

**COVID long:
Mais qu'est-ce qui peut bien
expliquer les troubles
neurologiques
?**

Prof. Eric Guedj

***Biophysics & Nuclear Medicine Dpt.
Marseille, France***


eric.guedj@ap-hm.fr

1ère JOURNÉE SCIENTIFIQUE NATIONALE SUR
LE COVID LONG – 19 NOVEMBRE 2021
PALAIS DES CONGRES DE NANCY

Quelques généralités

- Qu'est ce qui peut expliquer les troubles neurologiques ? (10 min) – E. Guedj
- Qu'est ce qui peut expliquer les troubles pulmonaires et cardiaques ? (10 min) - C. Andrejak

- **Qu'est-ce qui peut expliquer les troubles neurologiques ?**
 - **Une atteinte cérébrale !**
- **Qu'est-ce qui peut expliquer les troubles psychiatriques ?**
 - **Une atteinte cérébrale !!**
- **Complications/séquelles vs troubles persistants/récurrents**
- **Pathologie multi-systémique, cérébrale et extra-cérébrale**
- **Beaucoup de symptômes du COVID long peuvent s'expliquer par une atteinte cérébrale:**
 - **Pas tous, et pas systématiquement (exemple de l'anosmie ou de la dyspnée)**
 - **L'absence d'atteinte cérébrale n'exclue pas le COVID long**
- **Beaucoup de symptômes peu spécifiques:**
 - **Intérêt de disposer de biomarqueurs de l'atteinte cérébrale (pronostic ?)**
 - **Intérêt de mettre en œuvre un bilan diagnostique différentiel poussé**



Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic

*Jonathan P Rogers**, *Edward Chesney**, *Dominic Oliver*, *Thomas A Pollak*, *Philip McGuire*, *Paolo Fusar-Poli*, *Michael S Zandi*, *Glyn Lewis*, *Anthony S David*

www.thelancet.com/psychiatry Published online May 18, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)

Interpretation If infection with SARS-CoV-2 follows a similar course to that with SARS-CoV or MERS-CoV, most patients should recover without experiencing mental illness. SARS-CoV-2 might cause delirium in a significant proportion of patients in the acute stage. Clinicians should be aware of the possibility of depression, anxiety, fatigue, post-traumatic stress disorder, and rarer neuropsychiatric syndromes in the longer term.

In other coronavirus infections:

- in the acute illness: confusion, depressed mood, anxiety, impaired memory or insomnia in 27.9 to 41.9% of patients
- in the post-illness stage: 32.2% of post-traumatic stress disorder, ≈15% of depression and anxiety disorders, ... with also a clinical overlap with fibromyalgia and chronic fatigue syndromes

Review Article

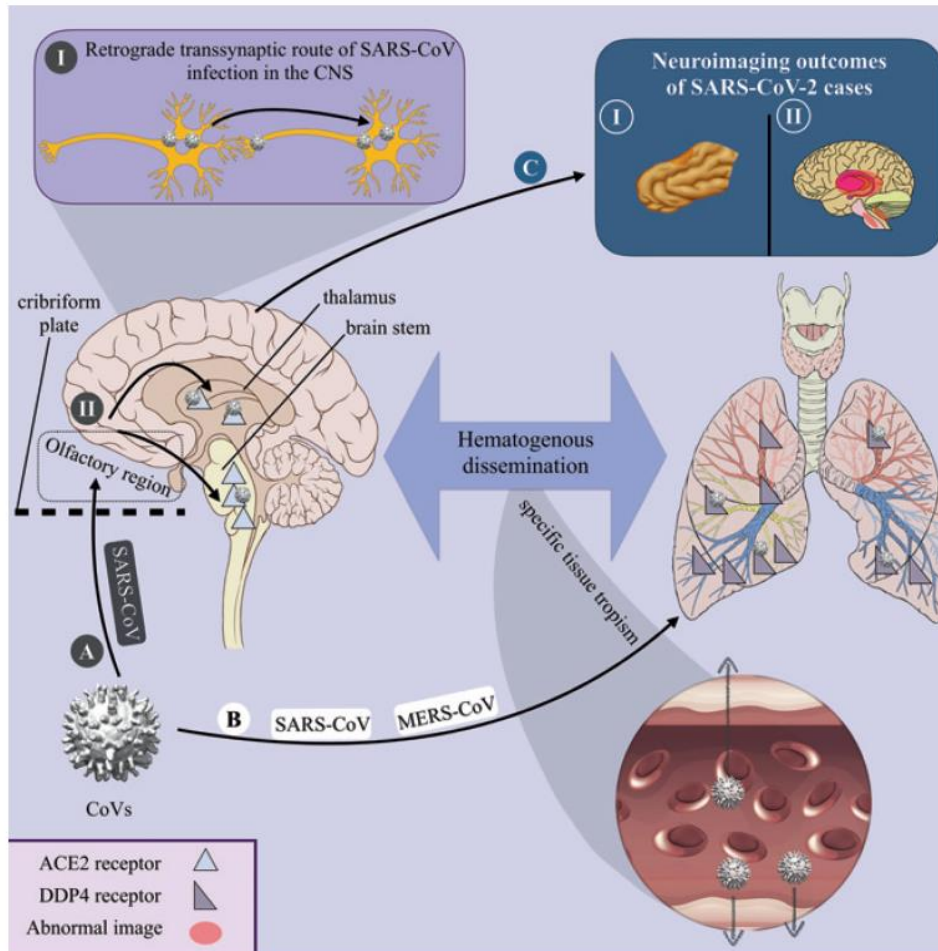
Children and Encephalitis Lethargica: A Historical Review

Joel A. Vilensky, PhD*, Paul Foley, PhD[†], and Sid Gilman, MD[‡]

Between 1917 and the late 1920s, encephalitis lethargica was an epidemic and often lethal neurologic disease. In adults, it typically elicited severe somatic effects, and in particular, various forms of cranial nerve and motor dysfunction. In children, the psychiatric effects were often as severe as the physical consequences. Approximately one third of affected children underwent a rapid transformation from normal behavior to delinquency, often leading to institutionalization. Many neurologic and psychological theories were advanced to explain these severe behavioral changes, and the therapeutic approaches employed ranged from training in dedicated schools to frontal leucotomy. Whereas epidemiologic associations provide both positive and negative support for an etiologic relationship between encephalitis lethargica and the approximately contemporaneous “Spanish” influenza epidemic, previously unutilized data from children provide some of the strongest links between influenza and encephalitis lethargica. Encephalitis lethargica triggered behavioral changes in children that are not duplicated by any other neurologic condition, with the possible exception of traumatic brain injury. These unique behavioral abnormalities may provide the earliest clear indication of new encephalitis lethargica cases, whether alone or in concert with an influenza epidemic.

Kiarash Saleki, Mohammad Banazadeh, Amene Saghazadeh and Nima Rezaei*

The involvement of the central nervous system in patients with COVID-19



- Trans-ethmoidal ?
- Hematogenous ?

✓ ACE2 receptor +++

- Trans-synaptic viral transfer ?
- Dysimmune ?
- Microglial activation ?
- Vasculitis ?
- Hypoxia ?

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41593-021-00926-1>

nature neuroscience

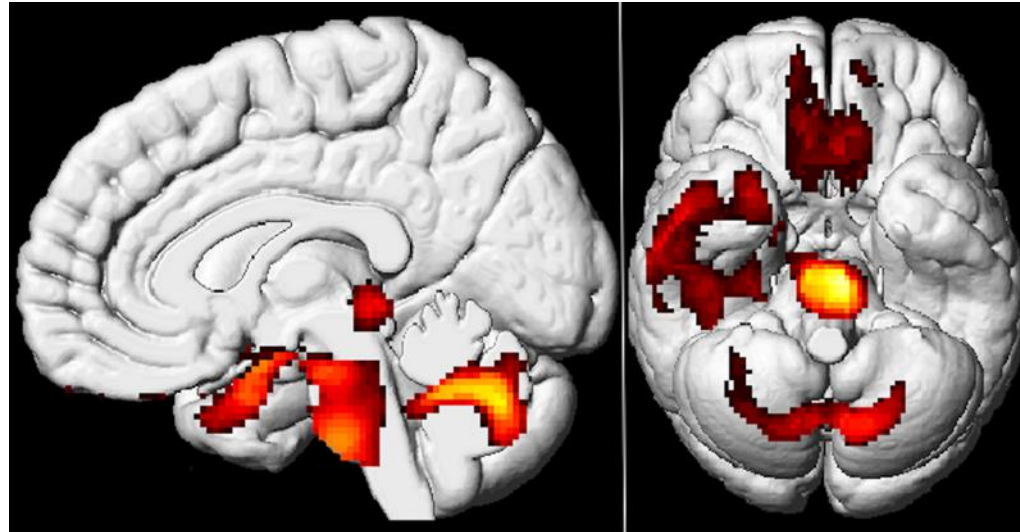
Check for updates

OPEN

The SARS-CoV-2 main protease M^{pro} causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells

^{18}F -FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID

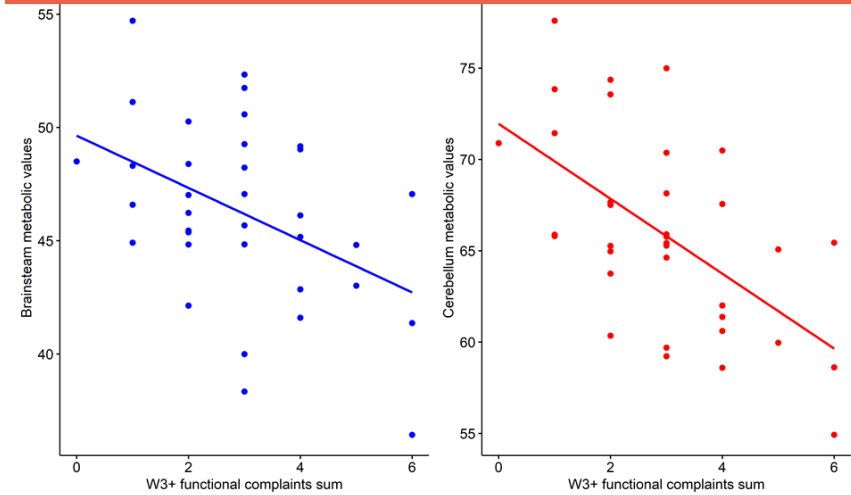
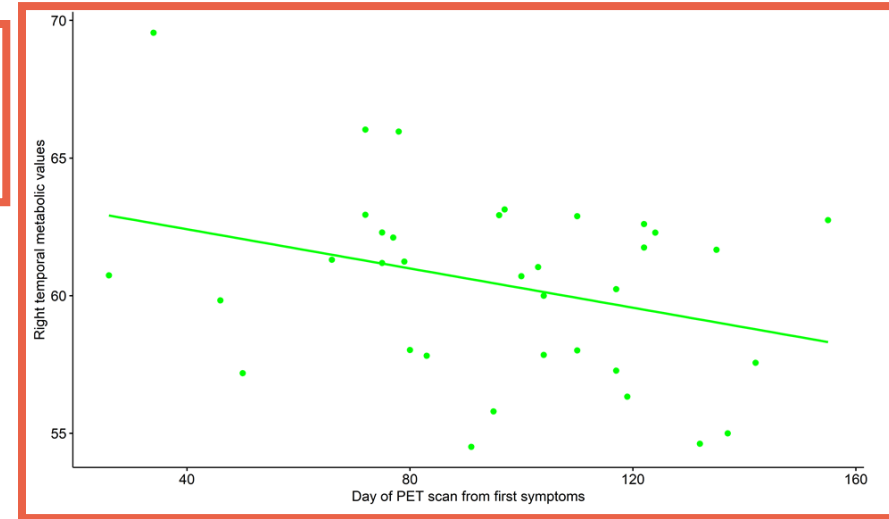
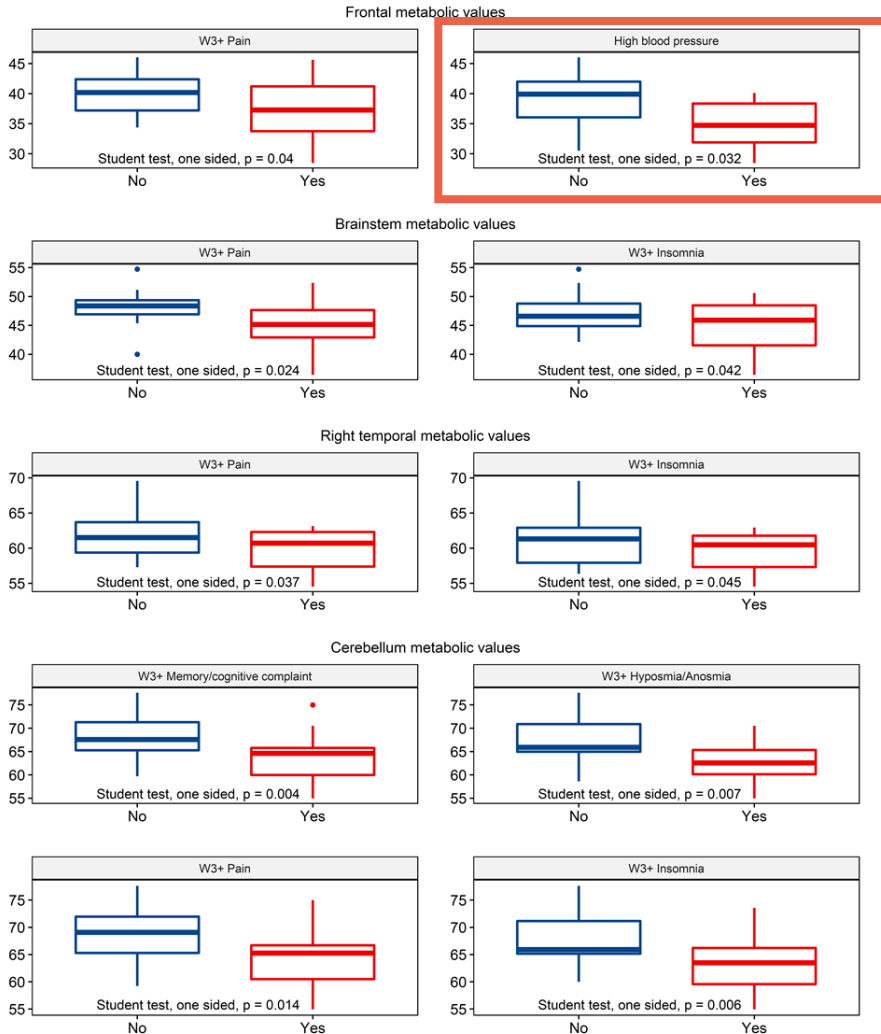
E. Guedj¹  • J. Y. Campion¹ • P. Dudouet^{2,3} • E. Kaphan⁴ • F. Bregeon^{2,3,5} • H. Tissot-Dupont² • S. Guis⁶ • F. Barthelemy¹ • P. Habert^{7,8} • M. Ceccaldi⁹ • M. Million^{2,3} • D. Raoult^{2,3} • S. Cammilleri¹ • C. Eldin^{2,10}



35 patients vs 44 sujets sains: p-voxel < 0.001; p-cluster < 0.05, FWE-corrected

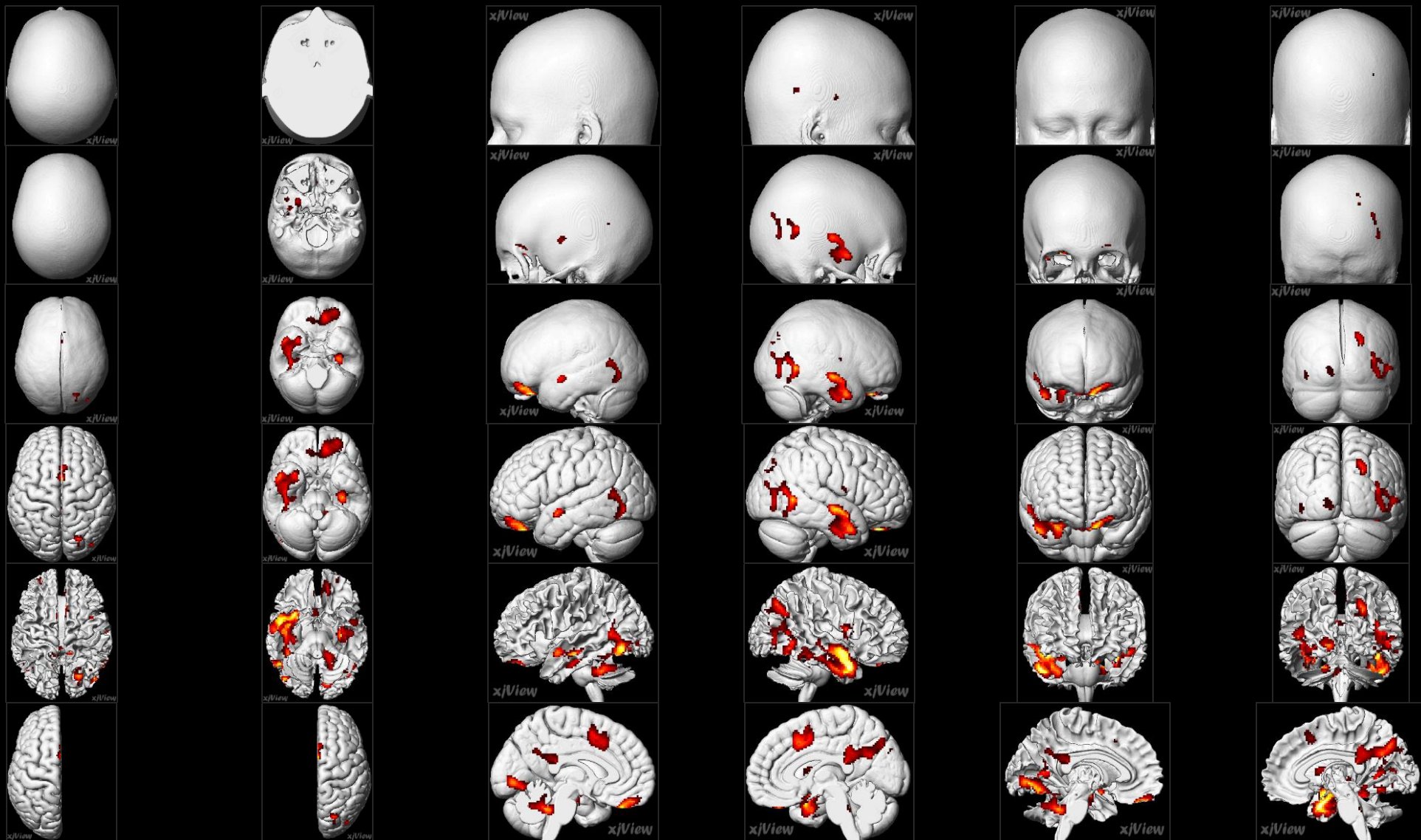
- Bilateral rectal/orbital gyrus, including the olfactory gyrus
- The right temporal lobe, including the amygdala and the hippocampus, extended to the right thalamus
- Bilateral pons/medulla brainstem
- Bilateral cerebellum

Relationship with patients' characteristics

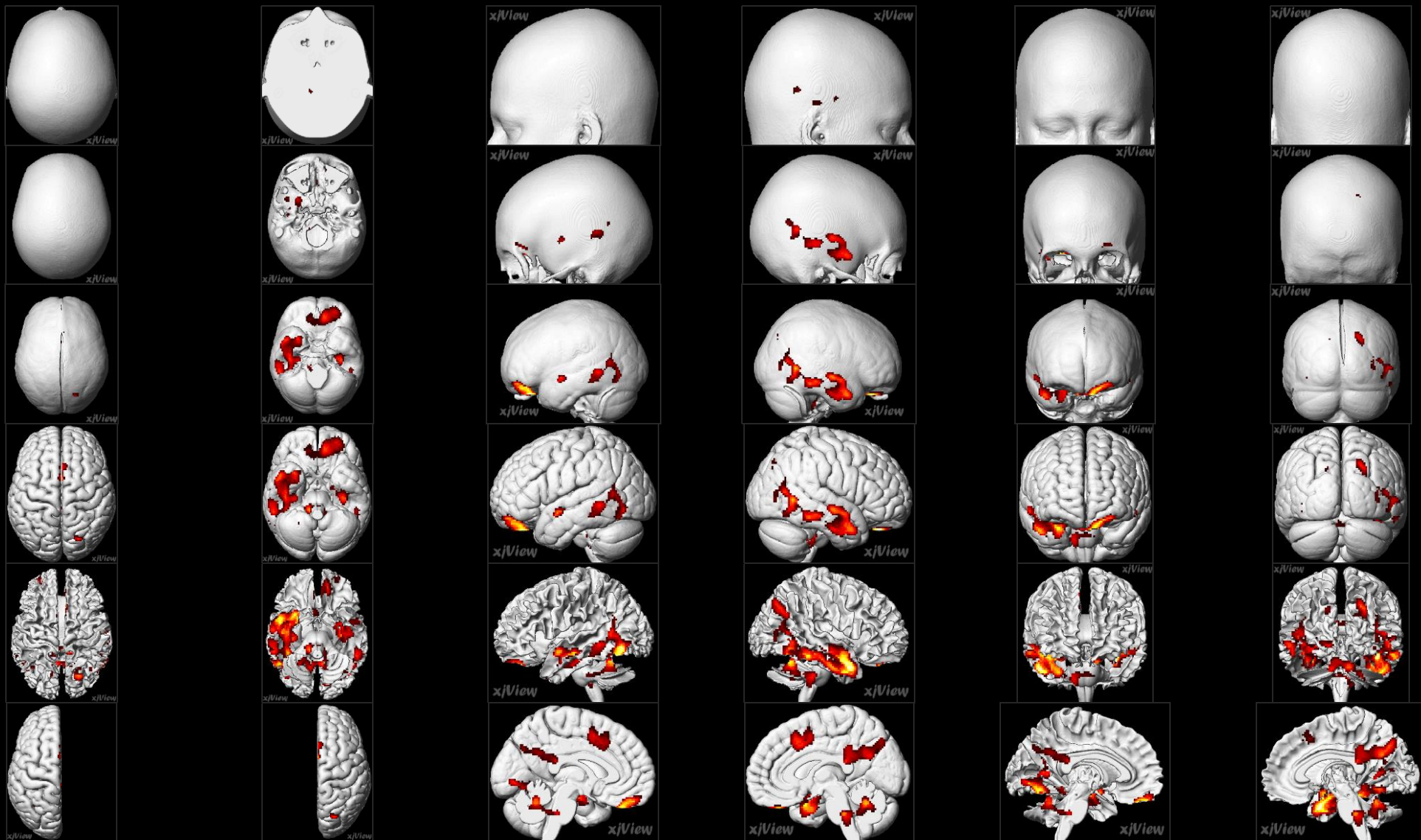


ACE; decongestant spray

Negative results



T-score > 2; D50



T-score > 2; D225

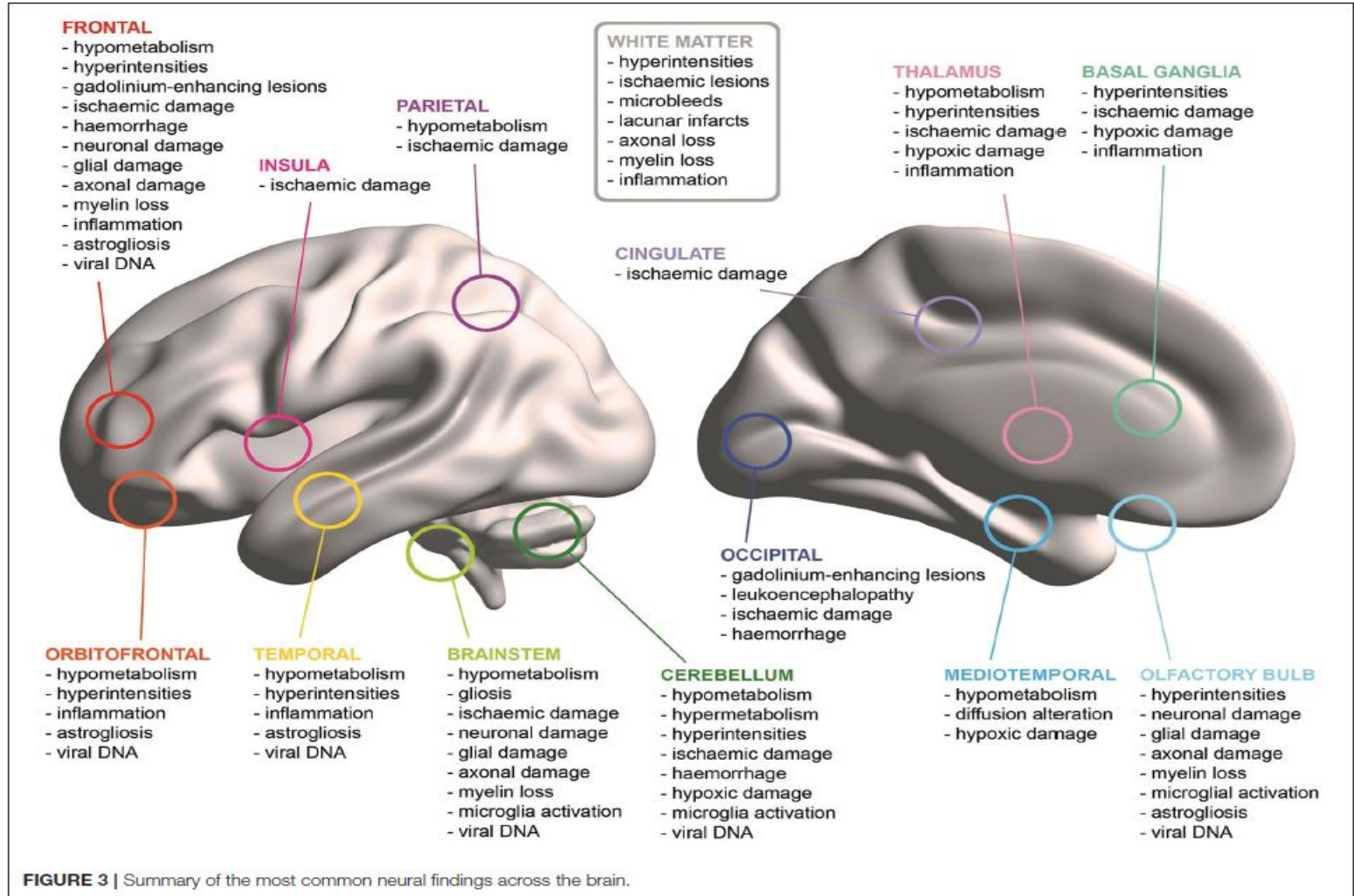
Hypométabolisme cérébral

- **Biomarqueur** de beaucoup de pathologies cérébrales
- **Métabolisme au repos** (*en l'absence de tâche*), ≠ activation
- **Intégrité synaptique et neuronale**
- **Très sensible, mais peu spécifique**: sévérité de l'atteinte, réseaux touchés et préservés
- **Profils connus** des pathologies neurologiques et psychiatriques
- **Quantification sans hypothèse a-priori vs interprétation visuelle**

Heterogeneity in Regional Damage Detected by Neuroimaging and Neuropathological Studies in Older Adults With COVID-19: A Cognitive-Neuroscience Systematic Review to Inform the Long-Term Impact of the Virus on Neurocognitive Trajectories

Riccardo Manca^{1†}, Matteo De Marco^{1†}, Paul G. Ince¹ and Annalena Venneri^{1,2*}

90 studies The most consistent cross-aetiology findings were in white matter, brainstem and fronto-temporal areas. Viral DNA was detected mainly in olfactory, orbitofrontal and brainstem areas.



Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690>

Gwenaëlle Douaud¹, Soojin Lee¹, Fidel Alfaro-Almagro¹, Christoph Arthofer¹, Chaoyue Wang¹, Frederik Lange¹, Jesper L.R. Andersson¹, Ludovica Griffanti^{1,2}, Eugene Duff^{1,3}, Saad Jbabdi¹, Bernd Taschler¹, Anderson Winkler⁴, Thomas E. Nichols⁵, Rory Collins⁶, Paul M. Matthews⁷, Naomi Allen⁶, Karla L. Miller¹, Stephen M. Smith¹

UK Biobank scanned over 40,000 participants before the start of the COVID-19 pandemic, making it possible to invite back in 2021 hundreds of previously-imaged participants for a second imaging visit. Here, we studied the effects of the disease in the brain using multimodal data from 782 participants from the UK Biobank COVID-19 re-imaging study, with 394 participants having tested positive for SARS-CoV-2 infection between their two scans.



Our findings thus consistently relate to loss of grey matter in limbic cortical areas directly linked to the primary olfactory and gustatory system.

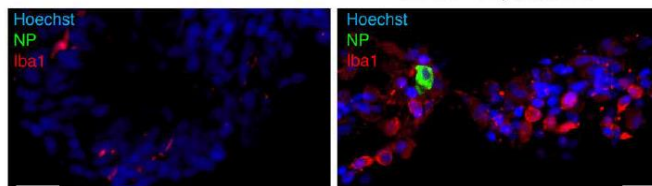
Science Translational Medicine

RESEARCH ARTICLES

Cite as: G. D. de Melo *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 10.1126/scitranslmed.abf8396 (2021).

Control #2

COVID-19, case #3

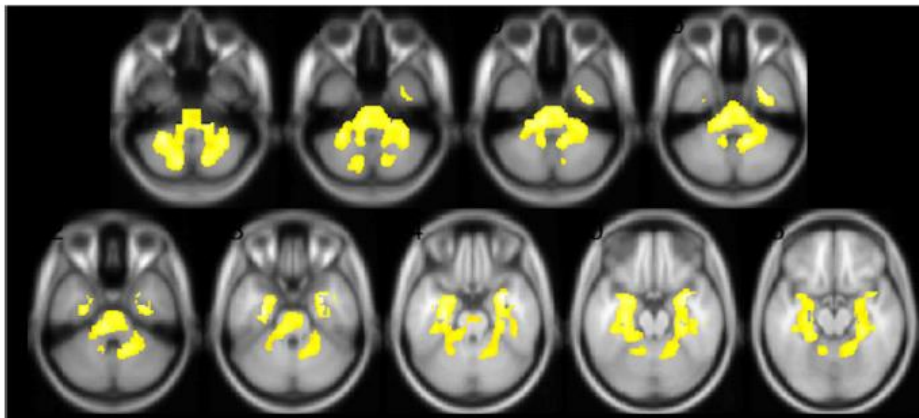
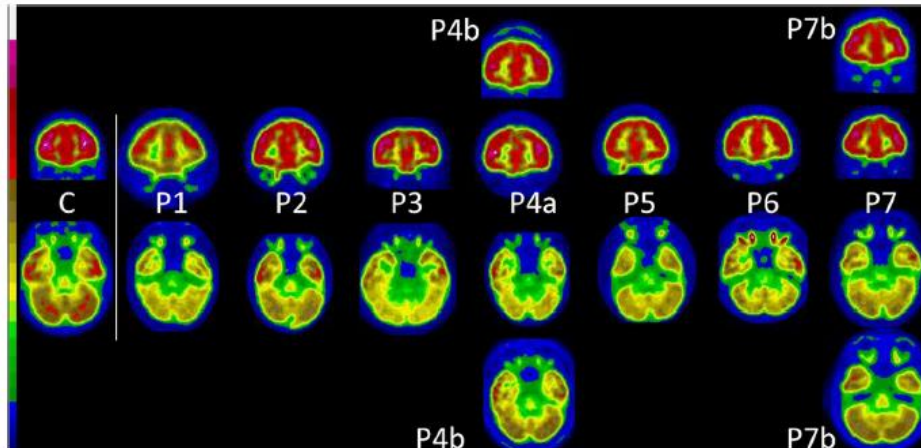
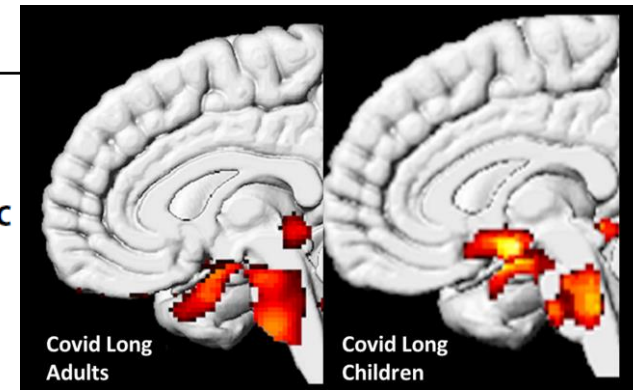


CORONAVIRUS

COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters

Similar patterns of [^{18}F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series

Aurelie Morand^{1,2} · Jacques-Yves Campion³ · Anne Lepine¹ · Emmanuelle Bosdure¹ · Léa Luciani⁴ · Serge Cammilleri³ · Brigitte Chabrol¹ · Eric Guedj³ 



- 7 enfants entre 10 et 13 ans
- Tableau clinique évocateur de COVID-19
- 3 PCR/Sérologie positive chez l'enfant
- 3 PCR positive chez les parents
- 1 pas de preuve biologique (in)directe
- TEP en moyenne 5 mois après
- Suivi à 6 et 12 mois pour 2 sujets
- 21 contrôles pédiatriques de même âge avec plaintes fonctionnelles et bilan normal (avant la pandémie)
- Profil quantitatif identique à celui des adultes avec Covid long

Conclusions & Perspectives

- Pathologie neurologique ou psychiatrique ? Pathologie cérébrale !
- Une partie du COVID long s'explique par une atteinte cérébrale
- Démonstration de cette atteinte à l'échelle individuelle par biomarqueur TEP-FDG
- Le profil d'atteinte cérébrale est identique chez l'adulte et l'enfant
- L'atteinte s'étend au tronc cérébral (critère de gravité), au sein d'un réseau dont l'hypothèse de l'atteinte avait été posée sur les autres SARS

- Ces anomalies sont retrouvées en comparaison de sujets sains, de patients avec plaintes sans substrat cérébral, de patients avec dépression, PTSD ou fibromyalgie
- Profil différent de celui de l'impact du confinement (HBM 2021)
- Intrication possible avec facteurs psychologiques, mais n'explique pas l'essentiel
- Possible recouvrement au moins partiel avec SFC/ME (délai ?)

- Anomalies cérébrales d'autant plus sévères que les plaintes sont nombreuses
- Peu de récupération TEP chez les patients qui gardent des séquelles (l'atteinte semble fixée), avec une tendance claire à la chronicisation et au handicap

- Ces anomalies seraient liées à une neuro-inflammatoire précoce, sur probable porte d'entrée olfactive (*top-down*; voie pertinente pour futurs traitements ?), et/ou possiblement via les voies respiratoires et le tronc cérébral (*bottom-up*) (Brain 2021)

A multidisciplinary/multicentric network

APHM, Marseille, France

Serge Cammilleri, Jacques-Yves Campion, Eric Guedj: Nuclear Medicine
Mathieu Ceccaldi, Léa Corneille, Charles-Elie Dangremont-Fayet, Elsa Kaphan: Neurology
Emmanuelle Albert, Justin Michel, Thomas Radulesco: ENT
Fabienne Bregeon: Pneumology
Brigitte Chabrol, Aurélie Morand, Anne Lepine: Pediatrics

IHU Méditerranée Infection, Marseille, France

Carole Eldin, Pierre Dudouet, Didier Raoult, Hervé Tissot-Dupont, Matthieu Million,

APHP, Paris, France

Aurélie Kas: Nuclear Medicine
Dominique Salmon-Ceron: Infectiology
Charlotte Hautefort: ENT
Stéphanie Bombois: Neurology

CHRU Nancy, France

Antoine Verger: Nuclear Medicine

Institut Pasteur, Paris, France

Françoise Lazarini

Genoa University, Italy

Silvia Morbelli: Nuclear Medicine
Flabio Nobili: Neurology

Retour d'expérience MedNuc Covid long

- Activité initiée en mai 2020
- *Tomoscintigraphie pulmonaire perfusion/ventilation (12% de scinti+, comm. EANM)*
- TEP au 18FDG cerveau + corps entier, précédée par une consultation de MN
- Recrutement quasi exclusivement APHM/IHU (60%/40%)
- Interprétation binôme MN

- 629 528 examens réalisés en France en 2020, +12%/an depuis 2008
- 38% d'examens TEP incluant le cerveau sur Timone

- 593 examens, dont 13 pédiatriques (36 594 examens ds le service sur la même période, soit 1,6%), avec un suivi TEP pour 22 patients
- ≈ un tiers d'examens normaux
- <10% des Covid long de notre site hospitalier
- ≈45 ans de médiane d'âge
- Expertise sollicitée pour une relecture de ≈90 examens extérieurs

- Diagnostic différentiel et reconnaissance: bilan, pronostic, suivi

Recommandations actuelles

- Avril 2017, le **RCP** du **FDG** identifie les indications suivantes :
 - En oncologie: caractérisation d'un **nodule pulmonaire**
 - En neurologie: évaluation pronostique des **troubles cognitifs modérés**
 - En pathologies **infectieuses ou inflammatoires**: localisation de **foyers** pour guider le diagnostic étiologique; **vascularite** des gros vaisseaux
 - ...
- Février 2021, la fiche « manifestations neurologiques » du « **COVID long** » de la **HAS** identifie **les troubles cognitifs et la fatigue mentale**:
 - « **Après avis spécialisé, une IRM cérébrale, un EEG, voire un PET-scan cérébral pourront être jugés nécessaires** »
- Novembre 2021, les **guidelines** européennes de l'**EANM** identifient les indications suivantes:
 - **Les encéphalites/encéphalopathies auto-immunes, infectieuses et post-infectieuses**
 - ...