



HAL
open science

L'hypométabolisme cérébral en TEP au 18F-FDG dans le COVID long

Eric Guedj, Pierre Dudouet, François Goehringer, Tatiana Horowitz, Elsa Kaphan, Aurélie Kas, Amélie Menard, Luc Pellerin, Thomas Radulesco, Dominique Salmon-Ceron, et al.

► **To cite this version:**

Eric Guedj, Pierre Dudouet, François Goehringer, Tatiana Horowitz, Elsa Kaphan, et al.. L'hypométabolisme cérébral en TEP au 18F-FDG dans le COVID long. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2023, 10.1016/j.banm.2023.06.010 . hal-04138863

HAL Id: hal-04138863

<https://hal.science/hal-04138863>

Submitted on 23 Jun 2023

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.

L'hypométabolisme cérébral en TEP au 18F-FDG dans le COVID long

Cerebral 18F-FDG PET hypometabolism in long COVID

Eric GUEDJ¹, Pierre DUDOUET², François GOEHRINGER³, Tatiana HOROWITZ¹, Elsa KAPHAN⁴, Aurélie KAS⁵, Amélie MENARD⁶, Luc PELLERIN⁷, Thomas RADULESCO⁸,
Dominique SALMON-CERON⁹, Antoine VERGER¹⁰

1. Aix Marseille Univ, APHM, CNRS, Centrale Marseille, Institut Fresnel, Hôpital de la Timone Hospital, CERIMED, Département de Médecine Nucléaire, Marseille, France ; eric.guedj@univ-amu.fr; tatiana.horowitz@ap-hm.fr
2. Microbes Evolution Phylogeny and Infections (MEPHI), Institut de Recherche Pour Le Développement (IRD), Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), MEPHI, Aix-Marseille Univ., 27 Boulevard Jean Moulin, 13005, Marseille, France ; pierre.dudouet@ap-hm.fr
3. Department of Infectious Diseases, CHRU Nancy, 54000, Nancy, France; f.goehringier@chru-nancy.fr
4. Service de Médecine Interne, CHU Conception, 147 Bd Baille, 13005 Marseille, France ; elsa.kaphan@ap-hm.fr
5. Service de Médecine Nucléaire, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP, Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris, France ; aurelie.kas@aphp.fr
6. Unité Covid Long, CHU Nord, APHM, Marseille, France ; amelie.menard@ap-hm.fr
7. Inserm U1313 IRMETIST, Université de Poitiers et CHU de Poitiers, Poitiers, France ; luc.pellerin@univ-poitiers.fr
8. Aix Marseille Univ, APHM, IUSTI, La Conception University Hospital, Department of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery, Marseille, France ; thomas.radulesco@ap-hm.fr
9. Maladies Infectieuses, Institut Alfred Fournier, Université de Paris Cité, Paris, France ; dominique.salmon@aphp.fr
10. Université de Lorraine, Department of Nuclear Medicine and Nancyclotep Imaging Platform, CHRU Nancy, F-54000 Nancy, France; Université de Lorraine, IADI, INSERM U1254, F-54000 Nancy, France ; a.verger@chru-nancy.fr

Auteur correspondant :

Pr. Eric Guedj

Département de Médecine Nucléaire, Hôpital la Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France. Tel. : +33-491385558; Fax: +33-491384769

eric.guedj@univ-amu.fr

Les auteurs ne déclarent pas de liens d'intérêts

Résumé

Un profil individuel d'hypométabolisme glucidique a été rapporté, au repos en imagerie TEP cérébrale au 18F-FDG, chez les patients présentant un COVID long avec symptômes neurologiques. Ces anomalies concernent un réseau encéphalique à possible porte d'entrée olfactive, impliquant les gyrus olfactifs et les régions connectées à ces structures : les régions limbiques et paralimbiques, le tronc cérébral et le cervelet. Ce profil hypométabolique est retrouvé de façon similaire chez les adultes et les enfants, en comparaison de sujets sains, en comparaison de patients présentant des troubles psychiatriques, et en comparaison des patients présentant un déconditionnement physique associé au confinement. La sévérité des hypométabolismes est corrélée à la sévérité des symptômes, à leur fréquence et à la durée d'évolution. L'imagerie TEP cérébrale au 18F-FDG pourrait ainsi permettre d'objectiver l'implication cérébrale du COVID long. Cet examen fournit par ailleurs des arguments de diagnostic différentiel, en particulier pour des pathologies neurodégénératives, ou de possibles encéphalites/encéphalopathies. Les experts de neuroimagerie de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) ont récemment précisé l'utilité clinique de cet examen, listant aussi les écueils à éviter et les perspectives à venir en termes d'implications cliniques et physiopathologiques pour le COVID long. La réalisation d'une TEP cérébrale au 18F-FDG pourrait être envisagée, après évaluation clinique dédiée, en cas de persistance des symptômes après un délai post-infectieux de 3 à 6 mois, ou en cas d'aggravation, afin d'éliminer les diagnostics différentiels, et réaliser le bilan d'extension cérébrale. Ces anomalies métaboliques pourraient refléter un dysfonctionnement astrocytaire et de la neurotransmission glutamatergique associée, en lien avec l'activation microgliale neuro-inflammatoire.

Mots clefs: TEP, 18F-FDG, COVID-19, SARS-CoV-2, COVID long, symptômes persistants, troubles cognitifs, PASC

Abstract

An individual profile of glucose hypometabolism has been reported, using 18F-FDG brain PET imaging at resting-state, in long COVID patients with neurological symptoms. These abnormalities describe an encephalic network from a possible olfactory gateway, involving the olfactory gyrus and the regions connected to these structures: the limbic and paralimbic regions, the brainstem and the cerebellum. This hypometabolic profile is similarly found in adults and children, in comparison to healthy subjects, in comparison to patients with psychiatric disorders, and in comparison to patients with a physical deconditioning due to the confinement. The severity of hypometabolism is correlated with the severity of symptoms, their frequency and the duration of evolution. Brain PET imaging with 18F-FDG could thus objectify the cerebral involvement of long COVID. This examination also provides arguments for differential diagnosis, in particular for neurodegenerative diseases, or encephalitis/encephalopathies. Neuroimaging experts from the European Association of Nuclear Medicine (EANM) recently clarified the clinical usefulness of this examination, also listing the pitfalls to avoid, and the next perspectives in terms of clinical and pathophysiological implications for long COVID. A cerebral 18F-FDG PET scan could be considered, after dedicated clinical evaluation, in the event of persistence of symptoms after a post-infectious period of 3 to 6 months, or in the event of worsening, in order to eliminate differential diagnoses, and carry out the cerebral assessment. These metabolic abnormalities could reflect a dysfunction of astrocytes and an associated glutamatergic neurotransmission dysregulation, linked to neuro-inflammatory microglial activation.

Key words: PET, 18F-FDG, COVID-19, SARS-CoV-2, long COVID long, persistent symptoms; cognitive deficits; PASC

La pandémie de COVID-19 a très lourdement impacté la santé mondiale, en particulier celle des plus âgés et des plus fragiles. Au-delà des présentations initiales bien connues dominées par un syndrome respiratoire aigu sévère, un questionnement est rapidement apparu sur de possibles formes prolongées, regroupées à l'initiative des patients sur la terminologie de « COVID long » [1, 2]. Si dans la plupart des cas, les symptômes de la COVID-19 disparaissent au bout de plusieurs jours à quelques semaines, certains patients rapportent des symptômes variés et fluctuants qui perdurent, ou réapparaissent après une phase d'amélioration : une perte ou une modification du goût et de l'odorat, une fatigue confinante à l'épuisement, une dyspnée, des troubles cardio-thoraciques avec une possible dysautonomie, des troubles de la mémoire et des difficultés à se concentrer décrits comme un « brouillard cérébral » entraînant des difficultés phasiques, attentionnelles, praxiques et mnésiques, des troubles du sommeil, des céphalées, des symptômes neurosensoriels (paresthésies, brûlures, douleurs d'allure neuropathique), des douleurs articulaires, des troubles psychiques [3, 4]... Une caractéristique fréquemment retrouvée est l'exacerbation à l'effort de ces symptômes [5], après un effort physique ou intellectuel, mais également sur un stress physique ou émotionnel, les périodes menstruelles, les épisodes infectieux intercurrents, les changements de température et parfois même les repas. Ces symptômes sont fréquemment décrits comme très invalidants, bouleversant le quotidien de patients plutôt jeunes et précédemment actifs, entraînant un important retentissement socio-professionnel, ou scolaire chez les enfants et adolescents qui peuvent également être touchés, évoluant vers des formes chroniques source d'un possible handicap avec un risque évident de stigmatisation [6].

La définition du Covid long a fluctué au fil du temps et selon les agences nationales et internationales, en parallèle de l'amélioration des connaissances scientifiques et médicales. En octobre 2021, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini le COVID long comme une condition survenant chez des patients aux antécédents d'infection cliniquement probable à COVID-19, avec ou sans confirmation biologique, mais initialement symptomatique à la phase aiguë, avec des plaintes multiples survenant dans les 3 mois post-infection, et durant au moins deux mois, ne pouvant s'expliquer par un autre diagnostic (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1). En France, les recommandations de la HAS précisait déjà la nécessité d'éliminer une complication de la phase aiguë, une décompensation de comorbidité et une autre cause que la COVID-19. En concernant 15 à 30% des patients infectés par le SARS-CoV-2 [1, 7-9], malgré une diminution de l'incidence avec la vaccination et les variants les plus récents [10, 11], le COVID long représente une préoccupation de santé publique à l'échelon mondial. Il existe encore beaucoup d'incertitudes sur les facteurs favorisant l'apparition de ces symptômes. Le COVID long concernerait davantage les femmes, entre 30 et 50 ans, mais touchant aussi des enfants et des sujets âgés [7, 8, 12-16]. La sévérité initiale de la maladie (avec une distinction à faire entre les patients ambulatoires et ceux hospitalisés notamment en soins intensifs ou en réanimation), et le nombre de symptômes présents à la phase aiguë, pourraient constituer des déterminants de la prolongation de ces symptômes.

Diverses hypothèses pourraient expliquer le COVID long. Des troubles purement psychologiques ne peuvent être complètement écartés au regard d'états d'anxiété et de dépression associés ou préexistants. Toutefois, au vu des connaissances scientifiques

actuelles, ils apparaissent davantage comme une conséquence des symptômes, et non comme une cause, bien qu'ils puissent participer à les entretenir, nécessitant alors une prise en charge additionnelle spécifique. Le COVID long semble néanmoins être de plus en plus compris comme une atteinte multi-systémique, en lien possible avec la distribution ubiquitaire des récepteurs ACE2 ou NRP1 comme possible voie d'entrée cellulaire au virus [17, 18]. L'hypothèse d'une atteinte cérébrale, et plus largement celle du système nerveux, fait l'objet d'une attention toute particulière dans la littérature scientifique. Cette possible implication cérébrale et nerveuse pourrait en partie expliquer les symptômes rapportés par les patients : les troubles de l'odorat et du goût, les plaintes cognitives, les troubles du sommeil, des syndromes douloureux sans substrat périphérique évident, des troubles de la régulation émotionnelle [19], mais également d'autres symptômes pouvant être rattachés à une dysautonomie, tels que la dyspnée, la tachycardie, l'intolérance orthostatique, la gastroparésie et les troubles de la thermorégulation [20]. Ces symptômes apparaissent néanmoins, isolément, peu spécifiques du COVID long. Comme déjà mentionné, ils pourraient chez certains patients correspondre à une pathologie autre, démasquée par l'infection ou l'asthénie. Ces symptômes ne semblent pas non plus devoir correspondre à une atteinte encéphalique exclusive. Des explications moins primitivement centrales pourraient par exemple être attribuées à une perte de l'odorat sur obstruction inflammatoire des fentes olfactives ou simple congestion rhinopharyngée, à une dyspnée sur séquelles pulmonaires, ou même des troubles attentionnels sur asthénie sévère.

Plusieurs hypothèses ont néanmoins été proposées pour anticiper d'éventuelles atteintes cérébrales, directes ou indirectes, liées à l'infection [19, 20]. Il convient d'abord de reconnaître une évidente vulnérabilité cérébrale au COVID-19 à la phase aiguë, avec des accidents vasculaires cérébraux et des encéphalopathies/encéphalites rapportés chez certains patients [21, 22]. Des complications neuropsychiatriques plus tardives avaient par ailleurs déjà été rapportées après infection par virus respiratoires, en particulier des virus de la famille des SARS-CoV [23, 24], à la fois chez des adultes et des enfants. Une neuro-invasion virale directe a ainsi été proposée par certains auteurs [25], tandis que d'autres ont proposé des mécanismes plus indirects avec des dommages cérébraux liés à la réponse inflammatoire/immunitaire impliquant notamment le secteur vasculaire [26]. Ces différentes hypothèses pourraient être associées sur une possible cascade physiopathologique, avec 1/des sites de persistance virale avec ou sans réplication, sous forme de virus entier ou de fragments antigéniquement actifs ; 2/une réaction immune de l'organisme entraînant des désordres microvasculaires avec thromboses, hypoxie et une aussi augmentation de la perméabilité vasculaire, avec 3/passage d'éléments pro-inflammatoires du compartiment sanguin vers le compartiment tissulaire, et en particulier au niveau cérébral, avec activation microgliale neuro-inflammatoire [27-33]. Ces hypothèses interrogent globalement sur une possible voie d'entrée cérébrale. Une propagation trans-ethmoïdale depuis les bulbes olfactifs à travers la lamina cribrosa jusqu'aux régions cérébrales profondes connectées - du nez au cerveau (voie « nose to brain », propagation descendante « top-down ») - a ainsi été proposée sur la base de travaux expérimentaux chez le hamster [25], et d'autres plus anciens sur d'autres virus, tandis que des voies alternatives ou complémentaires pourraient impliquer l'innervation pulmonaire périphérique et le système nerveux autonome (propagation ascendante « bottom-up »), ou de façon plus systémique le compartiment vasculaire [34]. Dans ce contexte, une atteinte des régions cérébrales olfactives et de leurs projections nerveuses vers le système limbique et paralimbique, mais aussi vers les noyaux du tronc cérébral et le cervelet, pourrait expliquer

plusieurs symptômes du COVID long dans ses dimensions sensorielles, cognitives, et dysautonomiques [35], et même potentiellement participer à expliquer les troubles de la régulation émotionnelle, selon un schéma plus organique que fonctionnel ou psychogène réactionnel au stress induit par la pandémie ou le confinement [36]. L'implication de ces régions anatomiques est représentée sur la Figure 1 selon l'hypothèse descendante ou « top down » ici développée (Figure 1A), et aussi selon l'hypothèse alternative ascendante « bottom up » à partir du système nerveux périphérique (Figure 1B). Ces modèles de propagation rappellent ceux décrits dans d'autres modèles pathologiques, et en particulier ceux de la maladie de Parkinson [37].

Globalement et selon cette hypothèse, les symptômes neurologiques et psychiatriques rapportés par les patients présentant un COVID long pourraient au moins en partie être liés à l'atteinte d'un même réseau cérébral [38] : les désordres olfactifs pourraient être rattachés à l'atteinte des bulbes olfactifs ; les troubles de l'attention et des fonctions exécutives à une atteinte des réseaux limbiques (hippocampe, régions parahippocampiques, hypothalamus) et sous-cortico-frontaux (cervelet, noyaux du tronc cérébral, cortex cingulaire); les troubles psychologiques et psychiatriques tels que l'irritabilité, la dépression ou l'anxiété à une atteinte amygdalienne ; la tachycardie, l'intolérance orthostatique ou la dyspnée pourraient selon ce modèle s'expliquer par l'atteinte du tronc cérébral au niveau des noyaux du système nerveux autonome Nous notons en outre que la fatigue a aussi été associée à l'apathie, et aux troubles de l'olfaction et de la cognition, sur d'autres modèles cliniques tels que la maladie de Parkinson [39], sur la base de l'atteinte d'un réseau encéphalique similaire impliquant les régions fronto-cingulaires sur un possible point de départ olfactif [37]. Il est intéressant de noter que l'ensemble des structures citées sont effectivement connectées aux régions cérébrales olfactives, au sein d'un même réseau qui a précédemment été décrit comme celui de la madeleine de Proust [40].

Le cadre nosologique actuel du Covid long est complexe, avec des présentations cliniques parfois subtiles et individuellement hétérogènes [11]. Cette démarche diagnostique pourrait à terme reposer sur une association de critères composites, à la fois cliniques, biologiques et d'imagerie, pouvant constituer des biomarqueurs utiles également au suivi des patients. Conformément à la définition de l'OMS, les examens paracliniques sont aujourd'hui essentiellement mis en œuvre pour exclure d'autres diagnostics nécessitant une prise en charge différentielle spécifique. L'imagerie pourrait néanmoins aussi permettre de réaliser le bilan d'extension de cette entité certainement multi-systémique, en précisant notamment s'il existe ou non une atteinte cérébrale associée, qui correspondrait à un pronostic propre et à une prise en charge différente. L'imagerie moléculaire de Médecine Nucléaire par Tomographie d'Emission du Positons (TEP) au 18F-FDG pourrait contribuer à ce diagnostic différentiel, et à ce bilan d'extension. A terme, la TEP pourrait constituer un critère positif d'un score diagnostique composite encore à définir. L'interprétation de ces examens, à l'échelle individuelle, doit néanmoins s'appuyer sur une expertise consolidée, tenant compte des antécédents du patient et des facteurs potentiels de confusion. L'association européenne de médecine nucléaire (EANM) a récemment précisé l'usage possible de cet examen dans ce contexte, listant aussi les écueils à éviter, et les perspectives à venir en termes d'implications cliniques et physiopathologiques [41]. Ces éléments sont détaillés ci-après.

L'imagerie TEP cérébrale au 18F-FDG dans le COVID long

La TEP cérébrale au 18F-FDG mesure la consommation cérébrale de glucose au repos, considéré comme un biomarqueur global indirect de l'activité neuronale et synaptique. Dans ce contexte de COVID long, un profil d'hypométabolisme encéphalique a été mis en évidence à l'échelle individuelle en interprétation visuelle, puis à l'échelle de groupes sur des analyses semi-quantitatives monocentriques [42-46] incluant quelques dizaines de patients [47]. Ce profil d'hypométabolisme encéphalique a ainsi d'abord été rapporté chez 35 patients en comparaison de 44 sujets sains. Il impliquait les régions fronto-orbitaires et notamment olfactives, et plus largement les régions limbiques et paralimbiques (amygdale, hippocampe, parahippocampe, insula, cortex cingulaire, hypothalamus), ainsi que le tronc cérébral et le cervelet [42] (Figure 2). Les patients inclus n'avaient pas d'antécédents neuropsychiatriques. Leur imagerie cérébrale morphologique était normale. Sur cette étude, et en moyenne 14 semaines après l'infection initiale, cette signature hypométabolique était individuellement retrouvée chez tous les patients. L'anosmie était associée aux troubles mnésiques ; et le nombre de symptômes du COVID long était corrélé à la sévérité de l'hypométabolisme, avec une association statistique entre type de symptômes et localisation de l'hypométabolisme. Cette même série rapportait sur un effectif limité que les patients qui avaient bénéficié d'irrigations nasales à la phase aiguë de la COVID-19 présentaient un hypométabolisme olfactif tardif moins sévère ; alors que les patients qui avaient été traités par des antihypertenseurs ciblant les récepteurs ACE présentaient au contraire un hypométabolisme olfactif plus sévère. Sans préjuger du mécanisme physiopathologique sous-jacent, direct ou indirect (viral, inflammatoire, immunitaire, ...), ni de sa potentielle réversibilité, ces résultats renforçaient l'hypothèse d'une altération d'un réseau encéphalique à possible porte d'entrée olfactive en lien avec les récepteurs ACE. Ce même profil était retrouvé à l'identique, par cette même équipe, chez 7 patients pédiatriques présentant un COVID long, en comparaison d'enfants de même âge non infectés présentant un diagnostic psychiatrique [48]. Trois autres études TEP monocentriques rétrospectives ont depuis été publiées chez des patients adultes par des équipes italienne [45], allemande [46], et française [49], incluant respectivement 13, 14, et 28 patients, en moyenne 19, 28 et 64 semaines après l'infection initiale. La première étude a montré des altérations métaboliques olfactives, parahippocampiques, thalamiques et au niveau du tronc cérébral, en lien avec l'anosmie et la fatigue [45]. Ces résultats n'ont pas été répliqués dans la 2^{ème} étude, mais sur une approche méthodologique contestée, normalisant l'activité métabolique sur la substance blanche alors que celle-ci pourrait être considérée comme atteinte dans ce contexte et sur la base d'études autopsiques [46, 50]. La 3^{ème} étude, conduite chez des patients ambulatoires, confirmait l'implication des régions olfactives et plus largement celles des régions fronto-temporales [49]. Cette même étude confirmait une association statistique de ces anomalies métaboliques avec la sévérité de l'asthénie et des troubles cognitifs. Elle confirmait également une corrélation de la sévérité de l'hypométabolisme à la durée du COVID long, et au nombre de symptômes initialement présents [49]. Une synthèse de ces études TEP est proposée dans la Table 1.

Il convient de noter que la comparabilité des résultats fournis par ces études est limitée par des différences portant à la fois sur les caractéristiques des populations incluses et sur les paramètres techniques utilisés. Tout d'abord, les populations étudiées étaient clairement hétérogènes : elles pouvaient inclure des patients initialement hospitalisés ou ambulatoires, présentant des déficits authentifiés par des tests ou simplement des plaintes, avec ou sans lésions cérébrales à l'imagerie morphologique. D'autre part, le choix de la population contrôle utilisée à visée normative a pu également impacter les résultats obtenus. Certaines études ont inclus des sujets sains, alors que d'autres ont inclus des patients adressés pour une suspicion de pathologie avec un résultat d'examen interprété comme normal (population « pseudo normale »). Les caméras TEP utilisées, et les paramètres d'acquisition et de reconstruction ont par ailleurs pu varier pour une même étude, et parfois entre patients et sujets normaux ou pseudo-normaux. Comme déjà mentionné, différentes stratégies de semi-quantification ont été mises en œuvre pour la normalisation en activité des images, certaines contribuant à diminuer la performance en sensibilité de l'analyse. Enfin, le délai écoulé depuis l'apparition des symptômes constitue certainement un des facteurs majeurs interférant avec les résultats d'imagerie obtenus, avec une possible récupération au cours du temps [51]. Tous ces points plaident en faveur de prochaines études multicentriques prospectives plus larges avec des protocoles harmonisés et standardisés pour les critères d'inclusion, et les paramètres d'acquisition et de traitement des images.

Ce même profil d'atteinte encéphalique a néanmoins depuis été rapporté, à partir des projections cérébrales olfactives, sur une large étude longitudinale, détaillant sur une biobanque britannique d'IRMs le suivi morphométrique de 401 patients inclus avant la pandémie ayant par la suite présentés une infection à SARS-CoV-2, avec une imagerie cérébrale réévaluée en moyenne 141 jours après ce diagnostic, en comparaison de 384 sujets contrôles non infectés également suivis en IRM avant puis au cours de la pandémie [52]. Les auteurs ont ainsi pu rapporter l'apparition d'une atrophie cérébrale globale après l'infection par le SARS-CoV-2, avec des atteintes plus importantes au sein de ce même réseau hypométabolique retrouvé en imagerie TEP, au niveau de régions cérébrales connectées au cortex olfactif, avec en particulier une réduction plus marquée de l'épaisseur de matière grise dans le cortex orbitofrontal et le gyrus parahippocampique en lien avec la sévérité des symptômes [24]. La méthodologie de cette étude permet d'établir que les anomalies observées ne résultent pas d'une condition initiale (les anomalies n'étaient pas présentes avant la pandémie, mais bien apparues après l'infection). Ces résultats, et une revue intégrant 90 études de neuroimagerie et de neuropathologie de patients atteints de COVID-19 [53], associant notamment des études en neuroimagerie morphologique à partir d'approches méthodologiques distinctes (densité de substance grise en tomодensitométrie [54], densité de substance grise en IRM [55], tenseur de diffusion en IRM [56]) semblent bien confirmer l'implication d'un réseau encéphalique commun à porte d'entrée olfactive, sans préjuger du mécanisme exact sous-jacent, direct ou indirect, et de sa réversibilité. Il semble important d'insister sur le fait que si ces différentes études morphologiques ont bien montré une atteinte structurale dans le post-COVID, cette dernière est retrouvée avec une moindre sévérité que l'hypométabolisme rapporté, plutôt à l'échelle du groupe que de l'individu, mais effectivement bien dans les mêmes réseaux encéphaliques. Nous notons qu'il est habituel sur d'autres modèles, notamment neurodégénératifs, que l'hypométabolisme et l'hypoperfusion précèdent l'atrophie [57, 58], l'hypométabolisme constituant un biomarqueur plus sensible et précoce. Nous notons enfin que plusieurs maladies cérébrales neurologiques ne sont pas

associées à des anomalies structurales individuelles en IRM, par exemple la maladie de Parkinson, et dans 50 à 75% des encéphalites [59].

Quelle est la signification de cet hypométabolisme cérébral ?

Le profil hypométabolique rapporté semble cohérent avec les hypothèses formulées et l'évolution clinique observée pour d'autres virus respiratoires, en particulier le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV, et également cohérent avec les symptômes rapportés par les patients atteints de COVID long et avec les résultats obtenus à partir d'autres approches, en particulier le suivi longitudinal en IRM morphométrique de ces patients. La signification exacte de ces anomalies reste à préciser, et des interrogations ont pu émerger pour établir si ces hypométabolismes ne pouvaient pas simplement correspondre aux conséquences des symptômes, et non à leur cause, sur la base d'une possible confusion entre modalités d'imageries fonctionnelles.

La TEP cérébrale au 18F-FDG réalisée au repos renseigne en effet sur les conséquences fonctionnelles d'un processus pathologique. Le signal obtenu présente un contraste fort, avec une valeur individuelle de biomarqueur pour explorer les pathologies cérébrales, accessible à l'interprétation visuelle [60]. A l'inverse, les imageries fonctionnelles conduites sur un paradigme d'activation (de type IRMf), et à l'échelle du groupe, correspondent à une imagerie de faible contraste utilisée en recherche pour élucider, par le traitement statistique, les conséquences fonctionnelles de la tâche réalisée. Ainsi, l'hypométabolisme individuel retrouvé en TEP devrait davantage correspondre à une atteinte cérébrale sous-jacente, sans préjuger de sa réversibilité, qu'à la conséquence fonctionnelle du symptôme qui ne pourrait lui être directement révélé, de par son contraste faible, que par des statistiques de groupes sur une modalité de neuroimagerie dynamique de type IRMf.

Il est à noter qu'une récente étude française multicentrique a permis de valider des critères consensuels d'interprétation visuelle à l'échelle individuelle chez 143 patients en imagerie TEP au 18F-FDG. Le profil hypométabolique était retrouvé chez 47 % des patients, en moyenne 11 mois après l'infection [61]. Le fait qu'environ la moitié des patients présentant des symptômes n'avaient pas d'anomalies métaboliques cérébrales individuelles montre bien que l'hypométabolisme n'est pas simplement une conséquence fonctionnelle des symptômes - présents chez ces patients - mais certainement la signature d'une atteinte cérébrale persistante. La même interprétation pourrait être donnée pour comprendre les études rapportant un profil hypométabolique incomplet [45] ou absent [46]. Il est également intéressant de noter que peu ou pas d'anomalies TEP sont retrouvées à l'échelle individuelle en imagerie TEP chez les patients présentant une pathologie psychiatrique, ou même une fibromyalgie, et en particulier pas d'atteinte du tronc cérébral et du cervelet [62]. La cooccurrence possible d'un trouble psychiatrique chez certains patients n'exclue par ailleurs pas une composante lésionnelle associée qui pourrait expliquer cet hypométabolisme. Ces résultats individuels ne doivent surtout pas être confondus avec ceux obtenus en neuroscience à l'échelle du groupe, sur un contraste faible et un large nombre de sujets inclus, avec des outils statistiques automatisés particulièrement sensibles, permettant de révéler un profil moyen particulier - par exemple chez les chauffeurs de taxis londoniens en imagerie morphologique IRM [63], sans que ce

résultat de groupe ne remet bien sûr en cause la pertinence clinique de cet examen à l'échelle individuelle.

Enfin, d'autres auteurs ont fonctionnellement rattaché les symptômes du COVID long au déconditionnement associé au confinement. Le profil hypométabolique du COVID long diffère néanmoins très nettement de celui associé au déconditionnement, sur une étude incluant environ 500 patients, avec moins de 9% de concordance avec le COVID long [64].

Quelle implication physiopathologique à cet hypométabolisme cérébral ?

Les astrocytes jouent un rôle clé dans la régulation du métabolisme énergétique pour soutenir l'activité synaptique et neuronale, en particulier via la neurotransmission glutamatergique [65], et contribuent de manière majeure au signal obtenu en TEP au ¹⁸F-FDG [66, 67]. L'hypométabolisme cérébral de la TEP observé chez les patients atteints de COVID long pourrait ainsi refléter un dysfonctionnement astrocytaire [29, 68]. Il est à noter que la persistance virale a déjà été rapportée sur d'autres lignées phagocytaires comme celles des monocytes [69]. Les astrocytes sont d'autre part particulièrement impliqués dans les mécanismes de neuro-inflammation via l'activation microgliale qui a largement été décrite sur les études autopsiques chez des patients infectés par le SARS-CoV-2. Il est aussi à noter que la dérégulation glutamatergique a été proposée pour expliquer la fatigue cognitive sur d'autres modèles cliniques que celui du COVID long [70]. Un dysfonctionnement astrocytaire et ses conséquences sur la neurotransmission glutamatergique pourraient alors être compris comme le possible substrat de l'hypométabolisme cérébral chez les patients COVID long présentant un brouillard cérébral. Selon cette hypothèse, les thérapeutiques qui influencent l'homéostasie glutamatergique médiée par les astrocytes pourraient contribuer à corriger le dysfonctionnement astrocytaire et à améliorer la fatigue cognitive. Nous notons aussi que ce brouillard cérébral (« brain fog ») rappelle celui rapporté avec certains traitements du cancer (« chemo-fog »), avec de possibles mécanismes immunologiques communs [71, 72]. De prochaines études seront nécessaires pour valider ces hypothèses.

Imagerie TEP cérébrale au 18F-FDG du COVID long : implications cliniques

En plus d'être un outil efficace dans le cadre des recommandations nationales et européennes pour le diagnostic différentiel des maladies neurodégénératives, des encéphalites et des encéphalopathies (y compris post-infectieuses) [60], la TEP cérébrale au 18F-FDG pourrait être un biomarqueur pertinent pour évaluer objectivement l'atteinte cérébrale chez les patients présentant une suspicion de COVID long avec symptômes neurologiques [61]. Cette interprétation individuelle requiert néanmoins plusieurs précautions. Plusieurs des régions décrites, et notamment les régions olfactives, le tronc cérébral et le cervelet, peuvent apparaître comme relativement spécifiques, car peu ou pas altérées dans les pathologies habituellement explorées en TEP. Cette interprétation nécessite donc tout d'abord une attention particulière pour l'analyse de ces structures, incluant une bonne connaissance des variations anatomiques et physiologiques, et en particulier chez l'enfant [73], avec des échelles de lecture correctement contrastées. D'autres régions peuvent apparaître comme beaucoup moins spécifiques, en particulier l'hypométabolisme temporal interne qui devrait être interprété avec prudence en termes d'imputabilité, s'agissant notamment d'anomalies

subtiles ou isolées. Comme déjà mentionné, la normalisation d'activité doit privilégier des régions supposées indemnes, comme le voxel cortical maximal ou l'activité corticale globale, en évitant une normalisation sur la substance blanche, le tronc cérébral ou le cervelet [43, 48, 52, 61, 74], comme en particulier proposé par certains outils d'interprétation automatisée principalement utilisés pour explorer les suspicions de maladie d'Alzheimer mais qui n'apparaissent donc pas adaptés à la problématique du COVID long.

Au sein de la population particulièrement nombreuse de patients pouvant présenter un COVID long, il ne sera pas rare de retrouver une pathologie neurodégénérative ou psychiatrique préexistante, avec un impact possible sur le profil hypométabolique retrouvé et un risque de surdiagnostic. Ce profil hypométabolique devrait différer du profil hypométabolique décrit dans le COVID long [60], avec néanmoins un diagnostic possiblement plus difficile sur des profils incomplets ou intriqués, pouvant nécessiter un suivi en neuroimagerie. Un risque de sous-diagnostic existe également du fait de la forte prévalence du COVID long, avec une possible découverte fortuite de ce profil chez des patients adressés pour une suspicion d'autres pathologies.

Au final, l'imagerie TEP cérébrale au 18F-FDG pourrait être utilisée dans le COVID long pour exclure un diagnostic différentiel, en particulier chez les personnes présentant des présentations atypiques, et dans les cas positifs, pour authentifier une atteinte cérébrale. Il semble aussi important de clarifier qu'un examen cérébral négatif ne pourrait en aucun cas éliminer le diagnostic d'une entité multisystémique.

Perspectives

Des études prospectives de plus grande échelle devraient être encouragées pour mieux préciser encore la place de cette neuroimagerie dans le bilan de COVID long, incluant des comparaisons à d'autres marqueurs biologiques d'atteinte cérébrale, également chez des patients avec récupération complète après un COVID-19, et idéalement aussi des confrontations à l'histopathologie post-mortem. Des radiotraceurs TEP innovants pourraient être proposés en recherche pour évaluer plus spécifiquement l'hypothèse de la neuro-inflammation [26], comme par exemple les traceurs ciblant par la protéine mitochondriale translocatrice 18 kDa (TSPO) imageant l'activation microgliale [75, 76].

Dans cette hypothèse, il est à noter que la neuro-inflammation constitue un facteur de risque reconnu de développement de maladies neurodégénératives [77]. Des taux plasmatiques significativement accrus de biomarqueurs de lésions neuronales, mais également d'amyloïdopathie et de tauopathies, ont par exemple été détectés chez les patients 1 à 3 mois après guérison apparente de l'infection à COVID-19 [78]. L'imagerie TEP pourrait aussi être mise en œuvre sur ces biomarqueurs spécifiques. Un déficit dopaminergique de la voie nigro-striée a enfin été suggéré 2 à 8 semaines après l'infection, en imagerie TEMP (Tomographie d'Emission Mono-Photonique) et TEP [79-81].

Des études de suivi longitudinal apparaissent nécessaires pour préciser aussi la réversibilité de ces anomalies, ainsi que leur valeur pronostique [22, 82]. Une étude encore non publiée du CHU de la Timone montre le peu de récupération cérébrale chez 56 patients présentant une persistance de symptômes, évalués en TEP cérébrale en moyenne 7 mois puis 16 mois après le début de l'infection (résultats communiqués à l' ECCN'2023). Le profil hypométabolique

reste quasi inchangé, à l'exception de l'hypométabolisme du tronc cérébral et du cervelet qui bénéficie d'une amélioration mineure de l'ordre de 5 à 8%, positivement corrélée au délai de suivi. Une transition possible d'un hypermétabolisme inflammatoire initiale à des dysfonctionnements hypométaboliques tardifs a aussi été suggérée [50], rappelant le profil évolutif des encéphalites auto-immunes, avec des implications en termes de prévention et de prise en charge: les anomalies retrouvées tardivement pourraient correspondre à des séquelles de l'atteinte inflammatoire initiale. Plus globalement, des travaux de recherche sont nécessaires pour améliorer notre compréhension du COVID long et ses conséquences à plus long terme, avec le développement de stratégies thérapeutiques, agissant sur les mécanismes pathologiques, possiblement à partir de la possible voie d'entrée nasale en tant que voie d'administration [38, 83], ou pour favoriser la réhabilitation.

Enfin, des études seront nécessaires pour préciser si l'atteinte post-virale décrite en imagerie TEP cérébrale est véritablement spécifique du COVID-19, ou possiblement retrouvée à l'identique avec d'autres virus dans le cadre des syndromes post-infectieux [23].

Conclusions

Un profil individuel d'hypométabolisme glucidique a été rapporté, au repos en imagerie TEP cérébrale au 18F-FDG, chez les patients présentant un COVID long. Cet examen pourrait permettre d'objectiver l'implication cérébrale du COVID long ; une telle atteinte devrait correspondre à un pronostic distinct, et conduire à des stratégies de prise en charge spécifiques, telles que la rééducation orthophonique et cognitive ciblée. La TEP cérébrale au 18F-FDG fournit par ailleurs des arguments de diagnostic différentiel, en particulier pour des pathologies neurodégénératives, ou de possibles encéphalites/encéphalopathies. Comme précédemment proposé par Meyer et al. [47], et par le groupe d'experts européens de l'EANM, cet examen pourrait être envisagé, après évaluation clinique dédiée, en cas de persistance des symptômes après un délai post-infectieux de 3 à 6 mois, ou en cas d'aggravation, afin d'éliminer les diagnostics différentiels, et réaliser le bilan d'extension cérébrale. Ces anomalies métaboliques pourraient refléter un dysfonctionnement astrocytaire et de la neurotransmission glutamatergique associée, en lien avec l'activation microgliale neuro-inflammatoire. Une collaboration internationale multicentrique, impliquant aussi les patients, devrait encore améliorer la compréhension de cette entité, et aider à mieux positionner cet examen au sein d'un score diagnostic et pronostique composite associant la clinique et la biologie.

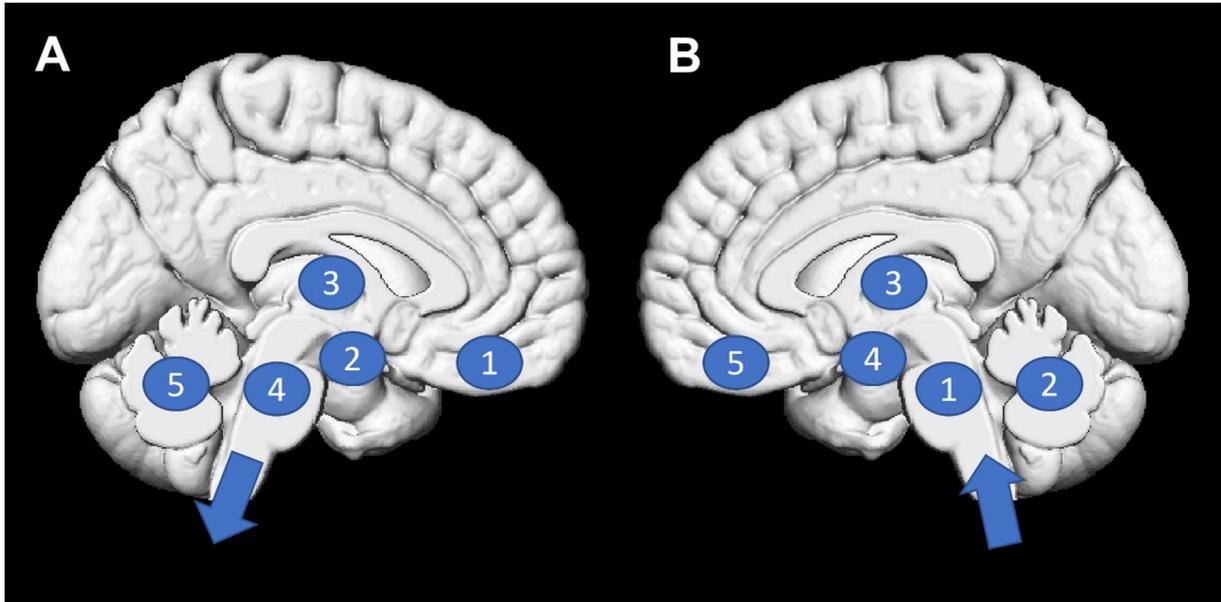
Table 1. Synthèse des résultats des principales études TEP au 18F-FDG conduites dans le Covid long.

Référence étude	Type d'étude	N	Age	Délai post-COVID	Symptômes	Méthode d'analyse	Hypométabolisme TEP	Liens aux symptômes
Guedj et al. 2021 [42], France	Monocentrique, rétrospective	35	55 ans (moyenne)	96 jours (moyenne)	Fatigue (n=35) hypo/anosmie (10), hypo/agueusie (9), plaintes cognitives (17), douleurs (23), dyspnée (28), troubles sommeil (16)	Analyse semi-quantitative SPM, individuelle et de groupe en comparaison de 44 sujets sains	Hypométabolisme olfactif, amygdalien, hippocampique, parahippocampique, cérébelleux, et du tronc cérébral bulbo-protubérantiel, chez tous les patients	Hypométabolismes corrélés au nombre de symptômes, et associés à l'hypo/anosmie, aux plaintes cognitives, aux douleurs, et aux troubles du sommeil
Guedj et al. 2020 [43], France	Monocentrique, rétrospective (cas cliniques)	2	54 et 62 ans	8 semaines	Anosmie et troubles mnésiques ; douleurs	Analyse individuelle, visuelle et semi-quantitative SPM en comparaison de 23 et 24 sujets sains	Cas 1 : hypométabolisme olfactif ; Cas 2 : hypométabolisme olfactif, amygdalien, hippocampique, parahippocampique, cingulaire, rolandique, thalamique, hypothalamique, cérébelleux, et du tronc cérébral bulbo-protubérantiel	Analyse non réalisable
Morbelli et al. 2022 [44], Italie	Monocentrique, rétrospective	21	62 ans (moyenne)	14 semaines	Hypo/anosmie (n=21)	Analyse semi-quantitative SPM de groupe, en comparaison de 23	Hypométabolisme fronto-temporal, notamment olfactif	Hypométabolismes corrélés au test olfactif (sniff test)

Sollini et al. 2021 [45], Italie	Monocentrique, rétrospective	13	54 ans (moyenne)	132 jours (moyenne)	Dyspnée (n=9), fatigue (8), anosmie/agueusie (4), douleurs (5)	sujets post-COVID sans hypo/anosmie Analyse semi-quantitative SPM de groupe, en comparaison de 26 sujets contrôles présentant un cancer	Hypométabolisme olfactif, parahippocampique, et du tronc cérébral	Hypométabolismes associés à la fatigue et à l' anosmie/agueusie
Dressing et al. 2022, Allemagne [46]	Monocentrique, rétrospective	31 dont 14 avec une TEP	54 ans (moyenne)	202 jours (moyenne)	Troubles cognitifs (n=31), fatigue (24)	Analyse semi-quantitative SPM de groupe en comparaison d'un groupe contrôle de 45 sujets sur une méthode de normalisation d'activité possiblement biaisée [50]	Pas d'hypométabolisme retrouvé	
Morand et al. 2021 [48], France	Monocentrique, rétrospective (cas cliniques)	7	10 à 13 ans	5 mois en moyenne	Fatigue (n=5), dyspnée (4) ; douleurs (4) ; hypo/anosmie (3) ; hypo/agueusie (3) ; plaintes cognitives (5) ; troubles du sommeil (4)	Analyse semi-quantitative SPM, individuelle et de groupe, en comparaison de 21 enfants avec plaintes fonctionnelles avant le COVID et sans diagnostic neurologique	Hypométabolisme olfactif, amygdalien, hippocampique, parahippocampique, cérébelleux, et du tronc cérébral bulbo-protubérantiel à l'échelle du groupe, avec récupération individuelle partielle chez les 2 enfants recontrôlés à 6 et 12 mois post-infection	Analyse non réalisable
Goehring et al. 2023	Monocentrique, rétrospective	28	46 ans (moyenne)	16 mois (moyenne)	Troubles cognitifs (n=28) ; céphalées (13) ; fatigue	Analyse semi-quantitative SPM, de groupe en	Hypométabolisme fronto-temporal,	Hypométabolismes corrélés à la dyspnée, et aux

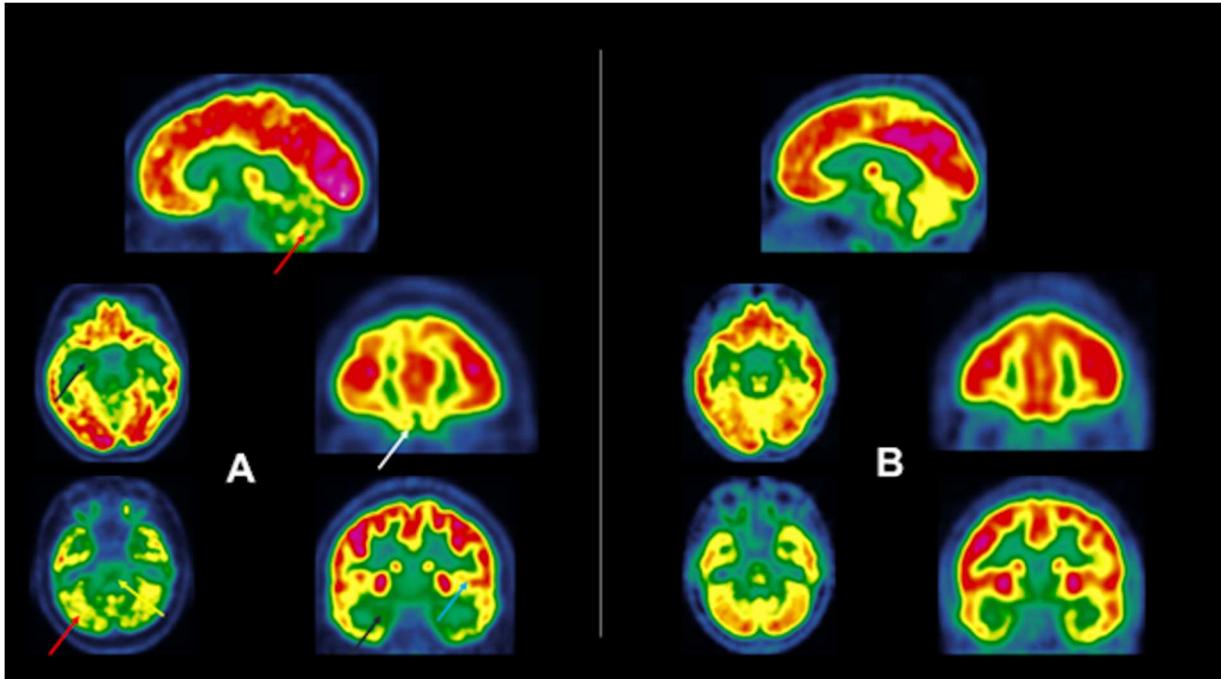
[49], France					(24) ; dyspnée (19) ; anosmie/agueusie (11) ; douleurs articulaires ou musculaires (15) ; troubles digestifs (7) ; symptômes cardiovasculaires (12) ; hyperventilation (15) ; dysautonomie (8) ; troubles psychologiques (12)	comparaison de 28 sujets sains	notamment olfactif et temporal interne	troubles cognitifs (MOCA), et associée à l'asthénie et aux troubles du langage Corrélations négatives également au nombre de symptômes initiaux et à la durée d'évolution
Verger et al. 2022 [61], France	Multicentrique (n=3), rétrospective	143	47 ans (moyenne)	11 mois (moyenne)	Fatigue, douleurs, plaintes cognitives, troubles sommeil, hypo/anosmie, hypo/agueusie, dysautonomie	Analyse visuelle individuelle sur la base d'une atteinte olfactive, limbique/ paralimbique , du tronc cérébral et du cervelet	26% de patients avec hypométabolisme sévère sur ce réseau ; 21% avec hypométabolisme modéré ; 53% avec un métabolisme normal	Données non disponibles

Figure 1. Schéma du réseau encéphalique supposé altéré dans le Covid long



Ce réseau encéphalique implique : les régions olfactives (A1 et B5), les autres régions limbiques et paralimbiques (amygdale, hippocampe, insula, hypothalamus ; A2 et B4), les thalami et noyaux gris centraux (A3 et B3), le tronc cérébral et le système nerveux végétatif (A4 et B1), et le cervelet (A5 et B2). Les 2 voies de propagation possibles sont présentées, descendante (« top-down », Figure 1A) et ascendante (« bottom-up », Figure 1B).

Figure 2. Profil hypométabolique individuel retrouvé dans le COVID long en imagerie TEP cérébrale au 18F-FDG



A. Femme de 20 ans avec un COVID long : infection à SARS-CoV-2 diagnostiquée par RT-PCR avec syndrome viral initial accompagné de fatigue, fièvre, céphalées, perte d'appétit, diarrhée, anosmie, dyspnée mais avec saturation en O₂ conservée, conduisant à un traitement symptomatique à domicile. La patiente a été évaluée par TEP cérébrale au 18F-FDG, 170 jours plus tard, sur la persistance des symptômes fonctionnels avec fatigue, anosmie, céphalées et troubles de la mémoire/concentration. L'examen montre un hypométabolisme des bulbes olfactifs (flèche blanche), des régions temporales internes (flèche noire), des insula (flèche bleue), du tronc cérébral (flèche jaune) et du cervelet (flèche rouge).

B. Femme de 22 ans non infecté et sans symptômes.

Références

1. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026.
2. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021;268:113426. doi:10.1016/j.socscimed.2020.113426.
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:16144. doi:10.1038/s41598-021-95565-8.
4. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6. doi:10.1136/bmjgh-2021-005427.
5. Twomey R, DeMars J, Franklin K, Culos-Reed SN, Weatherald J, Wrightson JG. Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Phys Ther*. 2022;102. doi:10.1093/ptj/pzac005.
6. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226:1593-607. doi:10.1093/infdis/jiac136.
7. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*. 2021;325:2015-6. doi:10.1001/jama.2021.5612.
8. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM, Initiative LCR. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022;400:452-61. doi:10.1016/S0140-6736(22)01214-4.
9. Wang S, Quan L, Chavarro JE, Slopen N, Kubzansky LD, Koenen KC, et al. Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. *JAMA Psychiatry*. 2022;79:1081-91. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.2640.
10. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med*. 2023;2:e000385. doi:10.1136/bmjmed-2022-000385.
11. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2023. doi:10.1001/jama.2023.8823.
12. Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E, et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J Infect*. 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.12.002.
13. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;6:100122. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100122.
14. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398:747-58. doi:10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
15. Zhang X, Wang F, Shen Y, Cen Y, Wang B, Zhao S, et al. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2127403. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.27403.
16. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022;11. doi:10.3390/pathogens11020269.
17. Lechien JR, Radulesco T, Calvo-Henriquez C, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, et al. ACE2 & TMPRSS2 Expressions in Head & Neck Tissues: A Systematic Review. *Head Neck Pathol*. 2021;15:225-35. doi:10.1007/s12105-020-01212-5.

18. Hopkins C, Lechien JR, Saussez S. More than ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival. *Med Hypotheses*. 2021;146:110406. doi:10.1016/j.mehy.2020.110406.
19. Saleki K, Banazadeh M, Saghadzadeh A, Rezaei N. The involvement of the central nervous system in patients with COVID-19. *Rev Neurosci*. 2020;31:453-6. doi:10.1515/revneuro-2020-0026.
20. Toniolo S, Scarioni M, Di Lorenzo F, Hort J, Georges J, Tomic S, et al. Dementia and COVID-19, a Bidirectional Liaison: Risk Factors, Biomarkers, and Optimal Health Care. *J Alzheimers Dis*. 2021;82:883-98. doi:10.3233/JAD-210335.
21. Kas A, Soret M, Pyatigorskaya N, Habert MO, Hesters A, Le Guennec L, et al. The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021. doi:10.1007/s00259-020-05178-y.
22. Blazhenets G, Schröter N, Bormann T, Thurow J, Wagner D, Frings L, et al. Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med*. 2021. doi:10.2967/jnumed.121.262128.
23. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, 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. doi:10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
24. Vilensky JA, Foley P, Gilman S. Children and encephalitis lethargica: a historical review. *Pediatr Neurol*. 2007;37:79-84. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.04.012.
25. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*. 2021. doi:10.1126/scitranslmed.abf8396.
26. Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe*. 2020;1:e290-e9. doi:10.1016/S2666-5247(20)30144-0.
27. Pisareva E, Badiou S, Mihalovičová L, Mirandola A, Pastor B, Kudriavtsev A, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2023;95:e28209. doi:10.1002/jmv.28209.
28. Lee MH, Perl DP, Steiner J, Pasternack N, Li W, Maric D, et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19. *Brain*. 2022;145:2555-68. doi:10.1093/brain/awac151.
29. Fontana IC, Souza DG, Pellerin L, Souza DO, Zimmer ER. About the source and consequences of. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021. doi:10.1007/s00259-021-05342-y.
30. Matschke J, Lahann H, Krasemann S, Altmepfen H, Pfefferle S, Gallicciotti G, et al. Young COVID-19 Patients Show a Higher Degree of Microglial Activation When Compared to Controls. *Front Neurol*. 2022;13:908081. doi:10.3389/fneur.2022.908081.
31. Albornoz EA, Amarilla AA, Modhiran N, Parker S, Li XX, Wijesundara DK, et al. SARS-CoV-2 drives NLRP3 inflammasome activation in human microglia through spike protein. *Mol Psychiatry*. 2022. doi:10.1038/s41380-022-01831-0.
32. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, Chung JY, Singh M, Yinda CK, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022;612:758-63. doi:10.1038/s41586-022-05542-y.
33. Kruger A, Vlok M, Turner S, Venter C, Laubscher GJ, Kell DB, et al. Proteomics of fibrin amyloid microclots in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) shows many entrapped pro-inflammatory molecules that may also contribute to a failed fibrinolytic system. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:190. doi:10.1186/s12933-022-01623-4.
34. 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.
35. Jammoul M, Naddour J, Madi A, Reslan MA, Hatoum F, Zeineddine J, et al. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Auton Neurosci*. 2023;245:103071. doi:10.1016/j.autneu.2022.103071.

36. Fond G, Masson M, Lançon C, Richieri R, Guedj E. The neuroinflammatory pathways of post-SARS-CoV-2 psychiatric disorders. *Encephale*. 2021;47:399-400. doi:10.1016/j.encep.2021.08.001.
37. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjærbaek C, Fedorova TD, Okkels N, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020;143:3077-88. doi:10.1093/brain/awaa238.
38. Guedj E, Lazarini F, Morbelli S, Ceccaldi M, Hautefort C, Kas A, et al. Long COVID and the brain network of Proust's madeleine: targeting the olfactory pathway. *Clin Microbiol Infect*. 2021. doi:10.1016/j.cmi.2021.05.015.
39. Masala C, Solla P, Liscia A, Defazio G, Saba L, Cannas A, et al. Correlation among olfactory function, motor symptoms, cognitive impairment, apathy, and fatigue in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2018;265:1764-71. doi:10.1007/s00415-018-8913-9.
40. Bartolomei F, Lagarde S, Médina Villalon S, McGonigal A, Benar CG. The "Proust phenomenon": Odor-evoked autobiographical memories triggered by direct amygdala stimulation in human. *Cortex*. 2017;90:173-5. doi:10.1016/j.cortex.2016.12.005.
41. Verger A, Barthel H, Tolboom N, Fraioli F, Cecchin D, Albert NL, et al. 2-[18F]-FDG PET for imaging brain involvement in patients with long COVID: perspective of the EANM Neuroimaging Committee. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:3599-606. doi:10.1007/s00259-022-05913-7.
42. Guedj E, Champion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021. doi:10.1007/s00259-021-05215-4.
43. Guedj E, Million M, Dudouet P, Tissot-Dupont H, Bregeon F, Cammilleri S, et al. F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020. doi:10.1007/s00259-020-04973-x.
44. Morbelli S, Chiola S, Donegani MI, Arnaldi D, Pardini M, Mancini R, et al. Metabolic correlates of olfactory dysfunction in COVID-19 and Parkinson's disease (PD) do not overlap. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1939-50. doi:10.1007/s00259-021-05666-9.
45. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021. doi:10.1007/s00259-021-05294-3.
46. Dressing A, Bormann T, Blazhenets G, Schroeter N, Walter LI, Thurow J, et al. Neuropsychologic Profiles and Cerebral Glucose Metabolism in Neurocognitive Long COVID Syndrome. *J Nucl Med*. 2022;63:1058-63. doi:10.2967/jnumed.121.262677.
47. Meyer PT, Hellwig S, Blazhenets G, Hosp JA. Molecular imaging findings on acute and long-term effects of COVID-19 on the brain: A systematic review. *J Nucl Med*. 2022. doi:10.2967/jnumed.121.263085.
48. Morand A, Champion JY, Lepine A, Bosdure E, Luciani L, Cammilleri S, et al. Similar patterns of [Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021. doi:10.1007/s00259-021-05528-4.
49. Goehringer F, Bruyere A, Doyen M, Bevilacqua S, Charmillon A, Heyer S, et al. Brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:1084-9. doi:10.1007/s00259-022-06013-2.
50. Guedj E, Morbelli S, Kaphan E, Champion JY, Dudouet P, Ceccaldi M, et al. From early limbic inflammation to long COVID sequelae. *Brain*. 2021. doi:10.1093/brain/awab215.
51. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun*. 2022;13:1812. doi:10.1038/s41467-022-29513-z.
52. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022. doi:10.1038/s41586-022-04569-5.
53. Manca R, De Marco M, Ince PG, Venneri A. 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. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:646908. doi:10.3389/fnagi.2021.646908.

54. Duan K, Premi E, Pilotto A, Cristillo V, Benussi A, Libri I, et al. Alterations of frontal-temporal gray matter volume associate with clinical measures of older adults with COVID-19. *Neurobiol Stress*. 2021;100326. doi:10.1016/j.ynstr.2021.100326.
55. Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, Silva LS, Nogueira MH, Antunes ASLM, et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119:e2200960119. doi:10.1073/pnas.2200960119.
56. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100484. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100484.
57. Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, et al. Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2002;43:304-11.
58. Mosconi L, Sorbi S, de Leon MJ, Li Y, Nacmias B, Myoung PS, et al. Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2006;47:1778-86.
59. Bordonne M, Chawki MB, Doyen M, Kas A, Guedj E, Tyvaert L, et al. Brain (18)F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021. doi:10.1007/s00259-021-05299-y.
60. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49:632-51. doi:10.1007/s00259-021-05603-w.
61. Verger A, Kas A, Dudouet P, Goehringer F, Salmon-Ceron D, Guedj E. Visual interpretation of brain hypometabolism related to neurological long COVID: a French multicentric experience. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022. doi:10.1007/s00259-022-05753-5.
62. Guedj E, Tastevin M, Verger A, Richieri R. Brain PET imaging in psychiatric disorders. In: Signore A, editor. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Oxford: Elsevier; 2022. p. 75-82.
63. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:4398-403. doi:10.1073/pnas.070039597.
64. Guedj E, Champion JY, Horowitz T, Barthelemy F, Cammilleri S, Ceccaldi M. The impact of COVID-19 lockdown on brain metabolism. *Hum Brain Mapp*. 2021. doi:10.1002/hbm.25673.
65. Pellerin L, Magistretti PJ. Sweet sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:1152-66. doi:10.1038/jcbfm.2011.149.
66. Zimmer ER, Parent MJ, Souza DG, Leuzy A, Lecrux C, Kim HI, et al. [(18)F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nat Neurosci*. 2017;20:393-5. doi:10.1038/nn.4492.
67. Rocha A, Bellaver B, Souza DG, Schu G, Fontana IC, Venturin GT, et al. Clozapine induces astrocyte-dependent FDG-PET hypometabolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:2251-64. doi:10.1007/s00259-022-05682-3.
68. Zimmer ER, Parent MJ, Souza DG, Leuzy A, Lecrux C, Kim HI, et al. [*Nat Neurosci*. 2017;20:393-5. doi:10.1038/nn.4492.
69. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H, et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol*. 2021;12:746021. doi:10.3389/fimmu.2021.746021.
70. Wiehler A, Branzoli F, Adanyeguh I, Mochel F, Pessiglione M. A neuro-metabolic account of why daylong cognitive work alters the control of economic decisions. *Curr Biol*. 2022;32:3564-75.e5. doi:10.1016/j.cub.2022.07.010.
71. Arlt C. Shared COVID- and chemo-fog. *Nat Neurosci*. 2022;25:838. doi:10.1038/s41593-022-01120-7.
72. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022;185:2452-68.e16. doi:10.1016/j.cell.2022.06.008.

73. Turpin S, Martineau P, Levasseur MA, Lambert R. Modeling the Effects of Age and Sex on Normal Pediatric Brain Metabolism Using. *J Nucl Med.* 2018;59:1118-24. doi:10.2967/jnumed.117.201889.
74. Verger A, Doyen M, Campion JY, Guedj E. The pons as reference region for intensity normalization in semi-quantitative analysis of brain. *EJNMMI Res.* 2021;11:31. doi:10.1186/s13550-021-00771-0.
75. Jain P, Chaney AM, Carlson ML, Jackson IM, Rao A, James ML. Neuroinflammation PET Imaging: Current Opinion and Future Directions. *J Nucl Med.* 2020;61:1107-12. doi:10.2967/jnumed.119.229443.
76. Visser D, Golla SSV, Verfaillie SCJ, Coomans EM, Rikken RM, van de Giessen EM, et al. Long COVID is associated with extensive *in-vivo* neuroinflammation on [¹⁸F]DPA-714 PET. medRxiv. 2022:2022.06.02.22275916. doi:10.1101/2022.06.02.22275916.
77. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep.* 2016;13:3391-6. doi:10.3892/mmr.2016.4948.
78. Sun B, Tang N, Peluso MJ, Iyer NS, Torres L, Donatelli JL, et al. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells.* 2021;10. doi:10.3390/cells10020386.
79. Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, Ruiz-Ortiz M, Blanco-Palmero VA, Azcarate-Diaz FJ, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology.* 2020;95:e2109-e18. doi:10.1212/WNL.0000000000010282.
80. Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, Janah A, Ioshpa M, Bar-Shalom R, et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol.* 2020;19:804-5. doi:10.1016/S1474-4422(20)30305-7.
81. Morassi M, Palmerini F, Nici S, Magni E, Savelli G, Guerra UP, et al. SARS-CoV-2-related encephalitis with prominent parkinsonism: clinical and FDG-PET correlates in two patients. *J Neurol.* 2021;268:3980-7. doi:10.1007/s00415-021-10560-3.
82. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain.* 2021. doi:10.1093/brain/awab009.
83. Backer V, Sjöbring U, Sonne J, Weiss A, Hostrup M, Johansen HK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial of inhaled and intranasal niclosamide: A broad spectrum antiviral candidate for treatment of COVID-19. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;4:100084. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100084.