du système nerveux central, seront discutés. Un monitoring strict longitudinal de ces complications neuropsychiatriques à travers tous les âges de la population s'impose, donc, dès à présent.

**MOTS-CLÉS :** Neuropsychiatrie - COVID-19 - Immunité - Encéphalopathie - Neurodégénérescence

## NEUROPSYCHIATRIC COMPLICATIONS OF COVID-19

**SUMMARY :** The COVID-19 coronavirus pandemic is a major stressor in the population, due to our physical vulnerability, our fear of dying, the major upheaval of our life habits linked to confinement and the difficulty of projecting us into the future. Caregivers themselves are more exposed than ever to burnout and post-traumatic stress disorder. However, other neuropsychiatric complications related directly to the viral infection of the central nervous system or secondary to the immune storm are to be feared in the short term (encephalopathies, myopathies, anosmia, ageusia) but also in the medium and long term (depression, anxiety disorders, schizophrenia, post-traumatic stress disorder, Guillain-Barre syndrome, Parkinson's disease or neurodegenerative conditions). The pathophysiological mechanisms, in particular immune mechanisms at the origin of the central nervous system damage, will be discussed. A strict longitudinal monitoring of these neuropsychiatric complications across all ages of the population is therefore necessary from now.

**KEYWORDS :** Neuropsychiatry - COVID-19 - Immunity - Encephalopathy - Neurodegeneration

## INTRODUCTION

La pandémie à COVID-19 n'affecte pas seulement la santé physique de la population, mais aussi sa santé mentale et son bien-être. La peur de la maladie, la peur de mourir, et l'incertitude du futur constituent des facteurs de stress important dans la population. De plus, le confinement et les ruptures sociales qui l'accompagnent, y compris sur le plan de l'éducation et du monde du travail, sont d'autres menaces sur le plan de la santé mentale (1). Pour les soignants de première ligne, la menace de pénurie de matériel sanitaire et l'adaptation aux contraintes du travail qui changent très rapidement en fonction de l'évolution de la pandémie sont d'autres sources de stress. Ce que nous vivons actuellement expose chacun de nous au stress post-traumatique.

À côté de ces facteurs psycho-sociaux de la maladie, peu d'attention a été donnée, jusqu'à présent, au rôle du virus lui-même sur le plan neuropsychiatrique. Et pourtant, les grandes épidémies de l'histoire nous ont appris que des complications neuropsychiatriques diverses peuvent survenir dans le décours de telles épidémies. Ainsi, dès les XVIII<sup>ème</sup> et XIX<sup>ème</sup> siècles, des épidémies à influenza se sont soldées par des symptômes divers, comme de l'anxiété, de

l'insomnie, de la dépression, de la manie, de la psychose, du delirium ou une suicidalité accrue (2). Autre exemple, après l'épidémie de grippe espagnole au début du XX<sup>ème</sup> siècle, l'encéphalite léthargique a été décrite, une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC) associant hypersomnolence, catatonie, psychose et parkinsonisme (3). Plus récemment, durant les pandémies de SARS-CoV-1 en 2003 et influenza H1N1 en 2009, des complications neuropsychiatriques ont également été rapportées : crises d'épilepsie, narcolepsie, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré et d'autres atteintes neuromusculaires et démyélinisantes (4).

Plusieurs rapports décrivent déjà des symptômes associés à une atteinte du SNC suite à la COVID-19 (5). Au-delà de l'épisode aigu de la pandémie, ses conséquences sur la santé, en particulier neuropsychiatrique, devront faire l'objet d'une attention particulière pendant de nombreuses années.

## LES COMPLICATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES AIGÜES

Un premier rapport de 217 patients hospitalisés à Wuhan atteints de la COVID-19 décrit des manifestations neurologiques chez la moitié des patients sévèrement atteints : complications cérébrovasculaires (AVC), encéphalopathies et atteintes musculaires (5). De manière intéressante, les taux sanguins de lymphocytes étaient

(1) Service de Neuropsychiatrie, Clinique Notre-Dame des Anes, Liège, Belgique.

significativement plus bas chez les patients avec des atteintes du SNC (céphalées, ataxie,...) ou musculaires (myalgies avec des taux de CRP - C-reactive protein - augmentés). Des encéphalopathies nécrosantes hémorragiques ont également été décrites (6). Ce type d'affection est rare et consiste en un dysfonctionnement cérébral, avec épilepsie, problèmes hépatiques et désorientation mentale, associé à des lésions symétriques multifocales dans le cerveau, au niveau du tronc cérébral, des thalami, du cervelet et de la substance blanche. Cette affection s'accompagne d'une neuroinflammation, résultant d'une tempête cytokinique (sécrétion excessive d'interleukines : IL-6, IL-2, IL-7,...). Cette inflammation systémique cause une encéphalopathie qui peut conduire à un AVC.

Un rapport rétrospectif des patients de Wuhan décrit la présence d'une encéphalopathie, ou d'une atteinte persistante de la conscience, chez un cinquième des patients succombant à la maladie (7). Chez ces mêmes patients, les taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-alpha, IL-8, IL-10, IL-2R) étaient plus élevés, indiquant la présence d'une hypercytokinémie, pouvant être en rapport avec l'encéphalopathie. À côté des effets aigus de cette tempête inflammatoire associée à du delirium, une méta-analyse récente (8) décrit des troubles neurocognitifs, persistant jusqu'à 18 mois après un épisode aigu de delirium secondaire à un état critique. Cette atteinte peut être particulièrement préoccupante chez les aînés, plus susceptibles de complications neurocognitives post-infectieuses.

Les patients atteints de la COVID-19 ont également rapporté, parmi les symptômes précoces, des atteintes de l'olfaction et du goût (anosmie et agueusie), comme cela était déjà connu après des épidémies à influenza ou d'autres virus.

Une méta-analyse récente (9) à propos de complications neuropsychiatriques des patients atteints du MERS (Middle East Respiratory Syndrome), SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) et COVID-19, a montré qu'en aigu, les complications neuropsychiatriques sont fréquentes : confusion (27,9 %), dépression (32,6 %), anxiété (35,7 %), atteinte mnésique (34,1 %), insomnie (41,9 %) ainsi que de rares cas de psychoses ou manie induites par des stéroïdes (0,7 %).

Une étude britannique, quant à elle (10), a mis en évidence, en aigu, un grand nombre de cas d'altération du statut mental, comprenant plus souvent des syndromes neurologiques (encéphalopathie et encéphalites) chez les patients les plus âgés (avec, sans doute, un statut céré-

bro-vasculaire plus précaire) et des atteintes psychiatriques comme dépression, psychose, catatonie ou manie chez les patients les plus jeunes.

Ces atteintes neurologiques précoces, en particulier les hémorragies cérébrales et encéphalopathies, peuvent occasionner une atteinte fonctionnelle des patients sur le long terme, avec des répercussions importantes, en termes de qualité de vie, de coûts directs et surtout indirects (11).

### LES COMPLICATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES SUBAIGUËS OU CHRONIQUES

Bien entendu, les complications neuropsychiatriques à long terme de la COVID-19 ne sont pas encore connues. Cependant, après d'autres pandémies à influenza ou d'autres coronavirus, de telles complications ont été décrites des semaines après les symptômes respiratoires aigus dans le cas de processus neuromusculaires et démyélinisants, et jusqu'à plusieurs décades après l'exposition *in utero* à l'infection virale, dans le cas de la schizophrénie (12). Même si ces complications n'atteignent qu'une fraction de patients, les conséquences, en termes de santé publique, sont considérables.

Les tableaux dépressifs, anxieux, ou de syndrome post-traumatique ont été associés à des épidémies précédentes de coronavirus, mais il n'est pas évident de savoir si ces syndromes sont attribuables au virus lui-même ou à la réponse immunitaire exagérée de l'hôte. Nous manquons d'études comparant le devenir psychiatrique de soignants, par exemple, ayant contracté le coronavirus durant la pandémie *versus* celui de ceux ne l'ayant pas contracté. Nous disposons, toutefois, de certaines indications indirectes. Par exemple, les survivants du SARS-Cov-1 ont présenté des taux importants de stress post-traumatique (54 %), dépression (39 %), troubles douloureux (36,4 %), troubles de panique (32,5 %) et troubles obsessionnels compulsifs (15,6 %), environ 31 à 50 mois après l'infection, par comparaison à des taux moyens de prévalence pré-infection de seulement 3 % (13) !

L'exposition à des infections virales, *in utero*, durant le développement infantile et chez l'adulte, a été associée à un risque accru de développer la schizophrénie (14). La plupart de ces études se sont intéressées au virus influenza, mais quelques études se sont également intéressées aux coronavirus. Ainsi, une

prévalence accrue d'anticorps contre plusieurs coronavirus chez les patients ayant présenté un épisode psychotique récent, par comparaison à des sujets contrôles non psychiatriques, a été rapportée (15), suggérant la relation possible entre infections au coronavirus et psychose.

D'autres complications à moyen terme associées au SARS-CoV-1 ont été décrites, comme une neuropathie périphérique, myopathie ou syndrome de Guillain-Barré, deux à trois semaines après les symptômes respiratoires (4). Un parkinsonisme, voire une maladie de Parkinson, a également été décrit après des pandémies à coronavirus, et des anticorps anti-coronavirus ont été identifiés dans le liquide céphalo-rachidien de patients parkinsoniens (16). Étant donné que les cellules neuronales et immunitaires peuvent servir de réservoir au coronavirus, il est possible que des processus neurodégénératifs tardifs puissent survenir (17).

La méta-analyse toute récente déjà mentionnée ci-dessus (9) a montré que, pour le SARS et le MERS, une fois passé le stade aigu de la maladie, des troubles du sommeil, un état de stress post-traumatique avec rappel des mémoires traumatiques, une labilité émotionnelle, une atteinte de la concentration, de la fatigue et des troubles mnésiques étaient rapportés chez plus de 15 % des patients, après une période de suivi allant de 6 semaines à 39 mois. L'étiologie de ces complications psychiatriques est sans doute multifactorielle : des effets directs de l'infection virale (y compris l'infection cérébrale), le désordre cérébrovasculaire (état de procoagulation), des atteintes physiopathologiques (rôle de l'hypoxie), une réponse immunitaire exagérée, mais aussi l'isolement social et l'impact psychologique d'une nouvelle maladie sévère potentiellement mortelle, la peur de contaminer autrui et la stigmatisation liée à la maladie.

## IMMUNITÉ, CERVEAU ET COMPLICATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES

C'est l'interaction entre une protéine du virus SARS-CoV-2 avec le récepteur humain de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (hACE2) qui est l'étape centrale dans l'infection virale. Ce récepteur hACE2 a une présence ubiquitaire dans de multiples organes humains, comme les poumons bien entendu, mais également le tractus gastro-intestinal, la muqueuse nasale, les reins, le tractus urinaire, les tissus lymphoïdes, les organes de reproduction, l'endothélium vasculaire et le cerveau (18). Le virus devrait entrer via la muqueuse nasale, ou le tractus gastro-

intestinal étant donné leur expression très élevée en hACE2. C'est par voie hématogène ou en infectant d'abord les terminaisons nerveuses périphériques, que le virus remonte sa route dans le SNC. L'infiltration du virus dans le cerveau prend place au travers des nerfs olfactifs, puis du thalamus et du tronc cérébral. Le transport neuronal rétrograde du virus au travers des afférences du nerf vague dans les poumons jusqu'au SNC doit également être considéré. De même, étant donné l'atteinte potentielle du tractus gastro-intestinal, le virus pourrait également utiliser le système nerveux entérique et ses neurones afférents sympathiques pour atteindre le SNC (19).

Par conséquent, le virus infecte non seulement les poumons, mais atteint également les neurones, en particulier ceux du bulbe rachidien, qui régulent la respiration, les poumons et les fonctions cardiaques. Tout dommage à ce niveau peut occasionner une détresse respiratoire chronique chez les patients COVID-19. Le virus peut même causer la destruction de ce bulbe rachidien, occasionnant le coma ou la mort.

Lorsque le virus atteint la muqueuse olfactive, celle-ci est connectée au bulbe olfactif au travers de la lame criblée, à la base des lobes frontaux du cerveau. Par conséquent, les effets à long terme de la nature neuroinvasive du virus peut conduire à un risque accru de maladies neurodégénératives, avec des implications dans la pathogenèse de troubles neurologiques, comme la maladie de Parkinson ou la sclérose en plaques.

Par conséquent, lorsqu'un patient COVID-19 présente une atteinte olfactive ou gustative, il importe de l'observer à moyen terme d'un point de vue neurologique, car la période de latence peut être nécessaire pour que le virus annihile les neurones médullaires et menace la vie du patient (18). Finalement, des autopsies plus nombreuses non seulement des poumons, mais aussi des cerveaux des patients atteints de COVID-19 devraient avoir lieu pour documenter encore mieux la trajectoire neurologique du virus (20). Récemment, une étude réalisée en Belgique (21) a montré que, lors de la réalisation d'examens d'imagerie par résonance nucléaire (IRM) cérébrale post-mortem dans les 24 heures après le décès des patients atteints de COVID-19, 20 % d'entre eux présentaient des lésions cérébrales (hémorragies, œdème,...). Toutefois, dans cette étude, aucune anomalie dans les régions du tronc cérébral où se situe les centres nerveux de la respiration n'a pu être mise en évidence.

Cependant, même en l'absence d'infiltration du virus dans le cerveau, les cytokines périphériques impliquées dans la réaction antivirale du patient peuvent occasionner des symptômes neuropsychiatriques en précipitant une réponse neuro-inflammatoire et/ou en compromettant l'intégralité de la barrière hémato-encéphalique, conduisant à une migration des cellules immunitaires périphériques dans le cerveau, avec atteinte de la neurotransmission (22). Dans le cerveau, les monocytes infectés par le virus peuvent propager la neuro-inflammation et les symptômes neuropsychiatriques en relâchant des cytokines inflammatoires et en promouvant l'activation microgliale (23).

Des désordres auto-immuns du SNC ont également été décrits, comme le syndrome de Guillain-Barré, dans les suites du SARS-Cov-1. Le mécanisme sous-jacent pourrait consister en une réponse immunitaire aberrante dans les suites de la réponse inflammatoire, favorisant l'expansion d'anticorps qui réagissent de manière croisée, tant avec l'antigène viral que des auto-antigènes (24).

## CONCLUSIONS

Si nous n'assistons maintenant qu'aux manifestations neuropsychiatriques aiguës de la COVID-19, des conséquences neuropsychiatriques à moyen et long termes sont à redouter. Ces manifestations neuropsychiatriques sont actuellement sous-explorées car nous sommes toujours dans la phase aiguë de la pandémie, où les manifestations respiratoires prennent le pas. Un monitoring longitudinal de ces complications neuropsychiatriques serait souhaitable en parallèle avec le statut neuro-immun des individus exposés au SARS-CoV-2 à différents moments de la vie, incluant la vie *in utero*, le développement infantile, la vie adulte et l'âge avancé. La perspective psycho-neuro-immunologique ne devrait pas être oubliée dans cette crise majeure de santé publique.

## BIBLIOGRAPHIE

- Carvalho PM, Moreira MM, de Oliveira MN, et al. The psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res* 2020;**286**:112902.
- Honigsbaum M. The art of medicine : "an inexpressible dread": psychoses of influenza at fin-de-siècle. *Lancet* 2013;**381**:988-9.
- Von Economo C. Encephalitis lethargica, its sequelae and treatment. *J Am Med Assoc* 1932;**98**:255.
- Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017;**13**:227-33.
- Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy : CT and MRI features. *Radiology* 2020:201187.
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;**368**:1091.
- Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;**350**:1-10.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections : a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;**7**:611-27.
- Varatharaj AV, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients : a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;**7**:875-882
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;**19**:767-83.
- Kepińska AP, Iyegbe CO, Vernon AC, et al. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918-1919 Spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Front Psychiatry* 2020;**11**:1-19.
- Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors. *Arch Intern Med* 2009;**169**:2142.
- Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, et al. Childhood infection and adult schizophrenia : a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res* 2012;**139**:161-8.
- Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP, et al. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophr Bull* 2011;**37**:101-7.
- Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992;**7**:153-8.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses : underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2019;**12**:1-28.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;**92**:552-555.
- Toljan K. Letter to the Editor regarding the viewpoint "Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanism. *ACS Chem Neurosci* 2020;**11**:1192-4.
- Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci* 2020;**413**:116832.
- Coolen T, Lolli V, Sadeghi N, et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology* 2020;**95**(14):e2016-e2027.
- Dantzer R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev* 2018;**98**:477-504.
- Hong S, Banks WA. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav Immun* 2015;**45**:1-12.
- Rose NR. Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2017;**49**:51-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr E. Constant, Service de Neuropsychiatrie, Clinique Notre-Dame des Anges, Liège, Belgique.  
Email : Eric.Constant@cnda.be