

# Covid long neuropsychologique: origine neurologique ou psychiatrique?

Dre LAMYAE BENZAKOUR<sup>a</sup>, Pr FRÉDÉRIC ASSAL<sup>b</sup> et Dre JULIE ANNE PÉRON<sup>b,c</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 822-6

Parmi les symptômes de Covid long, les séquelles neuropsychologiques sont fréquentes dans les suites d'une infection par le SARS-CoV-2, et ce quel que soit le degré de sévérité de l'atteinte respiratoire en phase aiguë. Ces déficits semblent résulter d'une atteinte neurologique, mais aussi de l'installation de troubles psychiatriques. En plus de l'inflammation, qui joue un rôle majeur dans la genèse des séquelles neuropsychologiques, les hypothèses de lésions endothéliales systémiques, de l'existence d'un neurotropisme du SARS-CoV-2, de même que de celles de l'effet du stress et de la mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, sont proposées. Les complications psychiatriques de l'infection par le SARS-CoV-2 semblent, quant à elles, n'expliquer qu'une partie des séquelles neuropsychologiques.

## Neuropsychological long-COVID: neurologic or psychiatric origin?

*Among the long-COVID symptoms, neuropsychological sequelae are frequent after an infection by SARS-CoV-2, whatever the severity of the respiratory disease in the acute phase. These deficits seem to result from a neurological disorder, but also from psychiatric symptoms. Not only inflammatory components, which can play a major role in the genesis of the neuropsychological sequelae, but also the hypotheses of vascular systemic lesions, the neurotropism of SARS-CoV-2, or the effect of the stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) are suggested. Psychiatric complications due to SARS-CoV-2 infection would partly explain these neuropsychological sequelae.*

## INTRODUCTION

Si l'accent a été mis, dès le début de la pandémie de Covid-19, sur l'expression respiratoire de l'infection par le SARS-CoV-2, son large spectre de manifestations cliniques est rapidement devenu l'objet de préoccupations des soignants, constatant des manifestations neurologiques et psychiatriques, mais aussi cardiaques, gastro-intestinales, hépatiques, rénales, ophtalmologiques, cutanées ou encore hématologiques.<sup>1</sup> Les effets de ce virus sur le SNC seraient directs et indirects; il en résulte des manifestations neurologiques et/ou psychiatriques variées pendant la phase aiguë de l'infection par le SARS-CoV-2.<sup>2</sup> Une fois celle-ci passée, des séquelles neuropsychologiques du SARS-CoV-2 sont également décrites,<sup>3</sup> mais aussi des symp-

tômes divers (fatigue, anosmie, symptômes respiratoires, troubles psychiatriques, entre autres), associés à un important retentissement fonctionnel. Ils sont regroupés au sein de l'entité clinique, encore floue, de «Covid long».<sup>4</sup> Les données sont rares, en particulier dans les domaines cognitifs affectés, mais également en ce qui concerne l'influence des symptômes psychiatriques, connus pour avoir un impact majeur sur la cognition.

Dans cet article, nous proposons une synthèse des manifestations neuropsychologiques à long terme, associées à l'infection par le SARS-CoV-2 et discutons les mécanismes sous-jacents actuellement à l'étude à partir des hypothèses neurologiques et psychiatriques, avant de présenter les principes de prise en charge.

## COVID LONG NEUROPSYCHOLOGIQUE: ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE NEUROLOGIQUE

### Déficits neuropsychologiques au décours de l'infection par le SARS-CoV-2

Parmi les patients qui souffrent d'une pneumopathie à SARS-CoV-2 en phase aiguë, 38,6% présentent des symptômes neurologiques, dans certains cas avant même l'apparition des symptômes respiratoires.<sup>5</sup> Cela a été corroboré par de nombreux travaux qui rapportent que ces troubles neurologiques peuvent s'accompagner de troubles neuropsychologiques: confusion, syndrome dysexécutif sévère, fluctuations attentionnelles ou encore troubles du langage.<sup>6</sup> En outre, une prévalence accrue d'AVC a été rapportée chez les patients Covid-19 conduisant à des déficits neurologiques et cognitifs additionnels, à court et à long termes, dont la nature et la sévérité dépendent de la localisation et de l'étendue de la lésion.<sup>7</sup>

À ce jour et à notre connaissance, peu d'études ont exploré les conséquences à long terme de l'infection par le SARS-CoV-2 sur la cognition.<sup>3,8</sup> Une étude repose sur l'utilisation d'une méthodologie neuropsychologique validée et standardisée 10 à 40 jours après une hospitalisation pour Covid-19.<sup>3</sup> Les auteurs rapportent des perturbations de la mémoire à court terme (MCT), de l'attention et des fonctions exécutives (par exemple, inhibition, flexibilité, ou mémoire de travail).<sup>3</sup> Dans une autre étude, 20 à 105 jours après l'apparition de troubles respiratoires légers ou modérés en phase aiguë, les auteurs ont utilisé une batterie rapide de dépistage précoce de troubles cognitifs lors d'un entretien téléphonique (Modified Telephone Interview for Cognitive Status (M-TICS)) et ont également conclu à une différence significative entre le groupe de patients et le groupe contrôle.<sup>9</sup> Ces déficits prédo-

<sup>a</sup>Service de psychiatrie de liaison et d'intervention de crise, Département de psychiatrie, HUG, 1211 Genève 14, <sup>b</sup>Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, HUG, 1211 Genève 14, <sup>c</sup>Laboratoire de neuropsychologie clinique et expérimentale, Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation, Université de Genève, 1211 Genève 4  
lmyae.benzakour@hcuge.ch | frederic.assal@hcuge.ch  
julie.peron@unige.ch

minaient sur les domaines de l'attention, du langage et de la mémoire. De manière intéressante, les résultats cognitifs n'étaient corrélés ni à la dépression, ni à la fatigue, ni encore aux symptômes somatiques.<sup>9</sup>

Ces études présentent toutefois de nombreuses limites et biais méthodologiques et doivent donc être interprétées avec précaution: l'absence d'exploration des antécédents neurologiques, psychiatriques ou développementaux, d'évaluation des domaines instrumentaux (par exemple, les fonctions visuo-spatiales, les praxies gestuelles ou visuo-constructives) ou émotionnels. Une étude en cours au sein de nos institutions, financée par le Fonds national suisse, tente d'ailleurs de répondre à ces questions en suivant longitudinalement les patients Covid long tant sur le plan neuropsychologique que psychiatrique (COVID-19 National Research Program; NRP 78; grant no. 407840\_198438).

### Hypothèses étiologiques en faveur d'une atteinte neurologique

Des symptômes aigus et précoces ont été décrits dans les formes sévères de l'infection par le SARS-CoV-2 sous la forme d'états confusionnels aigus qui sont dus à des causes systémiques, notamment neurologiques comme l'endothélite et les AVC. Ces états confusionnels, hypoactifs ou hyperactifs, apparaissent chez 20 à 30% des patients hospitalisés, ce taux pouvant augmenter jusqu'à 70% dans les formes sévères, à tout âge.<sup>6,7</sup>

L'apparition de troubles neuropsychologiques, à distance de l'infection, y compris dans les formes respiratoires les plus légères de la maladie, est aussi observée. Bien qu'encore débattue, l'hypothèse étiologique d'une atteinte directe et/ou indirecte du cerveau, par le virus, est étayée par un faisceau d'arguments qui ne cesse de croître, concernant les voies utilisées par le virus pour envahir le SNC.<sup>8</sup> Une des premières hypothèses proposées depuis le début de la pandémie Covid-19 a concerné l'implication d'une réponse inflammatoire sévère, induisant par la suite une défaillance au sein de plusieurs organes, dont le SNC. Cette hypothèse d'une «tempête cytokinique» chez certains patients gravement malades a été confirmée avec des paramètres inflammatoires extrêmement élevés, dont la CRP et la procytokine, IL-8.<sup>10</sup> Une deuxième hypothèse, de plus en plus vraisemblable, dite vasculaire, repose sur les voies de circulation sanguine cérébrale. L'observation clinique en phase aiguë nous a permis de relever qu'un certain nombre de patients dans un état grave présentent des symptômes de vascularite et d'AVC.<sup>10</sup> Dans une étude de série de cas, il a été démontré que les cellules endothéliales des patients infectés par le SARS-CoV-2 seraient en effet impliquées via les récepteurs de l'ACE2 présents sur les cellules endothéliales.<sup>10</sup>

Certaines études en neuropathologie,<sup>11</sup> qui demandent néanmoins confirmation, ont également suggéré la présence d'un neurotropisme du virus en rapportant sa présence dans des cerveaux analysés post mortem. Finalement, les travaux utilisant les organoïdes cérébraux (ou «mini-cerveaux»)<sup>12</sup> ont mis en évidence la présence de la protéine spike sur les récepteurs ACE2. Concernant le cerveau, ces derniers sont présents dans la substance noire, les ventricules, le gyrus temporal, le cortex cingulaire postérieur et le bulbe olfactif.

Ainsi, si les mécanismes de ces différentes hypothèses susmentionnées continuent d'être impliqués une fois l'infection à SARS-CoV-2 aiguë passée, les troubles cognitifs observés dans le cadre du Covid long pourraient être de nature neurologique. Cela dit, la présence de troubles psychiatriques accompagnant cette pathologie est également démontrée. Or ces derniers sont connus pour être d'importants pourvoyeurs de troubles neuropsychologiques<sup>13</sup> dont la nature et la sévérité peuvent parfois être similaires à ce que l'on observe dans l'infection par le SARS-CoV-2.

### COVID LONG NEUROPSYCHOLOGIQUE: ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE PSYCHIATRIQUE

#### Troubles psychiatriques chez les patients Covid-19

Avant le SARS-CoV-2, d'autres virus de la famille des coronavirus ont été à l'origine d'épidémies respiratoires, partageant des similitudes avec le SARS-CoV-2 en termes d'expression clinique respiratoire et de conséquences d'isolement social: parmi eux, le SARS-CoV en 2002, puis le Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) en 2012, avec des conséquences psychiatriques chez les personnes infectées plusieurs années après l'infection.<sup>14</sup> Des recommandations pour prévenir ce risque psychiatrique, dès le début de la pandémie Covid-19, ont été publiées par crainte d'observer les mêmes effets à très long terme avec le SARS-CoV-2.<sup>15</sup>

Les études sur les symptômes psychiatriques à la phase aiguë de la maladie manquent mais nous notons que, au moins un mois après, des études concluent à des symptômes d'anxiété (de 12,8 à 42%), à des troubles de l'humeur notamment dépressifs (de 9,9 à 31%), et jusqu'à 28% de stress post-traumatiques (TSPT)<sup>16,17</sup> chez les patients Covid-19.

#### Hypothèses étiologiques des complications psychiatriques du Covid-19

L'effet du stress, de l'ACE2 et de l'inflammation, a été proposé pour expliquer la présence de troubles psychiatriques au décours de l'infection par le SARS-CoV-2.

##### Effet du stress

On relève que les mêmes troubles psychiatriques que ceux présents en cas d'infection par le SARS-CoV-2 sont observés dans des études effectuées en population générale, donc comprenant des personnes qui n'ont pas présenté d'infection Covid-19, sous l'effet de l'isolement social principalement généré par les mesures sanitaires, mais également du stress lié aux conséquences économiques, au risque de contamination, aux deuils, au contexte d'incertitude et d'imprévisibilité qui constituent les principaux facteurs environnementaux incriminés.<sup>18</sup> On note ainsi, dans une revue systématique, des symptômes d'anxiété (6,33 à 50,9%), des troubles dépressifs (14,6 à 48,3%), des TSPT (7 à 53,8%), un état de détresse psychologique (34,43 à 38%) et des symptômes de stress (8,1 à 81,9%).<sup>18</sup> Les facteurs de stress et de traumatisme psychique, communs aux individus infectés et non infectés par le SARS-CoV-2, contribuent potentiellement aux séquelles neuropsychologiques du SARS-CoV-2 en induisant des troubles psychiatriques.

Effet de l'ACE2

Le système rénine angiotensine (SRA) joue un rôle important dans les processus neuro-immunologiques impliqués dans les troubles anxieux et de l'humeur.<sup>19</sup> Le virus SARS-CoV-2 utilise l'ACE2 comme récepteur viral pour entrer dans la cellule, en se fixant par sa protéine spike sur le récepteur de l'ACE2, diminuant ainsi sa disponibilité.<sup>19</sup> Or, une disponibilité réduite des récepteurs de l'ACE2 (ACE2-R) a un effet sur l'axe du stress hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) en conduisant à une diminution du mécanisme en aval de la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) dans l'hypothalamus, entraînant une diminution de la production de glucocorticoïdes, avec comme conséquence une limitation de la réaction au stress (figure 1). Par ailleurs, le récepteur de l'ACE2 stimule au niveau périphérique la voie sympathique, activant ainsi les surrénales et la production de glucocorticoïdes (figure 1). Par ses effets sur l'ACE2 et sur l'axe HHS, le SARS-CoV-2 favoriserait in fine le développement de troubles psychiatriques à la phase aiguë de l'infection. Ce mécanisme pourrait être impliqué aussi dans les symptômes du Covid long, si la persistance virale venait à être confirmée au niveau du SNC.

Effet de l'inflammation

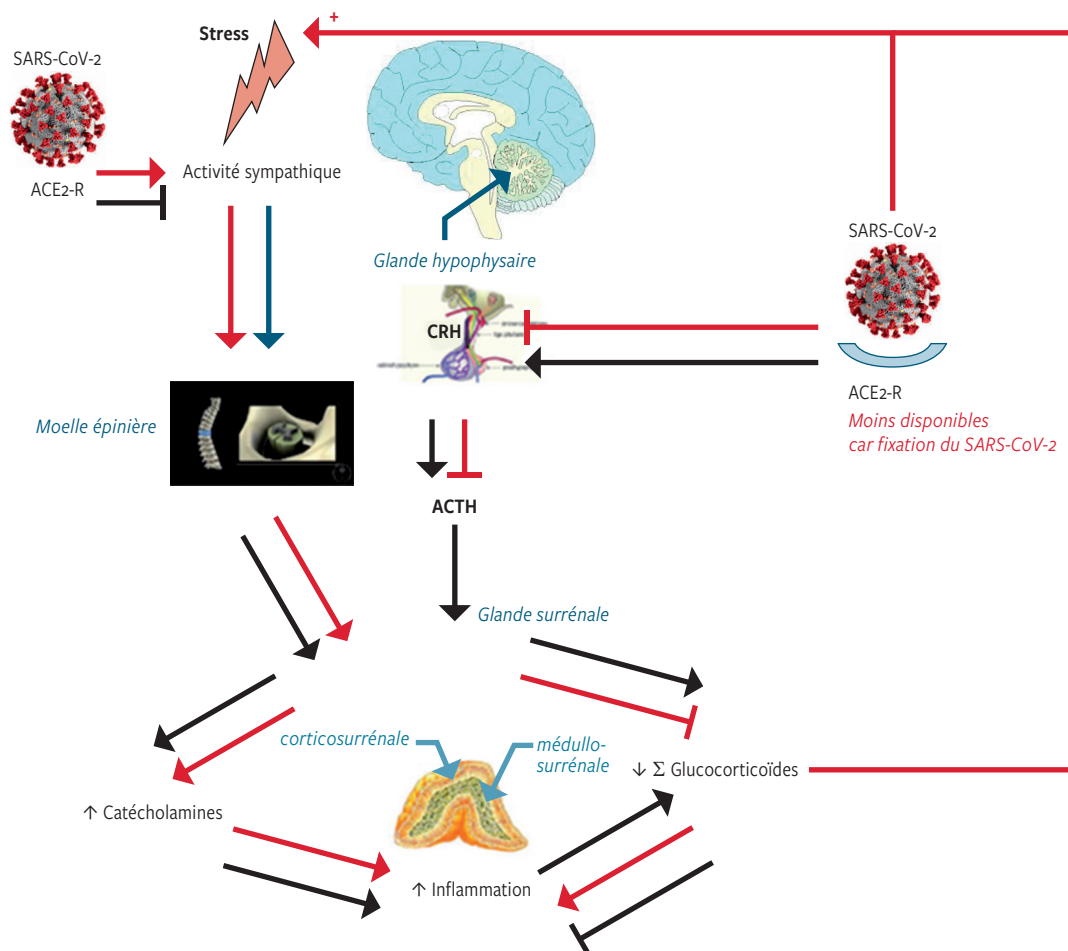
L'hypothèse d'un lien entre inflammation et troubles psychiatriques est étayée par de nombreuses études, et pourrait favoriser la survenue de complications psychiatriques de l'infection par le SARS-CoV-2.<sup>19</sup> Une association entre des «tempêtes cytokiniques» et le déclenchement de troubles psychiatriques, et en particulier de la dépression, a pu être établie depuis de nombreuses années. Il y aurait en effet, par le truchement de cette «tempête cytokinique» évoquée plus haut, une mise en jeu de la voie de la kynurénine qui est un énantiomère de la sérotonine, elle-même en interaction avec les conséquences du stress oxydatif au niveau cellulaire.<sup>19</sup>

S'il est établi que le stress psychologique augmente la production de cytokines telles que l'IL-1b, l'IL-6 et le TNF $\alpha$ ,<sup>19</sup> la réciproque est vraie et l'inflammation favorise le développement de la dépression, qui à son tour est pro-inflammatoire. Les symptômes dépressifs sont fréquents chez les patients diagnostiqués avec des maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, asthme, lupus et colite ulcéreuse) et ils s'amélioreraient sous l'effet de médicaments immunomodulateurs, de même que des anticorps monoclonaux comme l'ustekinumab

**FIG 1** Cascade stress-inflammation et SARS-CoV-2

La figure illustre les effets possibles de l'infection par le SARS-CoV-2 sur la cascade stress-inflammation.

↑ : augmentation; ↓ : diminution; ACE2-R: récepteur de l'ACE2; ACTH: adrénocorticotrophine; CRH: Corticotropin Releasing Hormone.



(Adaptée de réf. 19).

(anticorps anti-IL-12/23) et le sirukumab (anticorps anti-IL-6) présentent des effets antidépresseurs. Il y aurait aussi une mise en jeu de mécanismes inflammatoires dans les troubles psychotiques résistant au traitement.<sup>19</sup>

L'inflammation induite par le SARS-CoV-2, conjuguée aux effets du stress, pourrait favoriser le développement de troubles psychiatriques à la phase aiguë en altérant la transmission du signal des neuromédiateurs (figure 2). L'inflammation prolongée pourrait être également impliquée dans les symptômes du Covid long mais cette hypothèse doit encore être vérifiée par des études.

## COMMENT PRENDRE EN CHARGE LE COVID LONG NEUROPSYCHOLOGIQUE?

### Principes de l'évaluation des séquelles neuropsychologiques du Covid long

Les troubles cognitifs prolongés des patients au décours d'une infection par le SARS-CoV-2 doivent être systématiquement recherchés, qu'ils s'accompagnent ou non d'une plainte spontanée de leur part. Des avis spécialisés de type neurologique et psychiatrique doivent être sollicités, chaque fois que

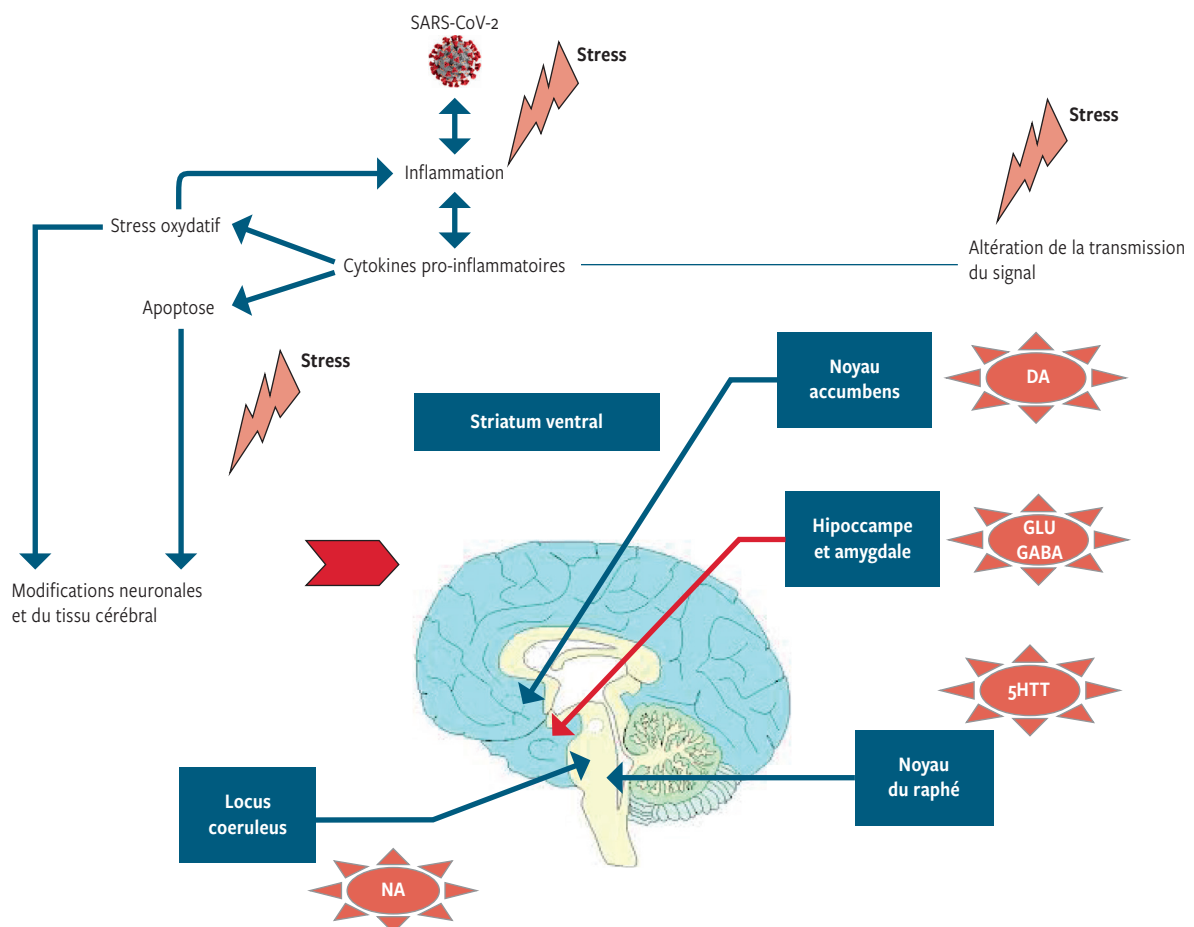
possible, en complément d'une évaluation clinique générale. Selon l'évaluation spécialisée, un bilan neuropsychologique permettra l'objectivation des troubles cognitifs et l'identification de patterns spécifiques qui doivent aider dans la recherche de l'étiologie des troubles. De même, une imagerie cérébrale peut être envisagée selon les points d'appel cliniques.

### Principes du traitement des séquelles neuropsychologiques du Covid long

L'approche thérapeutique doit être à la fois prudente et pragmatique, au vu de l'absence de recul sur la prise en charge des symptômes neuropsychologiques émergents. Elle doit prévoir des réévaluations régulières de l'efficacité du traitement et son éventuel réajustement en concertation avec le patient. Le traitement doit être symptomatique et étiologique chaque fois que possible. Des séances de neuroéducation et de neuropsychéducation peuvent être indiquées en fonction du type de troubles et de leur retentissement fonctionnel. Par exemple, la neuroéducation donne de bons résultats sur les troubles mnésiques, attentionnels ou exécutifs.<sup>20</sup> Si une cause psychiatrique est mise en évidence, des traitements psychothérapeutiques et pharmacothérapeutiques adaptés doivent être proposés. Par exemple, dans le cas d'un TSPT, de la

**FIG 2** Hypothèse des effets biologiques du SARS-CoV-2 et du stress conjugués

DA: dopamine; GLU: glutamate; GABA: acide  $\gamma$ -aminobutyrique; 5HTT: sérotonine; NA: noradrénaline.



(Adaptée de réf. 19).

psychoéducation, un traitement psychothérapeutique centré sur le trauma, comme l'Eye Movement Desensitization Reprocessing (EMDR) et un traitement antidépresseur de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent être indiqués.

## CONCLUSION

Les séquelles neuropsychologiques sont très fréquemment présentes dans les formes cliniques de Covid long et génèrent un important handicap fonctionnel. Plusieurs mécanismes seraient impliqués, seuls ou en association, tels que ceux relatifs à l'inflammation, à l'atteinte du système vasculaire, au neurotropisme et enfin à l'effet du stress et de l'implication de l'axe HHS. En cas de séquelles neuropsychologiques compliquant l'infection par le SARS-CoV-2, la recherche d'un trouble psychiatrique doit être menée systématiquement, en plus des causes neurologiques parfois retrouvées.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Le projet de recherche COVID-COG est réalisé dans le cadre du Programme national de recherche «Covid-19» (PNR 78) du Fonds national suisse (FNS) (fonds N° 407840\_407840\_198438 à JP (PI) et FA (Co-PI)). Le PNR 78 vise à acquérir de nouvelles connaissances sur le Covid-19, à élaborer des recommandations pour la gestion clinique et le système de santé, et à accélérer le développement de vaccins, de traitements et de diagnostics.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les séquelles neuropsychologiques dans les suites de l'infection par le SARS-CoV-2 sont fréquentes
- Le risque de séquelles neuropsychologiques ne dépend pas du niveau de sévérité de l'atteinte respiratoire de l'infection par le SARS-CoV-2 en phase aiguë
- Les troubles psychiatriques expliquent une partie des séquelles neuropsychologiques et doivent être recherchés mais des causes neurologiques peuvent également être incriminées
- La recherche sur le Covid long doit ouvrir des pistes thérapeutiques, en permettant de mieux caractériser les mécanismes sous-tendant les séquelles neuropsychologiques afin d'optimiser la prise en charge

1 Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-Respiratory Manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106024. DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024.  
 2 \*Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell* 2020;183:16-27.e1. DOI : 10.1016/j.cell.2020.08.028.  
 3 Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive Profile Following COVID-19 Infection: Clinical Predictors Leading to Neuropsychological Impairment. *Brain Behav Immun-Health* 2020;9:100163.  
 4 Mahase E. Covid-19: What Do We Know about "Long Covid"? *BMJ* 2020;370:m2815. DOI : 10.1136/bmj.m2815.  
 5 Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90. DOI : 10.1001/jamaneurol.2020.1127.  
 6 Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;382:2268-70. DOI : 10.1056/NEJMc2008597.  
 7 Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al.

Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020;382:e60. DOI : 10.1056/NEJMc2009787.  
 8 Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous System Involvement after Infection with COVID-19 and Other Coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020;87:18-22. DOI : 10.1016/j.bbi.2020.03.031.  
 9 Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent Neurocognitive Deficits after Recovery from Mild COVID-19. *Brain Commun* 2020;2:fcaa205. DOI : 10.1093/braincomms/fcaa205.  
 10 \*Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The Use of Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of People with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of Clinical Immunologists from China. *Clin Immunol* 2020;214:108393. DOI : 10.1016/j.clim.2020.108393.  
 11 Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;383:590-2. DOI : 10.1056/NEJMc2011400.  
 12 \*Bullen CK, Hogberg HT, Bahadiri-Talbot A, et al. Infectability of Human BrainSphere Neurons Suggests Neurotro-

pism of SARS-CoV-2. *ALTEX* 2020;37:665-71. DOI : 10.14573/altex.2006111.  
 13 Nakagome K. Cognitive Impairment in Psychiatric Disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71:293. DOI : 10.1111/pcn.12517.  
 14 \*\*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. DOI : 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.  
 15 Organisation mondiale de la santé (OMS). #healthyAtHome (en bonne santé à la maison) – Santé mentale. Prendre soin de notre santé mentale. Disponible sur : [www.who.int/fr/campaigns/connecting-the-world-to-combat-coronavirus/healthyathome/healthyathome--mental-health?gclid=Cj0KCQiAx9mABhD0ARIsAEfpavQz2ltXsWidvAnVqc1yFaF6H-0zF8oAcFuXCLzK2U\\_tTgWU4cIMwXga-pufEALw\\_wcB](http://www.who.int/fr/campaigns/connecting-the-world-to-combat-coronavirus/healthyathome/healthyathome--mental-health?gclid=Cj0KCQiAx9mABhD0ARIsAEfpavQz2ltXsWidvAnVqc1yFaF6H-0zF8oAcFuXCLzK2U_tTgWU4cIMwXga-pufEALw_wcB)  
 16 Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and Depression in COVID-19 Survivors: Role of Inflammatory and Clinical Predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594-600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>.

17 Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional Associations between COVID-19 and Psychiatric Disorder: Retrospective Cohort Studies of 62 354 COVID-19 Cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021;8:130-40. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4).  
 18 Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Mental Health in the General Population: A Systematic Review. *J Affect Disord* 2020;277:55-64. DOI : 10.1016/j.jad.2020.08.001.  
 19 \*Jansen van Vuren E, Steyn SF, Brink CB, et al. The Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19: Interactions with Psychiatric Illness and Pharmacological Treatment. *Biomed Pharmacother* 2021;135:111200. DOI : 10.1016/j.biopha.2020.111200.  
 20 Wilson B, Gracey F, Evans J, Bate-man A. *Neuropsychological Rehabilitation. Theory, Models, Therapy and Outcome.* Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

\* à lire  
 \*\* à lire absolutement