

[COVID Information Commons \(CIC\) Research Lightning Talk](#)

Transcript of a Presentation by Judy Ford (University of California, San Francisco) January 30, 2024



Title: [Les potentiels évoqués cérébraux révèlent un ralentissement neurologique après une infection au COVID-19](#)

VA Award #: [I01CX002322-01A1](#)

[YouTube Recording with Slides](#)

[Winter 2024 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Lauren Close

Transcript

Slide 1

Je vais présenter des données préliminaires. Cette étude est en cours - il nous reste probablement encore un an et demi pour recruter des patients pour l'étude. J'ai dressé la liste de mes coauteurs sur ce travail. Je tiens également à mentionner l'autre chercheur principal de la subvention de la VA - la VA a financé ce travail dans le cadre du programme de subvention de l'examen des mérites - il s'agit de Lynn Pulliam, qui est responsable de toutes les variables associées au sang.

Slide 2

Je vais commencer par parler du ralentissement neuronal à la suite de COVID-19. Il s'agit d'une proposition beaucoup plus vaste, d'un projet beaucoup plus vaste que ce que je vais vous montrer. Il y a l'IRM, l'évaluation clinique, les tests neuropsychologiques, tout ce que Lynn fait avec le plasma, l'APOE, mais aujourd'hui - c'est aussi un travail en cours, je veux m'assurer que tout le monde le comprenne. Aujourd'hui, je vais simplement parler des potentiels liés à l'événement ou ERPs (Event Related Potential), basés sur l'EEG. Comme vous pouvez l'imaginer, il s'agit d'un protocole d'une journée entière : ils arrivent tôt, ils donnent leur sang, on leur fait passer un EEG, ils vont au scanner MR, ils passent des tests neuropsychologiques, puis ils rentrent chez eux. Dans un ordre ou dans l'autre.

Slide 3

Je vais simplement vous donner - pour ceux d'entre vous qui ne le savent pas, et vous êtes probablement nombreux à ne pas le savoir - une brève histoire de l'enregistrement de l'EEG. Il y

a presque cent ans, à Yana, en Allemagne, Hans Berger a inventé l'électroencéphalographie. Il espérait ainsi pouvoir communiquer avec sa sœur par télépathie sur des centaines de kilomètres. Inutile de dire que cela n'a pas fonctionné, mais la technique a été reprise par d'autres personnes intéressées par le fait qu'il était possible d'enregistrer l'activité cérébrale à partir du cuir chevelu de volontaires humains. Environ cinq ans plus tard, Hallowell Davis et Don Lindsay ont commencé à enregistrer des EEG dans leur laboratoire à Harvard. Dans les années 1960, les ERP auditifs (encore une fois, les ERP sont des potentiels liés à un événement) ont été utilisés pour tester l'audition. Depuis les années 1970, date à laquelle j'ai commencé à m'intéresser à ce sujet, ils sont utilisés comme mesure objective des fonctions cognitives. C'est ce sur quoi je vais me concentrer aujourd'hui.

Slide 4

Voici un petit exemple de calcul d'un potentiel lié à un événement, en l'occurrence un potentiel lié à un événement auditif. Les potentiels liés à un événement auditif sont calculés en faisant la moyenne des segments EEG, c'est-à-dire de petites bribes de données synchronisées avec l'apparition d'un son.

Slide 5

Voici un exemple précis de ce que nous faisons avec les personnes qui participent à notre étude. Nous avons un son très fréquent qui ressemble à un ronronnement de chat et cela se produit dans 80 % des essais. Ensuite, dans 10 % des essais, ils entendent un son - un son aigu de 1 000 hertz, qui s'avère être le son le mieux entendu par les humains - la fréquence du son. Nous avons également des sons nouveaux. Il s'agit d'aboiements de chiens, de klaxons, de bruits de machines, de portes qui claquent, etc. Ce sont des sons peu fréquents, tout comme les cibles, et les sujets ne sont pas censés appuyer sur un bouton pour les entendre. Ils appuient sur un bouton chaque fois qu'ils entendent un son de cible. Nous enregistrons le temps de réaction à ce son.

Slide 6

Voici un exemple que j'ai trouvé sur Internet et que j'ai trouvé assez bon. Imaginez que l'EEG se déroule ici, sur la ligne supérieure, et que vous obtenez une tonalité, puis une autre, puis encore une autre. Après environ 40, 60 ou 100 de ces tonalités, vous les coupez en petits morceaux ici et vous en faites la moyenne. Vous obtenez ce que l'on appelle un ERP. Il s'agit d'une forme d'onde moyenne de potentiel lié à la différence. S'il y a un chien qui aboie ou une tonalité cible, vous obtenez ce grand p300. P signifie positif, 300 reflète le temps nécessaire pour atteindre le pic, soit 300 millisecondes. C'est très rapide. Vous êtes à peine conscient de ce qui se passe dans votre cerveau. Nous allons aujourd'hui examiner la p300 de nouveauté et la p300 de cible. Ils reflètent tous deux l'allocation de l'attention à l'événement. Elles peuvent être déclenchées soit passivement, comme dans le cas de la p300 de nouveauté, soit avec un effort, comme dans le cas de la p300 de cible. La latence, sur laquelle je vais me concentrer aujourd'hui, reflète la vitesse

de traitement neuronal de ces deux événements. Encore une fois, la latence de la P3 est une mesure objective de la fonction cognitive - la rapidité avec laquelle cette fonction cognitive se produit. Là encore, nous appuyons sur un bouton et nous obtenons un temps de réaction. Il est en quelque sorte une mesure sale, si l'on peut dire. Il reflète non seulement la vitesse neuronale du temps qu'il vous faut pour prendre cette décision, mais aussi la vitesse motrice qui peut être ralentie par un certain nombre de choses, notamment la difficulté à atteindre le bouton, la difficulté à finaliser cette décision, etc. Nous avons le p300, qui est une mesure objective de la fonction cognitive, et le temps de réaction, qui est une combinaison de ces deux éléments.

Slide 7

Dans le cadre de notre étude, qui est toujours en cours, nous avons recueilli des données sur 39 personnes que nous considérons comme Neuro-COVID. Que faut-il pour faire partie du groupe Neuro-COVID ? Nous leur posons les questions suivantes : Avez-vous plus de mal à vous concentrer qu'avant de recevoir COVID ? Avez-vous plus de mal à vous souvenir des choses ? Êtes-vous plus déprimé qu'auparavant ? Êtes-vous plus anxieux qu'auparavant ? Si vous répondez oui à l'une de ces questions, nous vous plaçons dans le groupe Neuro-COVID. Nous disposons également d'un groupe plus restreint de personnes que nous considérons comme les patients COVID de contrôle. Il s'agit de personnes qui souffrent du COVID, qui ont souffert du COVID, mais qui n'ont pas connu l'une de ces quatre choses. Ensuite, comme nous n'étions pas sûrs de pouvoir collecter des données auprès de personnes n'ayant jamais eu de COVID, nous avons un autre groupe de personnes que nous appelons les "Legacy Controls". Il s'agit des données que nous avons recueillies sur le paradigme que je viens de vous montrer à Yale avant la pandémie. Ce groupe compte 83 personnes. Nous avons donc le groupe Neuro-COVID, qui s'est plaint de l'un de ces problèmes neurologiques. Nous avons le groupe COVID de contrôle, qui a reçu le COVID mais ne s'est pas plaint. Enfin, nous avons les témoins de l'héritage pré-pandémique.

Slide 8

Je voudrais juste souligner une chose importante, à savoir que les témoins hérités sont un peu plus âgés que les patients Neuro-COVID et les patients COVID de contrôle. Nous avons statistiquement éliminé les effets du vieillissement normal des sujets COVID en utilisant le z-scoring, mais je ne vais pas m'étendre sur ce sujet. Comme on pouvait s'y attendre, les Neuro-COVID présentaient un état de dépression et d'anxiété plus grave que les COVID de contrôle. Cependant, ils ont obtenu de meilleurs résultats aux tests de mémoire de travail, et nous sommes encore en train d'analyser ce type de données. Il s'agit de données cliniques recueillies à partir de l'inventaire de dépression de Beck, de l'inventaire d'anxiété de Beck et de la batterie cognitive Matrix.

Slide 9

Voici donc les données. Encore une fois, la latence P3 est un reflet de la vitesse neuronale. Je ne suis pas sûr que vous puissiez voir les choses dans le coin supérieur, pardon, dans le coin supérieur droit de mon image. Sur l'axe Y, nous avons la latence P3. Plus on est lent, plus le chiffre est grand et plus on est rapide, plus le chiffre est petit. Ces latences P3 sont donc toutes plus lentes que celles-ci. Ici, vous pouvez voir que pour les nouveaux sons, les Neuro-COVID et les COVID de contrôle avaient tous deux des latences P3 plus lentes que les Legacy Controls. C'est quelque chose que j'aurais aimé voir disparaître, et nous avons espéré que cela s'estompe, mais jusqu'à présent, cela n'a pas été le cas. Les témoins COVID - c'est-à-dire les personnes qui ne présentent pas de symptômes neuro-COVID - ont des réponses neurales plus lentes aux tonalités cibles et aux sons nouveaux que les témoins traditionnels. Les Neuro-COVID ont également des réponses neuronales plus lentes, mais uniquement pour les sons nouveaux, ce qui constitue une énigme pour nous. Ils semblent avoir des tonalités cibles à vitesse normale.

Slide 10

Passons aux temps de réaction. Les temps de réaction aux tonalités cibles sont en fait plus lents dans les Neuro-COVIDs. Ainsi, malgré une latence normale dans vos réponses neuronales, les Neuro-COVIDs sont retardés pour appuyer sur le bouton. Je vous rappelle l'image que je viens de vous montrer - vous pouvez voir qu'ils sont en fait - cela semble un peu - ils ne sont pas ralentis de manière significative dans leur réponse aux sons cibles, mais ils ont un temps de réaction plus lent. Ainsi, comme ils n'ont pas montré de signes de ralentissement neuronal aux sons cibles, le ralentissement du temps de réaction reflète probablement des processus qui se produisent après que le cerveau a enregistré que quelque chose d'important s'est produit.

Slide 11

Quelles sont les autres pathologies qui entraînent un ralentissement de la latence P3 ? Par chance, j'ai effectué il y a longtemps des études sur le vieillissement et la démence. Voici une photo tirée de l'une de ces études. Elle a été publiée en 1997. Vous pouvez voir ici que la cible et le nouveau P3 sont plus tardifs chez les personnes âgées. Il s'agit de personnes âgées et de personnes plus jeunes. Vous pouvez donc constater que la latence s'allonge. Le P3 de la nouveauté est plus tardif chez les personnes âgées que chez les jeunes et le P3 de la cible est plus tardif chez les personnes âgées que chez les jeunes. Il est encore plus tardif avec la démence. Je me demande donc ce qui se passe chez les personnes atteintes de COVID. Qu'est-ce qui fait que la latence P3 est plus longue et prolongée ?

Slide 12

Permettez-moi également de rappeler un autre article que j'ai écrit il y a longtemps. Les temps de réaction sont également plus lents chez les personnes âgées et le décalage entre le moment où le

p300 se produit, entre la décision neuronale et le moment où l'on appuie sur le bouton, est également plus important chez les personnes âgées.

Slide 13

En voici un autre - j'ai donc consulté la littérature. Je me suis souvenu d'un ancien collègue nommé John Polich (?). Il avait réalisé une étude sur le VIH. Il a découvert que les personnes séropositives avaient également des latences P3 plus lentes. Ce ralentissement augmentait avec la charge virale. En regardant plus loin, il y a l'hépatite - il y a une littérature sur la latence P3 de l'hépatite chronique. Elle est également plus lente chez les personnes atteintes d'hépatite chronique. Il est intéressant de noter que la latence P3 s'améliore après l'administration d'antiviraux directs chez les patients atteints d'hépatite C. Ce retard de latence P3 que nous observons chez les personnes atteintes de COVID pourrait refléter la persistance du virus. Il peut refléter, en fait, un processus de vieillissement accéléré. Par ailleurs, on a beaucoup parlé ces derniers temps du lien éventuel entre le COVID et le syndrome de fatigue chronique. Plusieurs articles ont été consacrés à la latence P3 chez les personnes atteintes du syndrome de fatigue chronique. Il n'y a aucune preuve d'un retard de latence P3 dans le syndrome de fatigue chronique, et c'est donc plutôt dans la lignée du VIH et de l'hépatite C que l'on observe des retards P3 chez ces patients.

Slide 14

En résumé, que vous ayez ou non des symptômes neuro-COVID, si vous avez souffert de COVID, vous pouvez toujours avoir des réponses neuronales plus lentes aux sons. Ce n'est pas beaucoup plus lent, 50 millisecondes, peut-être 100 millisecondes, mais c'est un ralentissement significatif. Nous essayons de comprendre ce que cela peut signifier et ce qu'il faut faire pour y remédier.

Slide 15

Courtney [Baird] a suggéré de porter un masque. Ce n'est pas une mauvaise idée. Les patients atteints de Neuro-COVID ont également des temps de réaction plus lents que ceux observés chez les personnes ne présentant pas de symptômes. Là encore, nous ne savons pas exactement ce que cela signifie, mais c'est quelque chose que nous observons chez les personnes âgées, et probablement encore plus dans le cas de la démence. Comme je l'ai dit, ces schémas sont observés dans l'hépatite, le VIH, le vieillissement et la démence. La question que je me pose est de savoir s'il existe un lien avec le vieillissement accéléré. Je veux dire que j'espère que non, car j'ai eu le COVID. Le phénomène va-t-il s'inverser avec le temps ? Là encore, nous étudions activement la question. Nous disposons d'informations sur le délai entre l'infection et le moment où ils ont été testés et nous allons voir si, en fait, les personnes qui ont un délai plus long entre l'infection et le test, si la latence P3 commencera à revenir à son schéma plus jeune. Et, bien sûr,

existe-t-il un traitement ? Je pense que cela attend l'industrie de la pharmacologie et peut-être même des interventions comportementales.

Slide 16

Les prochaines étapes. Encore une fois, il s'agit d'un travail en cours. Nous devons absolument collecter davantage de données sur les contrôles COVID. C'est une chose que j'espère toujours - cette découverte disparaîtra. Je n'aime pas cette constatation, mais elle est là et il ne semble pas que je puisse y faire grand-chose. Nous allons également évaluer les autres composantes de l'ERP. Je ne sais pas si vous vous souvenez de l'image que j'ai montrée sur Internet. Il y a toutes sortes d'autres composantes. Nous disposons de données sur la composante N1 précoce qui semble également sensible au COVID, mais je n'ai pas eu le temps d'en parler. Nous allons examiner les ERPs aux ronronnements standard des chats. Nous avons utilisé ce stimulus pour une raison précise : il semble que la réponse à ce son soit très sensible à la schizophrénie, ce qui est mon domaine d'étude principal. Bien sûr, nous devons commencer à relier tout cela à la structure et au fonctionnement du cerveau. L'un de nos collègues étudie les micro-bouleversements dans les IRM structurelles, ce qui a peut-être un rapport avec ce que nous observons dans le ralentissement neuronal chez ces patients.

Slide 17

Encore une fois, cette étude est très riche et nous n'en sommes qu'à la pointe de l'iceberg.

Slide 18

Je tiens à remercier l'AV d'avoir financé ce travail et toutes les personnes qui y ont participé. La journée a été très longue et je vous remercie de m'avoir écouté. J'attends avec impatience les questions qui seront posées plus tard au cours de la session.