

Ataxie cérébelleuse subaiguë : une atteinte atypique par le SARS-CoV-2 chez la personne âgée

Dr THOMAS PERRET^a, Dr KRISTOF MAJOR^{a,b}, Dre WANDA BOSSHARD^a, Pr CHRISTOPHE BÜLA^{a,b} et Dr OLIVIER ROUAUD^{b,c}

Rev Med Suisse 2022; 18: 2053-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.802.2053

Une ataxie cérébelleuse peut être causée par un processus (para)néoplasique, auto-immun, une exposition toxique, une infection ou une lésion vasculaire. Une imagerie doit être réalisée en urgence devant toute atteinte aiguë et le bilan devrait être complété par des sérologies larges et une ponction lombaire. Plusieurs cas d'ataxie liée au Covid-19 ont été décrits, dont le mécanisme étiopathogénique reste incomplètement élucidé, le diagnostic se faisant plutôt par exclusion lorsque les symptômes apparaissent de manière concomitante à l'infection. Des données manquent sur la prise en charge mais le pronostic semble favorable, avec une bonne récupération fonctionnelle. Cet article décrit le cas d'une patiente ayant présenté une ataxie cérébelleuse comme symptôme neurologique isolé contemporain d'une infection à SARS-CoV-2.

Subacute cerebellar ataxia, an uncommon SARS-CoV-2 complication infection in older adults

Cerebellar ataxia can be caused by neoplasia, toxics (drugs, heavy metals, alcohol), infection, vascular lesions or auto-immune and paraneoplastic pathologies. Neuroimaging must be performed urgently in case of sudden onset and serologies as well as a lumbar puncture should be performed. Several case reports of ataxia associated with COVID-19 have been published, however the underlying pathogenic mechanisms remain unclear. This is a diagnosis of exclusion when other causes are ruled out and when the ataxia appears simultaneously to COVID-19 infection. We lack data on best management, but the prognosis appears mostly favorable with good functional recovery without any specific treatment. This paper describes the case of a patient who developed a cerebellar ataxia as the only neurological manifestation of a SARS-CoV-2 infection.

INTRODUCTION

Depuis son apparition à la fin de l'année 2019, le SARS-CoV-2 a causé plus de 500 millions d'infections confirmées dans le monde. Lorsque l'infection est symptomatique, une atteinte respiratoire est la plus fréquente, avec un état fébrile, une dyspnée et une toux. Toutefois, des variations ont été rapportées tant dans la gravité des symptômes et des signes que dans

la diversité des organes touchés.^{1,2} En phase aiguë, 13% des patients adultes peuvent présenter des atteintes neurologiques avec une prédominance d'états confusionnels aigus (ECA) et encéphalopathies, suivis en termes de fréquence par les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des troubles de l'état de conscience.^{3,4} Chez les sujets âgés, un ECA a été rapporté chez 21,4% des patients de 70 à 79 ans, et 28,4% des patients de 80 ans ou plus.⁵ À long terme, 30% des patients présentent des atteintes multisystémiques incluant une symptomatologie neurologique.

Cet article présente la situation d'une patiente âgée ayant présenté une symptomatologie neurologique subaiguë inhabituelle dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2.

VIGNETTE CLINIQUE

Mme G. est une patiente de 82 ans surtout connue pour un carcinome du sein droit traité par mastectomie en 2021. Son seul traitement est une substitution de calcium et vitamine D3. Elle est très active au domicile et totalement indépendante dans les activités de la vie quotidienne de base et instrumentales. Sa passion est l'écriture et elle était en train de rédiger un livre.

Elle est initialement hospitalisée en raison d'un syndrome grippal évoluant défavorablement après une semaine et ayant occasionné une chute à son domicile, sans notion de traumatisme crânien. Un test PCR réalisé sur un frottis nasopharyngé revient positif pour le SARS-CoV-2 avec une charge virale de 10^7 copies/ml. La patiente dit n'avoir reçu aucune dose de vaccin contre le Covid-19 (sérologie non demandée). Sur la base de l'examen clinique et radiologique, une pneumonie bilatérale à SARS-CoV-2 et une embolie pulmonaire sur thrombose veineuse profonde au niveau des membres inférieurs sont diagnostiquées. L'augmentation marquée des besoins en oxygène motive alors son transfert aux soins intermédiaires et un traitement par corticostéroïdes (dexaméthasone), une antibiothérapie (suspicion de surinfection pulmonaire bactérienne) ainsi qu'une anticoagulation. Par la suite, la patiente présente encore une éruption à HSV-2 (herpès simplex virus) au niveau du siège et évolue favorablement sur le plan respiratoire. Elle nous est adressée pour réadaptation en raison d'un déconditionnement en lien avec son hospitalisation de 17 jours ainsi que des troubles de la marche et de l'équilibre.

La patiente mentionne dès son admission des tremblements au niveau des mains, avec des difficultés importantes à la préhension, à tel point qu'elle s'est résignée à manger avec ses doigts

^aService de gériatrie et réadaptation gériatrique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bCentre Leenaards de la mémoire, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^cService de neurologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
thomas.perret@chuv.ch | kristof.major@chuv.ch | wanda.bosshard@chuv.ch
christophe.bula@chuv.ch | olivier.rouaud@chuv.ch

depuis plusieurs jours, n'arrivant plus à tenir ses couverts. Ces symptômes seraient apparus relativement rapidement (environ 1-2 h) dès le lendemain de l'hospitalisation et auraient fluctué par la suite avec une très légère amélioration vers la fin du séjour aigu. L'examen neurologique confirme la présence d'un tremblement de repos et d'intention aux membres supérieurs, une dysdiadococinésie ainsi qu'une ataxie cinétique aux 4 membres (dysmétrie marquée aux épreuves doigt-nez et talon-genou). Il n'y a pas de nystagmus. L'épreuve de Romberg est instable, les yeux ouverts avec danse des tendons. La marche est instable et précautionneuse, avec un polygone de sustentation clairement élargi, une longueur du pas diminuée et un temps de double support augmenté. Les épreuves complexes de marche ne sont pas réalisables. Le reste de l'examen clinique est dans la norme, en particulier les performances cognitives.

Le diagnostic retenu devant ce tableau clinique est celui d'une ataxie statique et cinétique sur atteinte cérébelleuse.⁶

QUELS DIAGNOSTICS DEVRAIENT ÊTRE ÉVOQUÉS CHEZ MME G.?

Le **tableau 1** résume les principales causes d'ataxie cérébelleuse selon leur mode de survenue.

Si l'apparition avait été brutale, en quelques minutes, la première étiologie à exclure en urgence aurait été un AVC. Il peut s'agir d'un événement ischémique ou hémorragique sur le territoire vertébro-basilaire. Néanmoins, la cinétique d'apparition, de même que l'évolution fluctuante, lentement favorable, ne parlent pas en faveur de cette hypothèse.

Compte tenu des antécédents de Mme G., une origine oncologique doit être évoquée, en particulier une métastase de son cancer du sein. Le cerveau est le 3^e site le plus atteint par des

TABLEAU 1		Causes d'ataxie cérébelleuse chez l'adulte
------------------	--	---

EBV: virus d'Epstein-Barr; HSV-1: virus de l'herpès de type 1.

Causes	Mode de survenue	
	Aigu	Subaigu
Vasculaire	Événement ischémique ou hémorragique dans le territoire vertébro-basilaire	-
Oncologique	-	Tumeur cérébrale, lymphome, métastase, syndrome paranéoplasique
Toxique	Alcool, métaux lourds (mercure, manganèse, toluène)	
Médicamenteuse	Antiépileptiques (surtout phénytoïne et phénobarbital), benzodiazépines, chimiothérapies antitumorales	
Carences	-	Carence en vitamine B12, E
Infectieuse	Méningo-encéphalite	Postinfectieuse (HSV-1, EBV, SARS-CoV-2)
Auto-immune	-	Sclérose en plaques, syndrome des anticorps antiphospholipides

métastases de cancer du sein (jusqu'à 18% de prévalence à l'autopsie).⁷ Le délai médian d'apparition est toutefois de 3 ans et le cervelet n'est que rarement touché puisque moins de 10% des métastases cérébrales y seraient localisées.⁷ L'apparition brutale ainsi que l'évolution stable voire en légère amélioration ne parlent pas en faveur d'une origine néoplasique.

La clinique de la patiente peut également s'inscrire dans le cadre d'un syndrome neurologique paranéoplasique (SNP) touchant le cervelet et nécessite donc de rechercher, compte tenu de l'antécédent de cancer du sein, la présence d'anticorps onco-neuronaux. Les anti-Yo (PCA-1) et anti-amphiphysine sont associés à des cancers du sein et peuvent provoquer une dégénérescence cérébelleuse.

Sur le plan auto-immun, un syndrome des anticorps anti-phospholipides doit aussi être évoqué, notamment au vu de la thrombose veineuse profonde diagnostiquée à l'entrée.

Une origine toxique (alcool principalement, métaux lourds) ou carencielle (déficit en vitamines B12 et E) peut aussi être évoquée. Plusieurs médicaments ont été associés à un risque accru d'ataxies cérébelleuses, notamment les antiépileptiques (principalement la phénytoïne, phénobarbital), les benzodiazépines et les antitumoraux. Dans un contexte oncologique, certains agents chimiothérapeutiques tel que fluorouracile, cytarabine, platine, vincristine peuvent être incriminés.

Chez Mme G., aucune exposition à un toxique n'a pu être retenue et la revue de ses traitements antérieurs et actuels n'a pas permis de révéler la prise d'un médicament suspect.

Finalement, sur le plan infectieux, si une ataxie cérébelleuse peut s'observer dans le cadre d'une méningo-encéphalite, accompagnée alors d'autres signes neurologiques, une atteinte cérébelleuse isolée se rencontre principalement dans le cadre d'infections virales. Chez Mme G., 2 virus pourraient être évoqués. D'abord, une atteinte herpétique en lien avec l'éruption apparue durant l'hospitalisation. Il s'agit en effet d'une des causes les plus fréquentes d'encéphalite aiguë, susceptibles de causer une ataxie cérébelleuse. Cependant, une atteinte isolée du cervelet reste très rare.⁸ Par ailleurs, outre la chronologie discutable (éruption apparue après les symptômes cérébelleux), le frottis de la peau était négatif pour HSV-1 (positif pour HSV-2 à 1100 copies/ml).

La deuxième étiologie virale évoquée est une atteinte cérébelleuse consécutive à l'infection à SARS-CoV-2. Jusqu'à 36% des patients atteints par le SARS-CoV-2 présentent une atteinte neurologique. Cependant, là aussi, une ataxie cérébelleuse isolée en lien avec une infection à SARS-CoV-2 semble rare, avec seulement quelques cas décrits.⁹⁻¹¹

QUEL BILAN COMPLÉMENTAIRE RÉALISER?

L'IRM est le test de choix pour investiguer une ataxie cérébelleuse nouvelle à la recherche d'une atteinte vasculaire, néoplasique ou d'un œdème. Comme mentionné précédemment, en cas d'atteinte aiguë, une imagerie devrait être réalisée en urgence.

Des sérologies à la recherche d'une cause infectieuse doivent être envisagées si les investigations précédentes n'ont pu mettre en évidence d'autres causes. En particulier la varicelle, l'herpès, le virus d'Epstein-Barr ainsi que, en fonction du contexte, Borréliose, oreillons, syphilis et VIH.

Un bilan auto-immun est également nécessaire, avec recherche des anticorps antiphospholipides, mais également des anticorps antineuronaux (panel large ou en fonction du cancer sous-jacent ou suspecté). Ces derniers doivent être recherchés au niveau sanguin mais également dans le liquide céphalo-rachidien. Une ponction lombaire (PL) est donc préconisée afin de compléter le bilan infectieux mais aussi doser les anticorps antineuronaux.

VIGNETTE CLINIQUE (suite)

Chez cette patiente, le bilan sérologique était sans particularité et l'imagerie n'a montré ni anomalie ni signes suggérant une inflammation au niveau du cervelet. Elle n'a pas souhaité de PL.

La recherche d'anticorps antineuronaux et onco-neuronaux est revenue négative, tout comme le reste du bilan auto-immun.

Au vu de l'apparition concomitante de symptômes pulmonaires et neurologiques, et de l'absence d'autre cause pouvant expliquer l'atteinte cérébelleuse chez cette patiente, nous avons retenu le diagnostic d'ataxie cérébelleuse subaiguë sur infection à SARS-CoV-2.

DISCUSSION

L'infection à SARS-CoV-2 peut avoir des répercussions sur le système nerveux central (SNC) mais le mécanisme précis reste encore incomplètement élucidé. Une invasion directe du SNC par le virus par une hyperperméabilité de la barrière hémato-encéphalique a été évoquée mais, si le SARS-CoV-2 a démontré une capacité à infecter les neurones in vitro, les évidences clinicopathologiques manquent en l'absence de mise en évidence du virus dans des prélèvements post mortem.^{12,13} Les voies d'entrées dans le SNC pourraient être olfactives, au travers de la barrière hémato-encéphalique ou par le biais de cellules immunitaires infectées.^{14,15} Un second mécanisme, plus largement accepté, postule une atteinte indirecte du SNC via la réaction inflammatoire systémique, avec cascade de cytokines et hypoxie généralisée. En effet, les complications neurologiques, en particulier l'encéphalite, touchent principalement les patients avec une atteinte respiratoire sévère. Enfin, un dernier mécanisme évoqué est l'état d'hypercoagulabilité induit par le SARS-CoV-2, avec une prévalence d'AVC de 1 à 3% chez les patients hospitalisés.¹⁵

Si des atteintes neurologiques de type AVC, encéphalite, anosmie, aguesie ont été bien décrites, une atteinte cérébelleuse comme symptôme neurologique isolé en lien avec le SARS-CoV-2 semble en revanche extrêmement rare.

Nous avons trouvé 3 cas d'atteinte cérébelleuse décrits dans la littérature comme présentation neurologique.⁹⁻¹¹ Il s'agissait d'hommes jeunes (24, 30 et 47 ans) sans antécédents particuliers.

Chez 2 de ces patients, l'atteinte cérébelleuse était isolée. Chez le dernier, elle était associée à des symptômes généraux (asthénie, myalgies et arthralgies diffuses, toux légère, céphalées).⁹ Aucun n'a présenté d'évolution sévère de sa maladie. Les symptômes d'ataxie ont été la présentation inaugurale chez l'un des patients.¹¹ Ils sont apparus 3¹¹ et 14 jours¹⁰ respectivement après l'apparition des premiers symptômes du Covid-19 dans les 2 autres cas. Tous les trois ont bénéficié d'investigations extensives afin d'exclure une autre origine avec une neuro-imagerie, des prélèvements sanguins et de liquide céphalorachidien (LCR). Le rôle de la recherche de SARS-CoV-2 par PCR dans le LCR n'est pas clairement établi. Dans un cas, la RT-PCR était négative,¹⁰ dans un autre positif⁹ et, dans le dernier cas, l'examen n'a pas pu être réalisé.¹¹

Vu la rareté de ce diagnostic, des directives manquent sur le plan de la prise en charge. Un des cas a été traité par lopinavir/ritonavir,⁹ un par méthylprednisolone intraveineuse¹⁰ et le dernier n'a pas reçu de traitement spécifique.¹¹

VIGNETTE CLINIQUE (fin)

Au vu du délai depuis l'apparition des symptômes, d'une évolution paraissant favorable et en l'absence d'efficacité démontrée, nous n'avons pas introduit de traitement pour Mme G.

L'évolution favorable s'est confirmée, avec récupération de la coordination motrice et du tonus permettant une réalimentation normale et la reprise de l'écriture à la main. La patiente s'est également améliorée aux plans fonctionnels dans les activités de la vie quotidienne et de la mobilité. À la sortie, une instabilité à la marche ainsi qu'un manque d'endurance persistent, la patiente marchant 200 mètres avec une canne simple. Elle poursuit sa réadaptation au domicile à l'aide du programme READOM.

CONCLUSION

Le Covid-19 est une maladie encore incomplètement comprise, avec de multiples symptômes possibles. Le clinicien devrait rester attentif à des symptômes neurologiques moins fréquemment observés tels que l'ataxie cérébelleuse post-Covid-19. L'impact fonctionnel reste important même s'il semble transitoire avec une bonne récupération. Le diagnostic doit être évoqué sur la base de l'imputabilité chronologique entre l'infection à SARS-CoV-2 et l'apparition des symptômes, ainsi que par exclusion. Il est donc nécessaire de rechercher en premier lieu les causes les plus fréquentes d'ataxie cérébelleuse, en particulier un AVC. Il n'y a actuellement pas de traitement spécifique recommandé et de plus amples recherches sont nécessaires afin d'élucider les mécanismes précis et de suivre le pronostic à long terme.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les atteintes neurologiques sont fréquentes lors d'une infection à SARS-CoV-2, y compris chez la personne âgée
- Toute ataxie cérébelleuse d'apparition brutale justifie la réalisation d'une imagerie en urgence
- Le bilan d'une ataxie cérébelleuse doit être complété par une sérologie et une ponction lombaire, en plus de l'imagerie
- Une ataxie cérébelleuse peut se manifester lors d'une infection à SARS-CoV-2, voire en être le seul symptôme, mais il est nécessaire de réaliser un bilan complet

1 *Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and Symptoms to determine if a Patient presenting in Primary Care or Hospital Outpatient Settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul;7(7):CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.pub3.

2 Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most Common Clinical Symptoms in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2020 Oct;61(3):E304-12.

DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530.

3 Lejay N, Allali G. Complications neurologiques du virus SARS-CoV-2. *Rev Med Suisse.* 2022;18:855-6. DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.779.855.

4 Frontera J, Sabadia S, Lalchan R, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients with COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021 Jan;96(4):e575-86. DOI: 10.1212/WNL.000000000010979.

5 Annweiler C, Sacco G, Salles N, et al.

National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in people aged 70 and Over. *Clin Infect Dis.* 2021 Feb;72(3):490-4. DOI: 10.1093/cid/ciaa792.

6 Pedroso JL, Vale TC, Braga-Neto P, et al. Acute Cerebellar Ataxia: Differential Diagnosis and Clinical Approach. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019 Mar;77(3):184-93. DOI: 10.1590/0004-282X20190020.

7 Tomasevic Z, et al. Breast Cancer Metastases to Cerebellum. *J Clin Oncol.* 32(15). DOI:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e11600.

8 Paketci C, Edem P, Okumus C, et al. Herpes Simplex Virus-1 as a rare Etiology of isolated Acute Cerebellitis: Case Report and Literature Review. *J Neurovirol.* 2020 Apr;26(2):270-2. DOI: 10.1007/s13365-019-00802-6.

9 Fadaka N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM, et al. A First Case of Acute Cerebellitis associated with Coronavirus Disease (COVID-19): A Case Report and Literature Review. *Cerebellum.* 2020 Dec;19(6):911-4. DOI: 10.1007/s12311-020-01177-9.3.

10 Moreno-Escobar MC, Feizi P, Podury S, et al. Acute Cerebellitis following SARS-CoV-2 Infection: A Case Report and Literature Review. *J Med*

Virology. 2021 Dec;93(12):6818-21. DOI: 10.1002/jmv.27232.

11 Povlow A, Auerbach AJ. Acute Cerebellar Ataxia in COVID-19 Infection: A Case report. *J Emerg Med.* 2021 Jan;60(1):73-6. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.10.010.

12 *Nepal G, Rehrig JH, Shresha GS, et al. Neurological manifestation of COVID-19: A Systematic Review. *Crit Care.* 2020 Jul;24(1):421.

13 Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, et al. Visualizing in deceased COVID-19 Patients How SARS-CoV-2 attacks the Respiratory and Olfactory Mucosae but spares the Olfactory Bulb. *Cell.* 2021 Nov;184(24):5932-49. DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.027.

14 **Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central Nervous System Complications associated with SARS-CoV-2 Infection: Integrative Concepts of Pathophysiology and Case Reports. *J Neuroinflammation.* 2020 Aug;17(1):231(2020). DOI: 10.1186/s12974-020-01896-0.

15 **Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell.* 2020 Oct;183(1):16-27. e1. DOI:10.1016/j.cell.2020.08.028.

* à lire

** à lire absolument