

Neuropathies aiguës sévères induites par l'infection à SARS-CoV-2

Dr JEAN-BENOÎT EPINEY^a, Dr RAPHAËL BERNARD-VALNET^a et Pr THIERRY KUNTZER^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 828-30

Différentes complications neuromusculaires ont été décrites suite à l'infection à SARS-CoV-2, notamment le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et la neuromyopathie des soins intensifs (NMSI). Deux cas représentatifs sont discutés ici. Il apparaît que le SGB partage la plupart des caractéristiques du SGB postinfectieux classique, mais le SARS-CoV-2 pourrait participer à la majoration de l'incidence de la NMSI. D'autres complications rares ont été décrites, notamment le syndrome de Tapia et le syndrome inflammatoire multisystémique de type Kawasaki. La question de la vaccination et du risque de neuropathie à médiation immunitaire reste ouverte, mais l'absence de réaction rapportée est rassurante dans la mesure où ces complications surviennent habituellement dans les 6 semaines après la vaccination.

Acute severe neuropathies in the context of SARS-CoV-2 infection

Various neuromuscular complications have been described in SARS-CoV-2 infection, especially Guillain-Barré syndrome (GBS) and Critical Illness neuromyopathy (CI-NM). Two representative cases are discussed below. It appears that GBS shares most of the characteristics of classical post-infectious GBS, but SARS-CoV-2 may contribute to the increased incidence of CI-NM. Other rare complications have been described, including Tapia Syndrome and Kawasaki-like multiple system inflammatory syndrome. The question of vaccination and the risk of immune-mediated neuropathies remains open, but the lack of reported cases is reassuring as these complications usually occur within 6 weeks after vaccination.

INTRODUCTION

Depuis le début de la pandémie de Covid-19, une symptomatologie neurologique large a été décrite, pouvant aller de la neuropathie olfactive à l'encéphalite et à l'accident vasculaire cérébral, et indépendante de l'atteinte respiratoire. La relation entre infections virales et complications neurologiques périphériques est connue de longue date, ainsi les entérovirus ont été associés à la poliomyélite et son syndrome postpolio, les flavivirus à des complications de méningomyélite polio-like, les infections herpétiques à la paralysie faciale de Bell et, plus récemment encore, l'infection au virus de l'hépatite E à la névralgie amyotrophiante proximale de Parsonage-Turner. La physiopathologie de ces complications découle de l'infection directe ou du déclenchement de mécanismes immunologiques para-infectieux/autoimmuns.

Par ailleurs, la relation entre les différents virus respiratoires ou digestifs et les neuropathies inflammatoires aiguës du syndrome de Guillain-Barré (SGB) est bien documentée. Récemment, la pandémie liée au virus Zika a été associée à une augmentation de l'incidence de SGB dans l'hémisphère Sud.^{1,2}

Parmi les autres atteintes décrites, la neuropathie olfactive a été rapidement rapportée dans environ 50% des cas et est un élément relativement spécifique de l'infection à SARS-CoV-2. Le mécanisme physiopathologique reste débattu et l'évolution est favorable en quelques semaines sauf dans de rares cas.³

D'autres neuropathies ont été décrites, et notamment celles liées à des complications secondaires de la réanimation par intubation en décubitus ventral telles que le syndrome de Tapia associant une dysphonie et une paralysie linguale, résultant de la compression des dernières paires crâniennes.⁴ Rare également, le syndrome inflammatoire multisystémique associé au SARS-CoV-2, caractérisé par une maladie de type Kawasaki, une myocardite grave et une mononévrite multiple.⁵ À côté de ces syndromes très exceptionnels, il y a les complications neuromusculaires de réanimation, déjà reconnues depuis une trentaine d'années dans nos services de soins intensifs (SI).

Il reste néanmoins difficile de savoir si ces atteintes sont spécifiques de l'infection à SARS-CoV-2 ou si l'attention qui leur a été portée a juste été plus importante dans le contexte pandémique. Pour illustrer ces complications, nous discutons de deux cas «types» de neuropathie associée à une infection à SARS-CoV-2 et leurs implications.

CAS 1: SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Cette patiente de 52 ans a développé une toux, des myalgies et un état fébrile. Elle a reçu de l'azithromycine pour la suspicion d'une pneumopathie bactérienne. Après une amélioration, elle a développé des paresthésies acrales puis une anosmie, ainsi qu'une faiblesse musculaire des membres inférieurs l'amenant à consulter aux urgences. À son arrivée, la patiente présentait une tétraparésie modérée, une ataxie en position debout et une aréflexie. Le bilan initial était normal mais la ponction lombaire montrait une hyperprotéinorachie discrète à 0,54 g/l. Un frottis SARS-CoV-2 s'est révélé négatif. La conduction nerveuse était anormale avec prolongement des latences distales motrices, diminution des vitesses de conduction et absence de réponses spinales F, compatibles avec une neuropathie diffuse de type SGB démyélinisant. Des immunoglobulines intraveineuses ont été données à raison de 2 g/kg sur 5 jours.

^aService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne
jean-benoit.epiney@chuv.ch | raphael.bernard-valnet@chuv.ch
thierry.kuntzer@chuv.ch

La patiente s'aggravant sur le plan moteur, avec une dysautonomie (gastroparésie, hypertension, tachycardie, anurie) et une dyspnée, elle a été transférée aux SI. Un frottis endotrachéal est revenu positif pour SARS-CoV-2 et la sérologie de l'entrée a retrouvé des immunoglobulines M (IgM) positifs (immunoglobulines G (IgG) négatifs, se positivant par la suite). Les anticorps antigangliosides étaient négatifs. La ventilation mécanique a pu être sevrée en 15 jours. La patiente a bénéficié d'un séjour en rééducation, avec une bonne amélioration. À 9 mois de l'épisode, la patiente put reprendre son activité professionnelle.

Commentaires

Ce cas 1 (publié dans réf. ⁶) illustre l'association possible entre un SGB et une infection par le SARS-CoV-2. Néanmoins, il convient de s'interroger si cette association implique un phénomène spécifique à l'infection ou une manifestation incidente. Le SGB est connu de longue date comme un phénomène para-infectieux rare notamment associé à l'infection à *Campylobacter jejuni*.⁷ Cette association est bien comprise depuis la démonstration d'un mimétisme moléculaire entre les lipo-oligosaccharides de *C. jejuni* et les gangliosides de la surface des prolongements axonaux des nerfs périphériques, avec la présence d'anticorps antigangliosides (anti-GM1, anti-GD1a, anti-GQ1b), retrouvés dans le variant axonal du SGB (Acute Motor Axonal Neuropathy (AMAN)). À l'inverse, le variant démyélinisant du SGB ou sous-type classique (Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (AIDP)), retrouvé dans notre cas 1, est associé le plus souvent à des infections virales, surtout à *Cytomégalovirus* en Europe et à *Zika* dans l'hémisphère Sud.

La pandémie de Covid-19 a été associée à des cas de SGB.⁸ Les premières publications rapportaient des types classiques dans la majorité des cas, avec absence d'antigangliosides. Ces formes semblaient sévères en raison d'une proportion de 50% d'hospitalisations aux SI. La question d'une augmentation d'incidence des SGB est néanmoins discutable. Une première étude italienne semblait le suggérer, mais n'a pas été confirmée par les données préliminaires communiquées par le consortium européen International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study (IGOS).⁹ Il apparaît aussi que les distributions des variants cliniques et des sous-types électrophysiologiques ressemblent à celles du SGB classique, bien que de rares variants comme le syndrome de Miller Fisher aient également été signalés. La dissociation albumino-cytologique du LCR est habituellement présente; l'ARN du SARS-CoV-2 n'a jamais été démontré dans le LCR des cas testés. La majorité des cas ont un bon pronostic après un traitement par perfusions d'immunoglobulines. Les patients dont l'issue était moins favorable avaient un âge avancé, ce qui est connu dans le SGB classique et dans le Covid-19.

Le SGB associé au Covid-19 semble donc partager la plupart des caractéristiques du SGB postinfectieux classique et peut-être les mêmes mécanismes pathogéniques à médiation immunitaire. Néanmoins, des études épidémiologiques plus approfondies sont nécessaires pour clarifier ces questions.

CAS 2: NEUROMYOPATHIE DES SOINS INTENSIFS (NMSI)

Ce patient de 70 ans, connu pour un IMC de 40 kg/m² et un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, a développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë sur pneumonie à SARS-CoV-2 nécessitant une intubation aux SI. Son hospitalisation a été compliquée par un choc septique sur pneumonie associée à la ventilation puis une insuffisance rénale aiguë. Il était dialysé et a reçu des médicaments sédatifs (curare, propofol, fentanyl et sufentanil) et de la noradrénaline. Quatre jours après l'arrêt de la sédation (J18 de l'hospitalisation), un premier examen retrouvait un patient comateux, avec un score FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) à 6 (normal de 16) et l'échelle CRS-R (échelle de récupération du coma) à 2 (normal de 23). Il était tétraplégique, hypotone et aréflexique. À J27 le patient était sévèrement tétraparétique, avec une force musculaire entre Mo et M2/5, ralenti et mutique. Son IRM cérébrale était normale, comme l'examen du LCR. La conduction nerveuse des nerfs des membres supérieurs et inférieurs a démontré des réponses motrices et sensibles réduites en amplitude, mais avec des vitesses normales, témoignant d'une atteinte axonale plutôt que myélinique. Devant la sévérité de l'atteinte, une biopsie du nerf péronier superficiel et du muscle péronier latéral a été réalisée mais ne montra qu'une perte axono-myélinique et une atrophie neurogène, sans inflammation ni vasculite. Le patient s'est peu à peu amélioré en rééducation. À 9 mois, il a retrouvé une marche possible, mais il persistait un déficit sensitivo-moteur distal des 2 membres supérieurs.

Commentaires

Ce cas 2 a développé une polyneuropathie sévère des SI. Cette complication neuromusculaire est fréquente aux SI, environ un quart des patients la développe après une intubation de 7 jours.¹⁰ Elle s'exprime par une quadriplégie aréflexique et peut être associée à une difficulté de sevrage de la ventilation mécanique. Elle est liée à une myopathie, une polyneuropathie, ou à la combinaison des deux. Les mécanismes à l'origine sont complexes et multifactoriels, avec une atteinte métabolique directe de la chaîne respiratoire mitochondriale et des troubles de l'excitabilité nerveuse et musculaire.¹¹ Les facteurs favorisants principaux sont le sepsis, le syndrome de réponse inflammatoire systémique et la défaillance multi-organique. Les autres facteurs favorisants sont listés dans le **tableau 1**.¹²

Leur profil de facteurs de risque à l'infection à SARS-CoV-2 pourrait expliquer la propension des patients Covid-19 à développer cette complication neuromusculaire. Il est en effet connu que les patients hospitalisés aux SI sont plus souvent diabétiques et obèses.¹³ Leur période d'intubation est alors prolongée, ils reçoivent plus de traitements vasopresseurs, un tiers d'entre eux doit être dialysé, et nombreux sont ceux qui vont présenter une atteinte multiorganique. Toutefois, l'incidence de la NMSI chez les patients avec infection à SARS-CoV-2 est encore peu étudiée. Une étude prospective démontre une augmentation de son incidence d'un facteur 3,¹⁴ augmentant avec la sévérité et la durée de l'hospitalisation. Le neurotropisme potentiel du SARS-CoV-2 pourrait participer à la majoration de l'incidence, toutefois des études plus appro-

TABLEAU 1 Facteurs favorisant les complications neuromusculaires des SI

^a Débattus.

SI: soins intensifs.

Facteurs principaux

1. Sepsis
2. Syndrome de réponse inflammatoire systémique
3. Défaillance multiorganique

Médicaments	Autres facteurs
<ul style="list-style-type: none"> • Vasopresseurs et catécholamines • Hydroxychloroquine • Antibiotiques aminoglycosides^a • Corticostéroïdes^a • Agents neurobloquants^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Immobilité • Sévérité de l'atteinte (durée du séjour, de la dysfonction multiorganique...) • Insuffisance rénale et dialyse • Troubles métaboliques: hyperosmolarité, hypoalbuminémie, hyperglycémie • Nutrition parentérale • Sexe féminin

(Adapté de réf. 12).

fondies sont nécessaires pour mieux comprendre leur physiopathologie.

CONCLUSION

Le SARS-CoV-2 induit une réponse inflammatoire locale puis systémique, permettant soit d'éliminer le virus de manière asymptomatique, soit d'induire une réponse immunologique puissante, à l'origine de pathologies neurologiques immunomédiées.³ Le SGB et les complications neuromusculaires des SI sont parmi les plus fréquentes rencontrées, mais il n'apparaît pas clairement que la pandémie de Covid-19 ait amplifié ces complications ni leur pronostic. Il ne semble pas non plus qu'il y ait une augmentation des formes de neuropathie inflammatoire chronique. Ces complications peuvent être traitées de la même manière que celles induites par d'autres infections.

Concernant la question clé de la vaccination, quel que soit le type de virus, le risque global de développement de neuropathies à médiation immunitaire après la vaccination est jugé très faible, survenant généralement < 42 jours après celle-ci et l'emporte sur les complications qui peuvent survenir dans les

infections qu'elles visent à prévenir. Pour le moment, les effets secondaires rapportés avec les vaccins contre le SARS-CoV-2, que ce soit celui de Pfizer-BioNTech ou celui de Moderna, sont classiques et bénins, avec douleurs au point d'injection, fatigue, douleurs musculaires, douleurs articulaires, et maux de tête. Ils sont de courte durée et peu sévères. Les réactions allergiques ont été légèrement plus fréquentes chez les patients vaccinés (1,5%) que chez les patients sous placebo (1,1%). Dans l'étude avec le vaccin de Moderna, il y a eu 4 cas de paralysies faciales rapportées: 3 dans le groupe vacciné et 1 dans le groupe placebo. Ce taux n'est pas supérieur à celui attendu habituellement et pour l'instant aucun cas n'a été décrit durant la campagne vaccinale en cours aux États-Unis et au Royaume-Uni.

Nous n'avons donc actuellement pas d'indication d'un développement de neuropathies à médiation immunitaire après la vaccination contre le SARS-CoV-2. Des études épidémiologiques de surveillance seront bien sûr nécessaires pour répondre aux questions précises de fréquence de ces complications.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome de Guillain-Barré ne semble pas survenir de manière excessive dans les suites d'une infection à SARS-CoV-2, mais une tétraparésie, des troubles sensitifs progressifs et une aréflexie à la suite d'une infection même peu sévère doivent faire évoquer ce diagnostic et la mise en place d'un traitement rapide
- La neuromyopathie des soins intensifs (SI) est une complication fréquente des hospitalisations prolongées aux SI et mérite d'être reconnue et prévenue autant que possible (limiter la durée de sédation et l'utilisation de traitements vasopresseurs autant que possible, favoriser la mobilisation des patients)
- Il n'y a pas d'indice en faveur d'un risque majoré de complication de type neuropathie à médiation immunitaire à la suite d'une vaccination contre le Covid-19 à l'heure actuelle

1 Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome Outbreak Associated with Zika Virus Infection in French Polynesia: a Case-Control Study. *Lancet* 2016;387:1531-9.
 2 Leonhard SE, Cornblath DR, Endtz HP, Sejvar JJ, Jacobs BC. Guillain-Barré Syndrome in Times of Pandemics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1027-9.
 3 **Nguyen A, Posfay-Barbe K, Blanchard-Rohner G, et al. Maladies infectieuses. *Rev Med Suisse* 2021;17:42-9.
 4 Decavel P, Petit C, Tatu L. Tapia Syndrome at the Time of the COVID-19 Pandemic: Lower Cranial Neuropathy Following Prolonged Intubation. *Neurology* 2020;95:312-3.

5 Othenin-Girard A, Regamey J, Lamoth F, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome with Refractory Cardiogenic Shock Due to Acute Myocarditis and Mononeuritis Multiplex after SARS-CoV-2 Infection in an Adult. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20387.
 6 Lascano AM, Epiney JB, Coen M, et al. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré Syndrome: AIDP Variant with a Favourable Outcome. *Eur J Neurol* 2020;27:1751-3.
 7 *Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré Syndrome. *Lancet* 2016;388:717-27.
 8 Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*

2020;382:2574-6.
 9 Keddie S, Pakpoor J, Mousle C, et al. Epidemiological and Cohort Study Finds No Association Between COVID-19 and Guillain-Barré Syndrome. *Brain* 2021;144:682-93.
 10 De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis Acquired in the Intensive Care Unit: A Prospective Multicenter Study. *JAMA* 2002;288:2859-67.
 11 **Gueret G, Guillouet M, Vermeersch V, et al. La neuromyopathie acquise en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:580-91.
 12 Latronico N, Bolton CF. Critical Illness Polyneuropathy and Myopathy: A Major Cause of Muscle Weakness and Paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10:931-41.

13 Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, Clinical Course, and Outcomes of Critically Ill Adults with COVID-19 in New York City: A Prospective Cohort Study. *Lancet* 2020;395:1763-70.
 14 Frithiof F, Rostami E, Kumlien E, et al. Critical Illness Polyneuropathy and Myopathy in COVID-19 Patients: A Prospective Observational Intensive Care Unit Cross-Sectional Cohort Study. 2020;epub ahead of print [cited 2021 Jan 13]; Disponible sur : www.researchsquare.com/article/rs-78038/v1.

* à lire
 ** à lire absolutement