

# Neurologie et COVID-19

Dr AWA TRAORE<sup>a</sup>, Pr CAROLINE POT<sup>b</sup>, Drs CHRISTOPHE BONVIN<sup>a,b</sup>, BENOÎT WICKI<sup>a</sup> et VINCENT ALVAREZ<sup>a,b</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 947-9

## INTRODUCTION

Comme la plupart des disciplines médicales, la neurologie est impactée par le COVID-19. L'atteinte directe du système nerveux par le coronavirus ne semble pas au premier plan, mais un potentiel neuro-invasif existe. De plus, de nombreux patients souffrant de maladies neurologiques sont considérés comme des patients «à risque» en cas d'infection par le coronavirus; le suivi et le traitement de ces patients doit donc s'adapter à la situation actuelle.

## LE SYSTÈME NERVEUX EST-IL ATTEINT PAR LE CORONAVIRUS?

Le virus SARS-CoV-2, responsable du COVID-19, appartient à la famille des coronaviridae. Des cas d'atteintes neurologiques par d'autres coronavirus (paralysie flaccide aiguë,<sup>1</sup> encéphalite<sup>2</sup>) sont connus et des atteintes neurologiques sont attendues avec le SARS-CoV-2, sa séquence génétique étant similaire à près de 80% à celle du SARS-CoV (épidémies de 2002 et 2003).<sup>3</sup> De plus, pour infecter les cellules, le SARS-CoV-2 se lie aux récepteurs membranaires ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*), présents au niveau de l'endothélium pulmonaire et vasculaire mais également au niveau neuronal.<sup>4</sup> Une des voies d'entrée privilégiée du virus dans le cerveau serait une dissémination neuronale rétrograde via la muqueuse olfactive, puis le bulbe olfactif.<sup>5</sup> L'invasion du système nerveux central a pu être démontrée chez le rongeur après inoculation du CoV-OC43 (un autre coronavirus) dans la muqueuse nasale; la voie hématogène directe ou via les cellules myéloïdes est également possible.<sup>5</sup> Le même coronavirus (CoV-OC43) a été retrouvé dans des cerveaux<sup>6</sup> de patients atteints de sclérose en plaques, cependant ces données restent controversées et leur rôle indéterminé.

À l'heure actuelle des cas d'atteintes neurologiques directe par le SARS-CoV-2 ont été constatés. La péjoration respiratoire observée chez des patients parfois sans comorbidités pourrait être expliquée par une atteinte des centres cardiorespiratoires, notamment les noyaux ambigu et solitaire.<sup>7</sup> L'anosmie (atteinte du bulbe olfactif, qui fait partie du système nerveux) est un symptôme rapporté chez les patients SARS-CoV-2<sup>8</sup> tout comme dans le SARS-CoV.<sup>9</sup> Des atteintes neurologiques plutôt dysimmunes para/post-virales de type Guillain-Barré ou encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) ont été rapportées suite à une infection par d'autre coronavirus;<sup>5</sup> à ce

jour, pour le COVID-19, des cas de myélites para infectieuses, de syndrome de Guillain-Barré et d'encéphalites aiguës nécrosantes hémorragiques ont été également rapportés.<sup>10-13</sup> De plus, dans une série de patients souffrant de formes sévères de COVID-19 avec syndrome de déficience respiratoire aiguë, 58 d'entre eux souffraient d'atteintes neurologiques, principalement une encéphalopathie, une confusion et des signes corticospinaux.<sup>14</sup> Les investigations, et notamment l'absence de SARS-CoV2 dans le LCR, semblent évoquer des atteintes en lien avec le sepsis, les décharges cytokiniques ou la sédation prolongée et non atteinte directe du système nerveux par le virus.

Dans les cas de COVID présentant une atteinte neurologique, une analyse du liquide céphalo-rachidien incluant une PCR pour le SARS-CoV-2 paraît indispensable durant cette période afin de distinguer une infection virale directe d'une réaction autoimmune secondaire.

## GESTION DES MALADIE NEUROLOGIQUES EN PÉRIODE DE PANDÉMIE DE COVID-19

### Sclérose en plaque (SEP)

La discussion ci-dessous est basée sur des recommandations empiriques<sup>15</sup> et celles de la Société suisse de la sclérose en plaques (SEP).<sup>16</sup> La survenue du COVID-19 chez tout patient SEP, qu'il soit traité ou non, pose théoriquement un problème supplémentaire par rapport à la population normale, en effet, comme toute infection aiguë, il se pourrait que le COVID-19 favorise la survenue d'une poussée. En revanche, la SEP n'étant pas une maladie qui affaiblit le système immunitaire, les patients atteints de SEP ne sont pas considérés comme «à risque» (infection et/ou d'évolution plus grave) pour le COVID-19 sauf s'ils sont au bénéfice d'un traitement de fond qui module la réponse immunitaire et/ou en présence d'autres facteurs de risque selon l'OFSP.

Le traitement d'une poussée doit être évalué au cas par cas, car de fortes doses de cortisone augmentent temporairement le risque d'infection. La poursuite des traitements de fond en cours est recommandée, leur arrêt pouvant entraîner une aggravation de la SEP. Les traitements injectables de première ligne (acétate de glatiramère ou interféron-bêta) et le natalizumab ne seraient pas associés à un risque pour le COVID-19. Les traitements oraux pourraient réduire les réponses immunitaires face au COVID-19: le fingolimod, connu pour un risque d'infections des voies respiratoires<sup>17</sup> et le diméthyle fumarate ou le tériflunomide notamment en cas de réduction du nombre de lymphocytes. Les thérapies «pulsées» (cladribine ou alemtuzumab) et les anti-CD20 (rituximab ou ocrélizumab) augmenteraient le risque d'infection sévère. Pour ces traitements, nous proposons d'évaluer la situation pour chaque patient. Pour les anti-CD20, la décision de reconduire une perfusion pourrait se baser sur le nombre résiduel de lymphocytes B

<sup>a</sup>Service de Neurologie, Hôpital du Valais, 1950 Sion, <sup>b</sup>Service de Neurologie, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne  
vincent.alvarez@hopitalvs.ch

mémoires (CD19+, CD27+) comme proposé pour la neuro-myélite optique (NMO).<sup>18</sup> Pendant l'épidémie COVID-19, en cas de SEP peu active, l'introduction d'un nouveau traitement de fond peut être retardée ou un traitement de première ligne injectable proposé. En cas de SEP sévère, le natalizumab est à privilégier. Un traitement par transplantation de cellules souches est contre-indiqué.

Cependant, le risque d'une infection COVID-19 plus sévère sous traitement de fond de SEP reste théorique, les complications sévères du COVID-19 pouvant être secondaire à une réponse immunitaire exagérée, en particulier le syndrome de relargage des cytokines.

De fait, l'hypothèse a été émise que des traitements immunomodulateurs utilisés dans la SEP puissent être bénéfiques sur cette phase «hyperimmune» du COVID-19. Ainsi, des essais cliniques sont en cours pour traiter ces complications du COVID-19 avec les traitements de fond de la SEP, comme les interférons-bêta (NCT04315948) ou le fingolimod (NCT04280588).

### Accidents vasculaires cérébraux

En début d'épidémie, on constate une diminution des hospitalisations pour AVC aigu et autres pathologies urgentes,<sup>19,20</sup> probablement en lien avec la réduction des consultations ambulatoires et la réaffectation des unités spécialisées (Urgences, Stroke Unit, Soins intensifs, Radiologie) pour traiter les patients COVID-19.<sup>20</sup>

Une grande partie des patients victimes d'un AVC appartiennent à la population à risque pour le COVID-19, il est donc primordial de maintenir un accès aux soins dédiés à ces patients. De plus, il existe plusieurs liens potentiels entre coronavirus et AVC: coagulopathie, atteintes cardiaques et capacités neurotropes du virus.<sup>20-25</sup> Dans deux séries rétrospectives chinoises, environ 6% des patients COVID-19 ont développés un AVC, une thrombose veineuse cérébrale ou une hémorragie cérébrale, à une médiane de 10 jours des premiers symptômes. Ces patients étaient plus âgés, avaient plus de comorbidités cardiovasculaires et une pneumonie plus sévère.<sup>22,24</sup>

Concernant la prise en charge aiguë, il n'existe que très peu de recommandations officielles actuellement.<sup>20,26,27</sup> Le traitement optimal incluant la thrombolyse et la thrombectomie mécanique doit être envisagé pour les patients COVID-19, selon les protocoles habituels. Une réflexion prévaut pour les patients âgés et polymorbides, qui ont un moins bon pronostic et occuperaient potentiellement des lits de soins intensifs. Un suivi tensionnel et clinique pourrait se faire hors d'une structure de monitoring intensif<sup>26</sup> au cas par cas.

Les preuves d'un effet délétère des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des sartans sont peu claires et leur poursuite est pour l'instant recommandée.<sup>28,29</sup>

### Épilepsie

L'épilepsie ne semble pas exposer les patients à un risque particulier.<sup>30</sup> De même, aucun traitement antiépileptique n'a

d'effet sur le système immunitaire, hormis dans de rares situations (ACTH ou stéroïdes pour le syndrome de West et évérolimus dans la sclérose tubéreuse de Bourneville). Il est donc important de rappeler aux patients de prendre leur traitement régulièrement et de veiller à ne pas manquer de médicaments. Le suivi des patients jugés à risque par l'OFSP devrait éventuellement se faire via télé-médecine.

L'épidémie de COVID-19 ne semble pas s'accompagner de crises aiguës symptomatiques.<sup>31</sup> Par contre, la fièvre engendrée par le COVID-19 pourrait augmenter le risque de crise chez les patients souffrant d'épilepsie. Des protocoles de traitements des crises chez les patients sensibles à la fièvre pourraient se discuter.

### Maladies neurodégénératives

La majorité des personnes souffrant de maladies neurodégénératives est âgée et doit *de facto* être considérée comme «vulnérable». L'adhésion aux règles d'hygiène préconisées par l'OFSP est capitale dans cette catégorie de la population.<sup>32</sup> Il est important que les patients restent actifs au domicile malgré l'accès limité aux thérapies. Des ressources *online* existent pour la gestion de l'isolement de ces patients (Association Alzheimer France).<sup>33,34</sup>

En cas d'infection, COVID-19 ou autre, les symptômes de la maladie sont classiquement aggravés, parfois compliqués par un état confusionnel et des chutes. L'autonomie peut être dégradée; l'auto-isolement semble peu envisageable chez ces patients mettant le(s) proche(s) aidant(s) à risque de contamination.

La médication n'augmente pas le risque infectieux et ne doit pas être modifiée sans raison. Dans la mesure du possible, le suivi neurologique de ces patients doit être assuré par consultation téléphonique.

### Céphalées

Des céphalées secondaires peuvent se voir dans tout syndrome grippal, mais semblent peu fréquentes dans le COVID-19 (13%).<sup>35</sup> Toutefois, des céphalées nouvelles dans un contexte grippal doivent faire suspecter une infection à coronavirus.

Aucune céphalée primaire n'expose les patients à un risque particulier quant à une infection à coronavirus. Les triptans et les traitements de fonds antimigraineux, y compris les modulateurs du CGRP, n'influencent pas le système immunitaire. Il a par contre été rapporté que les AINS pourraient aggraver une infection due à SARS-CoV-2. Les preuves scientifiques étant modestes, ces derniers peuvent être continués, pour autant que les prises soient peu fréquentes et aux plus petites doses efficaces.<sup>36</sup> Le suivi des patients à risque pourrait se faire par téléphone dans la mesure du possible.

### Interactions entre traitements du COVID-19 et traitements neurologiques

Des patients devant être traité pour le COVID-19 auront parallèlement des traitements neurologiques et des interactions, parfois problématiques, sont possibles. Nous recommandons

de consulter le site [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org), qui est mis à jour régulièrement.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- 1 Turgay C, Emine T, Ozlem K, Muhammet SP, Haydar AT. A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses. *J Pediatr Neurosci* 2015;10(3):280-1.
- 2 Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N Engl J Med* 2016;375(5):497-8.
- 3 Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3. Accessible à : <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- 4 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; p:0-3.
- 5 Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2019;12(1):1-28.
- 6 Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 2001;101(6):601-4.
- 7 Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; (February):24-7.
- 8 Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. *ENTUK*. 2020;1-2. Accessible à : [https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss of sense of smell as marker of COVID-19.pdf](https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID-19.pdf)
- 9 Suzuki M, Saito K, Min WP, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007;117(2):272-7.
- 10 Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv* 2020;2020.03.16.20035105. Accessible à : <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/18/2020.03.16.20035105.abstract>
- 11 Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;(Online):2-3. Accessible à : [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
- 12 Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020.
- 13 Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;(April 17):2129-31.
- 14 Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;April:1-2.
- 15 Wallace B, Bourdeette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020; 16 SEP. Recommendations SEP et Covid-19 pour la Suisse. 2020; Accessible à : <https://www.multiplesklero.ch/fr/actualite/detail/recommandations-sep-et-covid-19-pour-la-suisse/>
- 17 Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, Zhang Y, Kappos L. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord* 2019, 2019;12:1-16.
- 18 Cohen M, Romero G, Bas J, et al. Monitoring CD27 + memory B-cells in neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with rituximab: Results from a bicentric study. *J Neurol Sci* 2017;373:335-8. Accessible à : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.025>
- 19 Lee SY, Khang YH, Lim HK. Impact of the 2015 middle east respiratory syndrome outbreak on emergency care utilization and mortality in South Korea. *Yonsei Med* 2019;60(8):796-803.
- 20 Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke* 2020;51:00-00.
- 21 Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: Time-series analysis of English data for 2004-2015. *Clin Inf* 2018;67(1):8-17.
- 22 Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *SSRN Electron J* 2020;19. Accessible à : <https://www.ssrn.com/abstract=3550025>
- 23 Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017;13(3):227-33.
- 24 Mao L, Wang M, Chen S, et al.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'atteinte neurologique directe lors de COVID-19 semble pour l'instant plutôt rare, mais il faut rester vigilant, le potentiel neuro-invasif du virus étant encore mal compris. Des phénomènes dysimmunitaires ou para-infectieux sont clairement décrits.
- Certains traitements de fond de la SEP, mais pas la maladie elle-même, pourraient théoriquement augmenter le risque de formes sévères de COVID-19, toutefois sans cas décrits à ce jour et il est recommandé de poursuivre les traitements de fond afin d'éviter une aggravation de la SEP.
- Il faut veiller à maintenir un accès aux soins spécialisés pour les patients suspects d'un AVC, ces derniers étant fréquemment à risque pour le COVID-19 et potentiellement isolés. Les protocoles standards de prise en charge s'appliquent pour l'instant.
- Les traitements habituels de l'épilepsie, des céphalées, des mouvements anormaux et des troubles neurocognitifs ne semblent pas poser de problèmes particuliers et devraient être poursuivis sans changement en faisant attention à ne pas en manquer (ordonnances renouvelables, stock en pharmacie)
- La télémédecine devrait s'appliquer si possible pour les patients jugés à risques

Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* 2020;2020.02.22.20026500.

25 Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiol* 2020. Accessible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219356>

26 Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the COVID-19 Pandemic - On Behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership. *Stroke* 2020.

27 Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke* 2020;51. Accessible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32233980>

28 Foundation S. Coronavirus, heart disease and stroke :1-4. Accessible à : <https://www.heartandstroke.ca/articles/coronavirus-heart-disease-and-stroke>

29 de Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *ESC* 2020;2020. Accessible à : [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

30 Ruëgg S. Mise à jour sur le coronavirus et l'épilepsie. *Ligue Suisse contre l'épilepsie*. 2019;19-21.

Accessible à : <https://www.epi.ch/fr/mise-a-jour-sur-le-coronavirus-et-lepilepsie/>

31 Lu L, Xiong W, Liu D, et al. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Multicenter Study. *Epilepsia* 2020.

32 MDS. COVID-19 Pandemic: MDS Statement, References and Resources. 2020; Accessible à : <https://www.movementdisorders.org/COVID-19-Pandemic-MDS.htm>

33 Alzheimer F. COVID-19 : Conseils pour les aidants et personnes malades d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée. 2020; Accessible à : <https://www.francealzheimer.org/covid-19-conseils-pour-les-aidants-et-personnes-malades-dalzheimer-ou-dune-maladie-apparentee/>

34 Alzheimer F. Confinement : comment prendre soin de son proche malade ? 2020; Accessible à : <https://www.francealzheimer.org/coronavirus-confinement-comment-prendre-soin-de-son-proche-malade/>

35 Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;1-13. Accessible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>

36 EMA. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. *Eur. Med. Agency*. 2020;1-4. Accessible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-covid-19>