

# Manifestations neurologiques du SRAS-CoV-2

N. TOUBAL,  
Service de Neurologie ;  
CHU Ibn Sina, Annaba.

## Résumé

L'infection par le SRAS-CoV-2 ou la maladie Covid-19 se caractérise par un syndrome respiratoire aigu et sévère. Les données cliniques actuelles rapportent des manifestations diverses touchant le système nerveux. La pathobiologie n'est pas complètement élucidée. Il est important de connaître ces manifestations neurologiques car dans certains cas elles précèdent l'installation des troubles respiratoires.

### >>> Mots-clés :

SRAS-CoV-2, Covid-19, système nerveux

## Introduction

Les premières manifestations neurologiques du Covid-19 ont été rapportées dès le début de la pandémie. Si l'anosmie et la dysgueusie d'installation brutale et touchant un grand nombre de patients <sup>(1)</sup> ont été largement médiatisées, d'autres atteintes neurologiques de gravité variable sont venues conforter le neurotropisme du SRAS-CoV-2 : encéphalites, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, polyneuropathies, myélites.

La série neurologique ne cesse de s'enrichir et nous ne sommes pas au bout de nos surprises. Si dans la majorité des cas rapportés, les manifestations neurologiques apparaissent lors du syndrome respiratoire, il n'en demeure pas moins que dans certains cas, les symptômes neurologiques précèdent les signes pulmonaires liés au Covid-19 <sup>(2)</sup>.

En fait, le neurotropisme des coronavirus est bien connu. Déjà en 2003, le SRAS COV également parti d'Asie avait engendré des troubles neurologiques tels que polyneuropathie, AVC et encéphalite <sup>(3)</sup>. Un autre coronavirus, le MERS-CoV apparu au Moyen-Orient et dont l'hôte intermédiaire est le chameau, a en sus de ses signes respiratoires prépondérants <sup>(4)</sup>, des signes neurologiques : démence chez 25,7% et convulsions chez 8,6% des patients atteints de MERS <sup>(5)</sup>. Des troubles de la conscience, un syndrome de Guillain Barré, une neuropathie ont été également rapportés <sup>(6)</sup>.

## Abstract

SARS-CoV-2 infection also known as Covid-19 is characterized by an acute and severe respiratory syndrome. Current clinical data report various manifestations affecting the nervous system. Pathobiology is not completely known. It is important to know these neurological manifestations because in some cases they precede the installation of respiratory disorders.

### >>> Key-words :

SARS-CoV-2, Covid-19, nervous system.

## Qu'en est-il du SRAS-CoV-2 ?

Rappelons que la similitude génétique entre SRAS-CoV-2 et SRAS-CoV est de 79,5% ; et sa similitude avec le coronavirus de chauve-souris atteint 96% <sup>(7)</sup>.

Chez les patients présentant des formes sévères de Covid-19, les soignants ont rapporté que 36,4 % des 214 patients chinois avaient des symptômes neurologiques. Ces manifestations allaient de la perte de l'odorat, à des douleurs neuropathiques voire des crises convulsives et des AVC <sup>(8)</sup>. Par ailleurs, la confusion mentale ou l'agitation ont été rapportées chez plus de la moitié des 58 patients admis en réanimation dans un service strasbourgeois <sup>(9)</sup>.

## Quelles sont les manifestations neurologiques liées au Covid-19 ?

**a. Encéphalites virales :** de début brutal, marqué par l'installation de céphalées, fièvre souvent élevée, vomissements avec convulsions et troubles de la conscience ; la preuve en a été apportée par l'équipe de Beijing Ditan Hospital en confirmant la présence de SRAS-CoV-2 dans le liquide céphalorachidien des patients atteints de Covid-19 par séquençage du génome <sup>(10)</sup>.

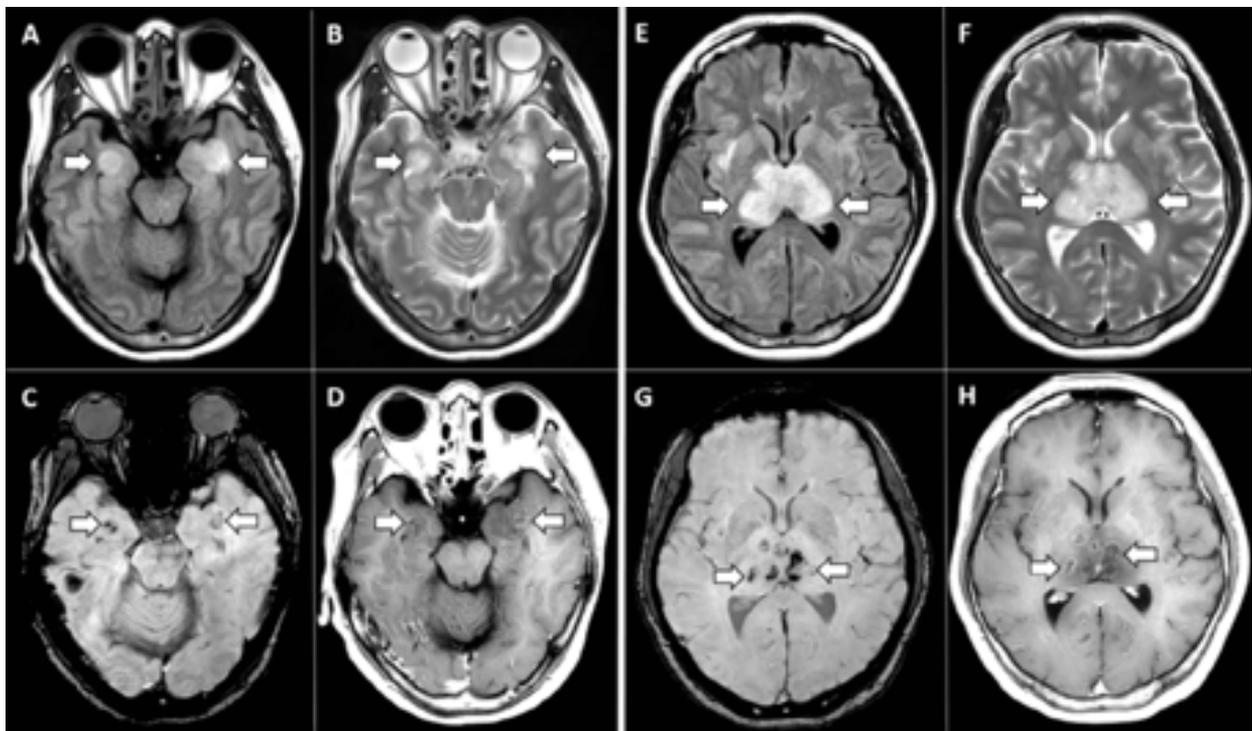
**b. Encéphalopathie toxique infectieuse :** ou encéphalite toxique aiguë. Il s'agit d'un dysfonctionnement cérébral réversible causé par des facteurs tels que la

toxémie systémique, les troubles métaboliques et l'hypoxie pendant le processus d'infection aiguë. Sa caractéristique anatomo-pathologique est un œdème cérébral. Les patients présentent soit une évolution bénigne de la maladie avec céphalées, dysphorie, troubles mentaux et délire soit une évolution plus grave avec désorientation, perte de conscience, paralysie et coma <sup>(11)</sup>.

Certains patients Covid-19, en raison de la sévérité de l'hypoxie et de la virémie développent une encéphalopathie toxique. Mao et al., ont noté que 40% des patients Covid-19 souffrent de céphalées, de troubles de la conscience et d'autres symptômes de dysfonctionnement cérébral <sup>(2)</sup>. Les autopsies ont révélé l'existence d'un œdème cérébral <sup>(12)</sup>.

**c. Encéphalopathie hémorragique nécrosante :** Une patiente, âgée de soixante ans, aux antécédents de toux, de fièvre et de troubles mentaux durant trois jours a été confirmée positive pour Covid-19, diagnostic établi par la détection d'acide nucléique viral du SRAS-CoV-2 dans un échantillon d'écouvillon nasopharyngé, et confirmé par RT-PCR.

Les coupes d'IRM cérébrale montrent des rehaussements en T2 FLAIR dans les lobes temporaux médians et les thalami ; des hypo-intensités sur les images de susceptibilité magnétique ; et des rehaussements annulaires sur les images post-contraste signalent des hémorragies [figure 1 <sup>(13)</sup>].



**Figure 1 :** IRM (séquences T2-FLAIR) montrant des lésions extensives en hypersignal, ainsi que des zones hémorragiques et des prises de contraste péri-lésionnelles (extrait de Poyiadji et al, 2020) <sup>(13)</sup>. Encéphalopathie hémorragique nécrosante.

**d. Myélite :** Le premier cas rapporté de myélite aiguë survenue après plusieurs jours de symptômes respiratoires et de fièvre <sup>(14)</sup> pourrait s'expliquer aussi bien par un mécanisme physiopathologique post infectieux lié à la forte réaction immunitaire, que par l'action directe du virus sur la moelle épinière, d'autant plus qu'il a été démontré que les récepteurs ACE2 sont exprimés sur la surface des cellules de la moelle épinière <sup>(15,16)</sup>.

**e. Anosmie et agueusie :** (parfois dysgueusie). Les soignants chinois ont été les premiers à détecter la présence précoce d'une anosmie et d'une agueusie chez les patients Covid-19 <sup>(17)</sup>, mais ce sont les études italiennes <sup>(18)</sup> qui ont été plus précises, estimant la fréquence initiale à 19,4% sur une cohorte de 320 patients. Une plus grande cohorte européenne <sup>(19)</sup> incluant 417 patients rapportait 88% d'anosmie ou de troubles gustatifs (avec, parmi les

patients sans obstruction nasale, 79% d'anosmie). Dans cette étude, la récupération se faisait rapidement dans 44% des cas, et les femmes étaient plus fréquemment atteintes. Le mécanisme n'est pas encore clairement identifié, mais, une atteinte neurologique via les voies olfactives vers certaines zones cérébrales et potentiellement vers le tronc cérébral sont évoqués<sup>(20,21)</sup>.

Cette anosmie brusque pourrait être un symptôme inaugural de l'infection à SRAS-CoV-2 ; et être de ce fait un signe d'alarme précoce.

**f. Maladie cérébro-vasculaire aiguë :** L'infection au SRAS-CoV-2 induit des accidents vasculaires cérébraux par le biais des fameuses tempêtes de cytokines<sup>(22,23)</sup>. Des taux élevés de D-dimères et très bas des plaquettes sont notés dans les cas sévères de Covid-19, ce qui augmente le risque d'AVC<sup>(24)</sup>.

**g. Atteinte du système nerveux périphérique :** Le premier cas de syndrome de Guillain-Barré a été rapporté chez une femme de 61 ans qui avait séjourné à Wuhan<sup>(25)</sup>. Cette patiente était apyrétique et n'avait ni toux ni douleur thoracique ni diarrhée. L'examen neurologique montrait une paralysie des 4 membres avec aréflexie, une dissociation albumino-cytologique au LCR et l'ENMG à J5 était en faveur d'une neuropathie démyélinisante. Huit jours plus tard, la patiente a développé une toux sèche avec une fièvre à 38,2 C ; la TDM pulmonaire

objectivait des opacités en verre dépoli au niveau des deux poumons ; le prélèvement oro-pharyngé était positif à la PCR pour le SRAS-CoV-2. Elle fut immédiatement transférée en unité Covid et mise sous antiviraux Arbidol, Lopinavir, and Ritonavir. Après un mois d'évolution, il y a eu récupération totale de la motricité, des réflexes et négativation de la PCR au SRAS-CoV-2. Ce cas suggère une possible association entre le syndrome de Guillain-Barré et le Covid-19 mais d'autres observations sont nécessaires pour établir le lien de causalité.

### Mécanismes d'action du SRAS-Cov-2 sur le système nerveux

Il n'y a, à ce jour, que des hypothèses expliquant l'atteinte neurologique allant de l'action directe du virus sur les neurones, aux mécanismes immunologiques d'orage cytokinique, passant par des mécanismes vasculaires (figures 2 et 3).

**La voie hématogène :** est évoquée mais peu probable.

La voie directe : le virus SRAS-CoV-2 peut entrer par le bulbe olfactif et attaquer directement les neurones. Une transmission trans-synaptique et une transmission via le transport axonal ont été démontrées. Il semblerait que l'aggravation respiratoire brutale de certains patients soit en rapport avec l'atteinte des centres cardio-respiratoires du tronc cérébral<sup>(26)</sup>.

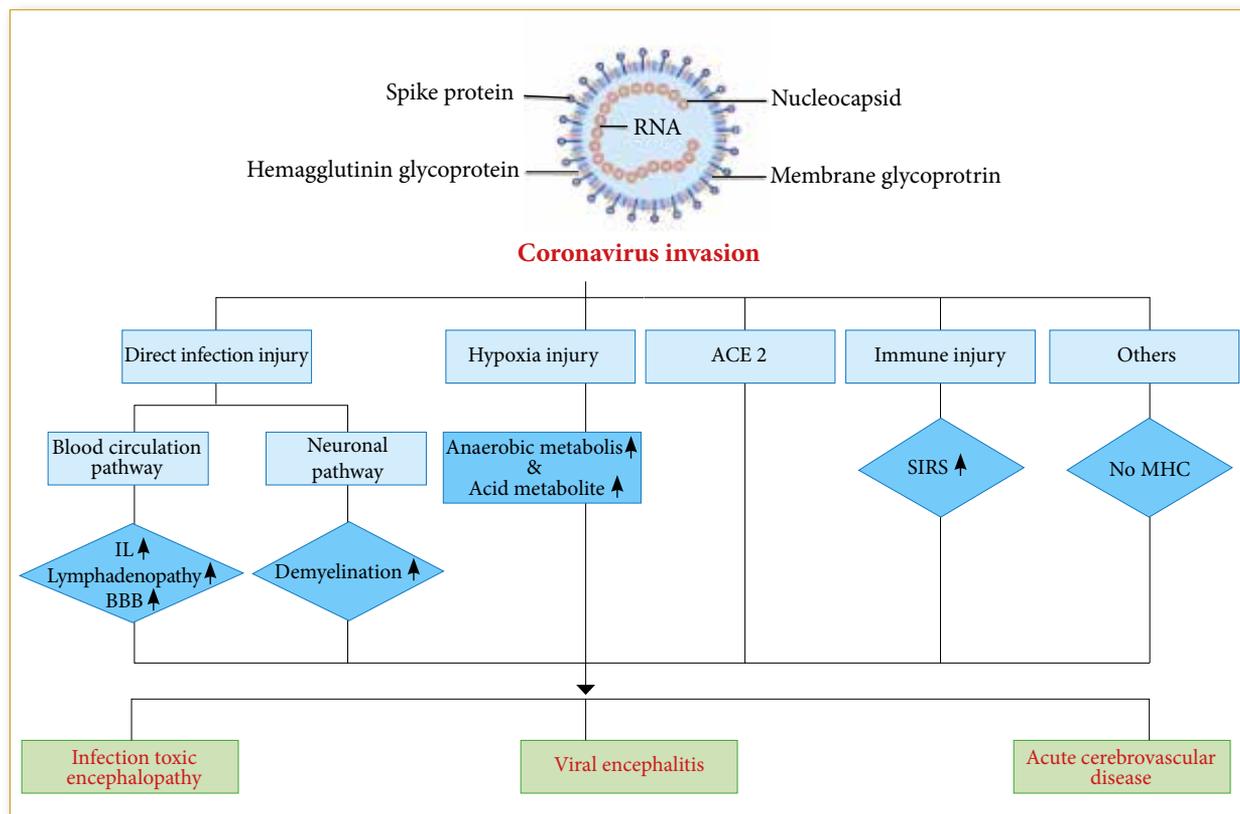
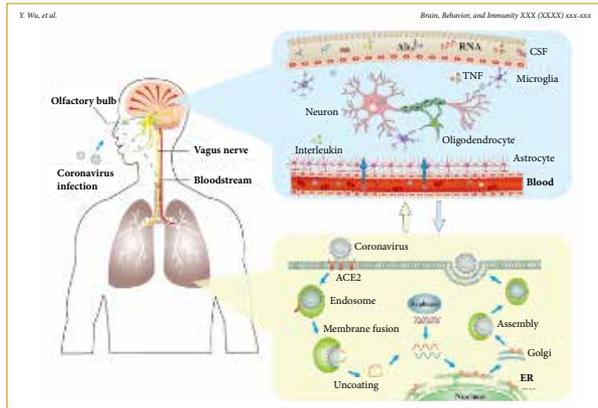


Figure 2 : Physiopathologie des atteintes du système nerveux au cours des infections par coronavirus. ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; BBB : Barrière hémato encéphalique ; IL : Interleukine ; MHC : Complexe majeur d'histocompatibilité, SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique ; (d'après Yeshun et al., 2020) (27) Yeshun Wu, et al., Brain, Behavior, and Immunity, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>



**Figure 3 :** Les mécanismes des infections à coronavirus et des dommages neurologiques causés par les coronavirus. Les coronavirus peuvent endommager les nerfs par voies d'infection (voies de circulation sanguine et voies neuronales), hypoxie, lésion immunitaire, ACE2 et autres mécanismes. Parallèlement, les coronavirus attaquent le tissu pulmonaire, et provoquent une série de lésions pulmonaires telles que l'hypoxie. De plus, les coronavirus peuvent pénétrer directement dans le système nerveux à travers le nerf olfactif, entraînant des troubles neurologiques. Ab : anticorps ; ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; ER : réticulum endoplasmique ; TNF : facteur de nécrose tumorale. (27) Yeshun Wu, et al., *Brain, Behavior, and Immunity*, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>

**Rôle de l'ACE2 :** Le virus SRAS-CoV-2 utilise un récepteur pour s'accrocher et pénétrer dans les cellules de son hôte afin de se multiplier. Des chercheurs ont montré que ce récepteur, nommé ACE2 (pour Angiotensin Converting Enzyme 2) est exprimé par les cellules des poumons, du cœur, des reins et des intestins, mais aussi par les neurones et les cellules gliales du cerveau. L'endothélium vasculaire cérébral est riche en ACE2, ce qui favoriserait les complications cérébrales <sup>(28)</sup>.

**Rôle de l'hypoxie :** favorise les accidents vasculaires cérébraux <sup>(11)</sup>.

## Conclusion

Les manifestations neurologiques du Covid-19 sont extrêmement polymorphes. Elles ne sont certes pas très fréquentes, mais il n'en demeure pas moins qu'elles doivent être connues de tous les cliniciens, particulièrement pour celles qui précèdent les manifestations respiratoires aiguës.

## Date de soumission

10 Mai 2020.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients with Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study *Clinical Infectious*

Diseases, Giacomelli et al. *CIAA* 330, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>

2. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>.

3. Neurological Manifestations in Severe Acute Respiratory Syndrome Li-Kai Tsai and al. *Acta Neurologica Taiwanica* Vol 14 No 3 September 2005

4. (WHO MERS-Cov Research, 2013) State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in humans *PLoS Curr.* 2013 November 12; 5:

5. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-centre experience in Saudi Arabia. Saad1 and al; *Int J Infect Dis.* 2014 Dec;29:301-6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003. Epub 2014 Oct 7

6. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome.

7. Kim JE and al. *J Clin Neurol.* 2017 Jul;13(3):227-233. doi: 10.3988/jcn.2017.13.3.227. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Aiping Wu,1,7 *Cell Host & Microbe* 27, March 11, 2020 \* 2020 Elsevier Inc. 325

8. JAMA Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Ling Mao *JAMA Neurol.* Published online April 10, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1127

9. Neurologic Features in Severe SRAS-CoV-2 Infection Julie Helms and al *New England Journal of Medicine (NEJM)*, 15 Avril 2020. First Case of 2019 Novel Coronavirus Disease with Encephalitis. Xiang et al. *China Xiv.* 2020; T202003:00015. [Google Scholar]

10. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status Yan-Rong Guo *Mil Med Res.* 2020; 7: 11.

11. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome Zhe Xu, *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420–22

12. Covid-19-associated Acute Haemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Neo Poyiadji et al. Published Online: Mar 31 2020 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>

13. Acute myelitis after SRAS-CoV-2 infection: a case report Kang Zhao and al <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20035105v1.full.pdf+html>

14. Nemoto W, Yamagata R, Nakagawasai O, et al. Effect of spinal angiotensin-converting enzyme 2 activation on the formalin-induced nociceptive response in mice. *Eur J Pharmacol* 2020;872:172950.

15. Ogata Y, Nemoto W, Yamagata R, et al. Anti-hypersensitive effect of angiotensin (1-7) on streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain in mice. *Eur J Pain* 2019;23:739-749.

16. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020; xiv <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>. Google Scholar

17. Angelo Vaira et al., 2020 Anosmia and Ageusia: Common Findings in Covid-19 Patients. Vaira LA *Laryngoscope*, 2020)

18. (Lechien et al.,2020) J.R. Lechien, C.M. Chiesa-Estomba, D.R. De Siaty, M. Horoi, S.D. Le Bon, A. Rodriguez, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (Covid-19): a multicentre European study *Eur Arch Oto Rhino Laryngol* (2020)

19. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuro-invasive potential of SRAS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of Covid-19 patients. *J Med Virol.* February 2020. doi:10.1002/jmv.25728

20. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the Covid-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-998. doi:10.1021/acscemneuro.0c00122

21. Mehta et al., 2020 Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression Published Online March 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0) www.thelancet.com Vol 395 March 28, 2020;

22. Chen et al., 2020). [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies].

23. Chen C and al; *Zhonghua Shao Shang Za*) Zhi. 2020 Mar 1;36(0):E005.

24. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (Covid-19) implicate special control measures. Wang Y and al. *J Med Virol.* 2020 Mar 5. doi: 10.1002/jmv.25748. [Epub ahead of print]

25. Guillain-Barré syndrome associated with SRAS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Hua Zhao†, Dingding Shen†, Haiyan Zhou†, Jun Liu, \*Sheng Chen Published Online April 1, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)

26. dans le *Journal of Medical Virology* (Yan-Chao Li et al., 2020) The neuro-invasive potential of SRAS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of Covid-19 patients, *J Med Virol* 2020 ;92: 552 -555

27. Nervous system involvement after infection with Covid-19 and other coronaviruses Yeshun Wu, et al., *Brain Behav Immun.* 2020 Mar 30

28. Atteintes neurologiques au cours de la maladie Covid-19 Gwendal Le Masson, Dr Stéphane Mathis, Dr Antoine Soulagès Service de Neurologie, CHU de Bordeaux