

Manifestations neurologiques de l'infection par SARS-Cov-2

Si ahmed Hakim*¹, Daoudi Smail¹

¹Faculté de médecine. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. Neurologie.

Mail* : siahmed-hakim@hotmail.fr

Introduction

L'apparition en décembre 2019 du coronavirus SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) responsable de l'infection COVID-19, a totalement bouleversé le système de santé et a entraîné une situation inédite tant sur le plan scientifique que social. Depuis sa propagation rapide à travers le monde et sa qualification de pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'explosion du nombre de cas de COVID-19 a permis de décrire plusieurs formes cliniques concomitantes avec les mutations de ce virus. Bien que le COVID-19 soit surtout connu pour son tropisme respiratoire (syndrome respiratoire aigu impliquant les voies aériennes supérieures ou basses), il peut également provoquer plusieurs atteintes extrapulmonaires telles que les manifestations neurologiques [1], car plusieurs travaux ont mis en évidence la capacité de ce coronavirus à infecter aussi le système nerveux (potentiel neuro-invasif), et de nombreuses atteintes neurologiques aiguës associées à l'infection par SARS-CoV-2 ont été décrites [2], ou même des symptômes chroniques, dont les troubles cognitifs, et les céphalées [3].

Les manifestations neurologiques lors de l'infection par SARS-CoV-2 sont fréquentes et variées. Il existe des manifestations non spécifiques rapportées par le patient

atteint de covid-19, et qui sont décrits dans 2 à 30 % des cas [4], comme les céphalées, les vertiges, les douleurs, étourdissements, les myalgies, mais parfois les atteintes neurologiques sont plus graves, retrouvées dans 8 à 13 % des patients hospitalisés [4], et peuvent concerner le système nerveux central et/ou le système nerveux périphérique. Ces atteintes sévères sont prédominées par les encéphalopathies (confusion, agitation, et troubles psychotiques) [5], les accidents vasculaires cérébraux aigus de mécanismes artériels et veineux variables (81), mais aussi la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë ou syndrome de Guillain-Barré [6] et les méningo-encéphalites, ont également été rapportées, mais peuvent se voir suite à toute épidémie virale [7].

Par ailleurs, les troubles du goût (anosmie) et de l'odorat (agueusie) sont fréquents (34 à 86 % des patients) et caractéristiques au Covid-19 [4,1], mais les mécanismes en cause sont imparfaitement compris. L'anosmie est le plus souvent causée par une atteinte de l'épithélium olfactif mais peut être due à une extension virale au nerf olfactif et au cortex, mais le rôle pathogène direct du virus sur le parenchyme cérébral reste incertain.

Concernant les explorations, l'imagerie cérébrale de ces patients avec atteinte

neurologique centrale, a révélé des anomalies cérébrales variées et assez graves (AVC, thrombose, micro-hémorragies, encéphalites, PRES syndrome. . .) [7,8], et associées à des troubles de la coagulation ou du bilan auto-immun [7].

Un autre point essentiel à souligner est que certaines maladies neurologiques (ex : maladies neurodégénératives chez le sujet âgé) peuvent être considérés comme des sujets à risque en cas d'atteinte par le covid-19, et d'autres, comme celles touchant les sujets jeunes, non pas été identifiées comme à risque.

Nous nous limiterons à décrire les différentes manifestations neurologiques rapportées, sans aborder les aspects thérapeutiques. La prise en charge de ces troubles neurologiques dépendent de leur physiopathologie et du mécanisme en cause, et la problématique qui se pose c'est de distinguer les troubles qui seraient directement liés au virus (agression directe) des autres qui procéderaient de mécanismes secondaires (mécanisme immunologique, troubles métaboliques...).

Physiopathologie

Les coronavirus fait partie des virus à ARN, ils possèdent des protéines en pointes sur leur enveloppe, ce qui lui donne un aspect en couronne (d'où le nom de ces virus). La fixation du virus se fait par le biais de ses protéines S (Spike ou pointe), qui est une protéine de surface, qui se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [9]. L'ACE2 se

trouve dans l'épithélium des voies aériennes, des reins, de l'intestin grêle, des poumons, des vaisseaux et y compris dans le système nerveux central (SNC) [10]. Les coronavirus sont neurotropes avec des capacités neuroinvasives déjà connues [1,11,12]. L'étude neuropathologique sur des autopsies cérébrales et les analyses du liquide cérébro-spinal détectent rarement le virus dans le système nerveux cérébral, mais le caractère neuro-invasif du SARS-CoV-2 a été démontré chez certains individus infectés [13].

Voie de dissémination empruntée par les coronavirus pour atteindre le SNC

Elle n'est pas encore élucidée, mais deux hypothèses sont suggérées :

- **Voie neuronale**

La fréquence de l'anosmie dans la COVID-19, suggère que l'hypothèse que l'une des voies de contamination cérébrale par le SARS-CoV2 est la voie neuronale (voie axonale rétrograde, de neurone en neurone, empruntant les prolongements des cellules nerveuses), via l'épithélium olfactif en se propageant aux filets nerveux, et enfin, le virus gagne le bulbe olfactif entraînant une propagation diffuse au niveau du cerveau allant du bulbe olfactif au tronc cérébral [1,14,15]. À noter que d'autres voies neuronales sont possibles, notamment la voie trans-synaptique via les nerfs crâniens, du nerf trijumeau vers la cavité nasale) [16] ou depuis le poumon vers les centres respiratoires du tronc cérébral par le nerf vague [12].

- **Voie hématogène**

Une autre hypothèse serait la contamination par voie hématogène par migration des globules blancs et cytokines à travers la barrière hémato-méningée (théorie de l'areapostrema) [17], ou encore l'infection endothéliale des vaisseaux du système nerveux central [9]. Le virus pénétrerait du fait de l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) induite par la réaction inflammatoire provoquée par la réplication du virus dans les voies respiratoires [14].

Mécanismes des lésions neurologiques

Le mécanisme des lésions neurologiques sont peu connus, mais deux phénomènes sont avancés, un neurotropisme direct du SARS-CoV-2 et un état de neuroinflammation [13].

- **Neurotropisme direct du SARS-CoV-2 :** le récepteur ACE2 est exprimé dans le cerveau, au niveau des cellules gliales et des neurones [18] ce qui confère un neurotropisme au SARS-CoV-2.
- **Neuroinflammation :** certaines manifestations neurologiques sont la conséquence de la neurovirulence du virus, reflétant peut-être la cascade pro-inflammatoire et prothrombotique à la suite de la tempête de cytokines constatées lors de l'infection par SARS-CoV2 [19]. Lors de l'infection par la SARS-Cov2, il existe un orage cytokinique appelé aussi choc cytokinique (libération des cytokines) ce qui pourrait

fragiliser la barrière hémato-encéphalique et altérer ses fonctions [20]. Cette libération importante de cytokines entraînerait une inflammation du système nerveux, cette neuroinflammation est pérennisée et excessive [20], provoquant des complications systémiques.

D'autres mécanismes sont aussi impliqués, il s'agit de mécanismes systémiques prothrombotiques avec apparition d'une « endothélite » par endommagement des cellules endothéliales par invasion directe du SARS-Cov2 ainsi que d'un état prothrombotique secondaire à l'intense réaction inflammatoire [21], d'où l'apparition de thromboses qui lors du Covid-19 (complications vasculaires cérébrales). Un autre mécanisme est aussi évoqué, c'est le mécanisme para-/post-infectieux, dû à la réaction inflammatoire causée par le SARS-CoV-2 avec augmentation la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et activation des cellules B et des macrophages, ces dernières sont alors impliquées dans la survenue de syndromes neurologiques inflammatoires ou auto-immuns (syndrome de Guillain-Barré et ses variants, encéphalomyélite aiguë disséminée démyélinisante) [20].

Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques au cours de l'infection par SARS-CoV-2 sont plus ou moins fréquentes et variées (36% des patients), et de multiples symptômes et/ou signes ont été décrits [5,22]. L'enquête de l'«*European Academy of Neurology*», avec la participation de 2434

neurologues, a retrouvé plusieurs manifestations neurologiques mineurs et/ou graves chez plus de 3000 patients évalués, et la présence de symptômes neurologiques chez les sujets de plus de 60 ans était un facteur de risque de mortalité, quelque soit la gravité de ces troubles neurologiques [23].

Les manifestations neurologiques aiguës survenant au cours de l'infection par SARS-CoV-2 peuvent être séparées en trois catégories distinguées, représentées par les groupes des signes neurologiques aspécifiques (céphalées, vertiges, myalgies, douleurs neuropathiques isolées, crises épileptiques isolées, symptômes psychiatriques), le groupe des **atteintes du système nerveux central (SNC)**, qui englobe lui-même les **manifestations vasculaires** (infarctus cérébral, thrombose veineuse cérébrale, hémorragie intraparenchymateuse, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, dissection artérielle cervicale), les **encéphalopathies** (encéphalopathie aspécifique ou « associée au COVID » sans lésions cérébrales, encéphalopathie métabolique ou toxique), les **encéphalites** (encéphalomyélite aiguë disséminée, encéphalite de Hurst, encéphalopathie aiguë nécrosante, encéphalite limbique), et les **autres manifestations du SNC** (myélite, méningite aiguë lymphocytaire aseptique, myoclonus généralisé), et enfin le groupe des **atteintes du système nerveux périphérique (SNP)**, représenté par le **syndrome de Guillain-Barré et ses variantes** (syndrome de Miller-Fisher, diplégie faciale, forme sensitive, atteinte prédominante des paires crâniens), les

complications liées aux soins intensifs (neuromyopathie de réanimation, syndrome de Tapia avec paralysie des nerfs hypoglosse et récurrent après intubation oro-trachéale) , et les **autres manifestations périphériques** (anosmie, dysgueusie, paralysie oculomotrice, atteinte des plexus, polyneuropathie) [4].

Des symptômes neurologiques non spécifiques et légers ont été rapportés (15 à 73 % des patients hospitalisés) [24-26,5], et certains d'entre eux sont fréquents, telle que les céphalées, les vertiges, les myalgies, et les étourdissements [27, 28].

Les tableaux neurologiques graves retrouvés dans les études sont en majorité les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (26 à 45 %), les encéphalopathies (31 à 38 %), les encéphalites (4 à 10 %) et le syndrome de Guillain-Barré (7 à 12 %) [4,29-32]. Les encéphalopathies (troubles de la vigilance, troubles cognitifs, et troubles du comportement) semblent plutôt liées au sepsis et non à la gravité pulmonaire [5]. D'autres manifestations ont été aussi rapportées, c'est le cas des myélites, des hémorragies intraparenchymateuses, des thromboses veineuses cérébrales, des atteintes plexiques, des polyneuropathies, des paralysies oculomotrices, et de myoclonus généralisé, voir même l'atteinte du tronc cérébral et des ganglions de la base [1,4]. Certaines atteintes neurologiques sont beaucoup plus rares, parmi elles, on retrouve les myélites nécrosantes [33], le syndrome de Miller-Fisher (variante de polyradiculonévrite aiguë) [34], les

atteintes isolées des nerfs crâniens (diplopie faciale) [34], le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [24] et les dissections artérielles cervicales [24]. Les crises comitiales sont fréquentes chez les patients hospitalisés en réanimation pour Covid-19 [35], et beaucoup plus rares chez les autres patients atteints de Covid-19 [30].

Concernant, l'Anosmie et la dysgueusie, elles sont assez caractéristiques du covid-19 [36], assez fréquentes, et variable (5-86 %) [27,28,37].

Encéphalopathies

Les encéphalopathies sont définies comme des souffrances cérébrales diffuses, se traduisant par des troubles neurologiques non focalisés, dont les expressions les plus fréquentes sont une confusion mentale ou des troubles comportementaux d'allure psychiatrique; et des troubles de la vigilance (de l'obnubilation au coma profond). Elles représentent 30 à 40 % des atteintes neurologiques aiguës lors du Covid-19, et sont corrélées à la sévérité du COVID [4]. Elles touchent plus volontiers des patients âgés ou des patients atteints de maladie neurodégénérative sous-jacente (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson) [20].

Elles sont aspécifiques et considérées comme « associées au COVID ». Il s'agit de manifestations cérébrales, durant plus de 24heures. D'autres étiologies habituelles doivent être éliminées, surtout chez le sujet âgé et les personnes présentant des comorbidités, il s'agit surtout des

encéphalopathies métaboliques (hyponatrémie, hépatopathie, insuffisance rénale aigue...), et des encéphalopathies toxiques ou iatrogènes.

L'encéphalopathie semble liée à la gravité du COVID, survenant avec un délai médian de 6 à 9 jours après les premiers signes de COVID-19 [5,24,30]. Les patients avec encéphalopathie est plus fréquente chez les sujets plus âgés que les autres patients COVID [24], et ont généralement une pathologie neurologique sous-jacente (démence). En cas d'évolutivité de l'encéphalopathie, des crises d'épilepsie, des signes pyramidaux et/ou extra pyramidaux, ainsi que des troubles d'équilibre, peuvent apparaître [30,38]. Les mécanismes toxiques ou métaboliques pouvant être d'origine multiple sont l'orage cytokinique, le sepsis et son cortège inflammatoire, l'insuffisance rénale, et les troubles ioniques [30].

Certains examens paracliniques semblent indispensables pour éliminer une encéphalite, un accident vasculaire cérébral, ou une thrombose veineuse cérébrale. L'étude cytochimique liquide céphalorachidien est normale, et l'IRM cérébrale ne montre pas d'anomalie aiguë dans 90 % des cas, parfois des des micro-infarctus et/ou des micro-hémorragies de la substance blanche et le corps calleux (mild encephalopathy with reversible splenial lesion), ont été rapportés [30,39].

L'électroencéphalogramme (EEG) est l'examen le plus contributif au diagnostic positif, et au diagnostic différentiel (lésion focale, syndrome dépressif...). L'EEG est le

plus souvent altéré révélant des anomalies non spécifiques, habituellement retrouvées dans n'importe quelle étiologie d'encéphalopathie, à type de ralentissement diffus en rapport avec une souffrance cérébrale [30], mais il peut révéler des complexes bi phasiques surtout en antérieur avec une organisation périodique [40,41].

Selon des cas d'autopsie, les études sont en faveur d'une atteinte cérébrale non spécifique, liée au sepsis et à l'hypoxie, avec une dysfonction endothéliale (atteinte microvasculaire possiblement plus spécifique du COVID avec des micro-hémorragies de la substance blanche) [4].

Encéphalites

Les encéphalites sont des affections inflammatoires non suppurées du parenchyme cérébral, de causes infectieuses ou non, et évoluant de manière variable sur un mode aiguë, subaiguë ou chronique. Elles représentent 4 à 10 % des atteintes neurologiques lors de l'infection au Covid-19. Selon les séries Les méningo-encéphalites par agression directe par le SARS-CoV-2 sont plutôt rares (6 à 9,5 %) [30, 31,42] ; L'ARN viral n'est retrouvé qu'exceptionnellement dans le liquide cébrospinal. Un mécanisme para-infectieux (dysimmunitaire) est le plus souvent incriminé [4], surtout que le délai d'apparition des troubles neurologiques est souvent décalé par rapport à l'infection, et un autre argument est que ces encéphalites répondent très bien aux corticoïdes [30,2].

Les examens complémentaires sont le plus souvent positifs avec une pléiocytose à l'étude cytochimique du liquide céphalorachidien, et un aspect IRM compatible avec une encéphalite (hyper signal en plage en séquence T2 et en séquence Flair). Des critères d'association d'une encéphalite au SARS –Cov2 ont été proposés par Ellul et al., il s'agit d'une association confirmée en cas de PCR SARS-CoV-2 positive dans le LCR ; d'une association probable en cas de PCR SARS-CoV-2 positive dans un prélèvement extra-neurologique et en l'absence d'autre cause [2]. Les tableaux sont variés que ce soit sur le plan clinique que radiologiques [2].

Cliniquement, on peut avoir une altération de l'état mental (troubles de vigilance, troubles cognitifs et comportementaux), associée à des signes neurologiques de focalisation (déficit moteur, ataxie cérébelleuse, et déficit sensitifs), à une comitialité ou à un état de mal épileptique, et à des mouvements anormaux (myoclonies, myoclonus généralisé, chorée, akathisie, syndrome parkinsonien) [30,43,44]. Parfois, on peut avoir une atteinte du tronc cérébral (troubles de la conscience, ophtalmoplégie, ataxie et un syndrome pyramidal) [30,43].

Par ailleurs, l'IRM cérébrale peut être normale [30] ou révéler des lésions à type d'hyper signaux diffus de la substance blanche et/ou des noyaux gris centraux, pouvant être hémorragique ou nécrotique, compatibles avec des lésions d'encéphalomyélite aiguë déssiminée

[45,42], d'encéphalite de Hurst, [42] et d'encéphalopathie aiguë nécrosante [45]. Elle peut aussi mettre en évidence un hypersignal en séquence FLAIR, de siège mésio-temporal, uni ou bilatéral, qui est évocateur d'une encéphalite limbique [30,43,45], ou un hypersignal du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux ou des nerfs crâniens [14,33], ou anomalies méningées non diffuses [30,45].

Sur le plan biologique, l'analyse du liquide cébrospinal (LCS) peut révéler une pléiocytose lymphocytaire (ne dépassant pas 50 éléments/mm³), une protéinorachie normale ou peu élevée (ne dépassant pas 2 g) [2,30]. La PCR SARS-CoV-2 dans le LCS est le plus souvent négative, et la mise en évidence de l'agent pathogène n'a été rapportée que dans certains cas [2,30,46,47]. Enfin, l'étude immunologique du LCS ne montre pas de synthèse intrathécale d'immunoglobulines [46]. Lors d'une étude française, sur 97 examens du liquide cébrospinal, une pléiocytose n'était présente que chez 18 patients (18,6 %) et la PCR pour SARS-CoV-2 n'y était positive que dans 2/ 75 des cas (2,1 %) où elle a été faite [30].

L'évolution des signes neurologiques semble le plus souvent être favorable, avec ou sans immunothérapie (corticoïdes à forte dose et/ou immunoglobulines intraveineuses Iglv) [2,30]. Sur le plan neuropathologique, il n'existe pas d'arguments neuropathologiques pour une pathogénicité directe et aiguë du virus [4].

Infarctus Cérébraux

Les infarctus cérébraux représentent 25 à 45 % des atteintes neurologiques [4], avec une recherche étiologique qui revient souvent négative. L'imputabilité de l'infection par SARS-CoV-2 est suspectée sur des données cliniques et physiopathologiques, de façon incomplète et le lien de causalité n'est pas encore démontrée [4]. Mais le risque d'infarctus cérébral semble être significativement important lors d'une infection par SARS-CoV-2 [48]. Il existe aussi, certaines caractéristiques, il s'agit de sujets plus jeunes avec des ischémies territoriales associées à des occlusions proximales, sans étiologie évidente lors du bilan biologique, un pronostic moins bon, et le handicap et la mortalité sont plus importants que pour les patients ayant un accident ischémique hors contexte de COVID [4,30,49].

Les accidents vasculaires cérébraux sont dominés par les AVC ischémiques, causés probablement par la perturbation des phénomènes de coagulation, confirmée par les taux élevés des D-Dimères (syndrome inflammatoire, hypercoagulabilité propre à la COVID-19) [10]. D'ailleurs, de nombreux infarctus cérébraux sont survenus en l'absence de facteurs de risque préexistant, avec une certaine gravité du tableau clinique [30,49].

La coagulopathie lors du COVID-19 est connue et pourrait jouer probablement un rôle ces infarctus cérébraux [4], faisant probablement intervenir différents facteurs, à savoir l'état hyper-

inflammatoire, l'hypoxie et l'endothéliite [1,4]. Par ailleurs, un mécanisme embolie cardiaque (myocardite) peut également être en cause.

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

ou une polyradiculonévrite aigue

Les atteintes du système nerveux périphérique sont dominées par le syndrome de Guillain-Barré (SGB) qui est une polyradiculonévrite aigue, il représente 7 à 12 % des complications neurologiques [4,30], et plusieurs cas ont été rapportés [30]. Le lien du SGB avec le SARS-Cov2 est suggéré par l'augmentation de l'incidence de cette neuropathie aigue dans les régions concernées par l'épidémie [35]. Dans une étude de cohorte espagnole [50], l'incidence du SGB était nettement plus élevée chez les patients atteints de Covid-19, que chez les individus non Covid-19.

Cliniquement, le délai médian de survenue des symptômes après l'infection, est de 15 à 23 jours [30,35], ce qui veut dire à distance des symptômes initiaux du Covid-19, avec un tableau clinique qui est le plus souvent classique (démyélinisant), la dysautonomie semble plus importante que chez les patients non Covid [35]. Une dissociation albumino-cytologique est souvent retrouvée, avec une PCR SARS-CoV-2 négative dans le LCS [30,35]. L'évolution était souvent favorable sous immunoglobulines intraveineuses (Iglv), et la mortalité hospitalière est estimée entre 0 et 5 % [30,35]. Il semble donc avoir un pronostic similaire au syndrome de Guillain-Barré non COVID.

Troubles de l'odorat et du goût

Il existe un fort lien entre la survenue de l'anosmie/ageusie et le diagnostic de COVID-19. Les troubles de l'odorat et du goût apparaissent tôt dans l'évolution de la maladie [27] et tendent à persister après l'amélioration des autres symptômes, mais une régression rapide survient dans les huit premiers jours après la résolution de la maladie [28]. Le délai de récupération des troubles de l'olfaction est le plus souvent entre 1 à 14 jours, et en plus de 15 jours que dans 3,3 % des cas [28]. L'anosmie ne pouvait être imputée à une rhinite, puisque des patients atteints de Covid-19 sans aucune congestion nasale avaient des troubles de l'odorat [9]. Il existe une profonde sous-estimation de l'anosmie dans les interrogatoires [51], car la majorité des patients COVID-19 présentaient une perte d'olfaction objective à l'examen, alors que peu de malades la reportaient spontanément à l'interrogatoire [52]. L'anosmie a été attribuée plus à une atteinte de l'épithélium olfactif, qu'à une atteinte nerveuse [51].

Conclusion

Bien que le Covid-19 soit, avant tout, une infection respiratoire, les complications neurologiques dues au SARS-Cove2 se révèlent fréquentes, allant du système nerveux central au système nerveux périphérique, d'après les différentes études rétrospectives, vu le neurotropisme de ce virus, et certaines de ces complications neurologiques sont graves, tels que les infarctus cérébraux, les

encéphalopathies, surtout chez les sujets âgés qui font des formes plus sévères que les plus jeunes, tant au plan de la sévérité de la maladie que de la mortalité.

Les troubles de l'odorat sont souvent causés par l'agression de l'épithélium olfactif, mais ils peuvent avoir une origine neurologique par atteinte associée du nerf olfactif ou du cortex cérébral concerné par cette fonction.

Les mécanismes des atteintes neurologiques sont divers et parfois associés, souvent de mécanismes dysimmunitaires ou généraux (hypoxie, sepsis, insuffisance rénale, hypercoagulabilité...), et rarement causés par une agression neuronale directe par le virus à l'origine d'une grande hétérogénéité des atteintes cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

Le SARS-CoV-2 est en permanente évolution avec l'apparition de nouveaux variants, et la notion de COVID-long et de post-COVID. Pour cela, une meilleure compréhension de la physiopathologie des ces atteintes neurologiques causées par cette infection, va permettre probablement de prévenir et/ou de traiter ces complications. L'apparition de troubles neurologiques à plus long terme doit être surveillée dans une consultation spécialisée et dédiée au neurocovid, notamment dans le cadre du Covid long.

Bibliographie

1. Gupta. A, Madhavan. MV, Sehgal. K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26(7):1017–32.

2. Ellul. MA, Benjamin. L, Singh. B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19(9):767–83.

3. National Institute for Health Research. Living with Covid19 [Internet]. National Institute for Health Research; 2020 [cited 2020 Nov 19; Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>].

4. Meppiel, T. De Broucker. T. Manifestations neurologiques associées au COVID-19. *Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection. Pratique Neurologique- FMC* 2021;12:89–96.

5. Mao. L. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 77, 683–690 (2020).

6. Toscano. G. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191> (2020).

7. de Seze. J. Les manifestations neurologiques de la COVID-19 The neurological manifestations of COVID-19.

8. Kremer S, et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology* 2020;202222.

9. Sellal. F, Tazii. R, Ahle. G, Hautecloque. G. Manifestations neurologiques dans la pandémie de COVID-19. *Pratique Neurologique – FMC* 2020;11:147–151.

10. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the

age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020.

11. Desforges, M., Le Coupanec, A., Stodola, J. K., Meessen-Pinard, M. & Talbot, P. J. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 194, 145–158 (2014).

12. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92(6):552-5.

13. Sullivan BN, Fischer T. Age-associated neurological complications of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2021;13:653694.

14. McCray Jr PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2007;81(2):813-21.

15. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Under estimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2019;12(1):14.

16. Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64(7):614-28.

17. Sharshar. T et al. Covid-19 et dysfonction du tronc cérébrale chez les patients en réanimation. *Neuroréanimation, neurodiem* 2021.

18. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7.

19. Teuwen, L.A., Geldhof, V., Pasut, A. & Carmeliet, P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol* (2020).

20. H. Khattab, A. Sikkal, S. Bellakhdar, H. El Otmani, B. El Moutawakil, M.A. Rafai. Neuro-Covid-19 et population gériatrique: quelles particularités ?. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie.* 2022.01.005.

21. Trimaille A, Bonnet G. COVID-19 et pathologie thromboembolique veineuse. *Ann Cardiol Angéiologie* 2020;69(6):370-5.

22. Basille. D, Andrejak. C. Infection à SARS-CoV-2 : connaissances au 15 avril 2021. *Revue des Maladies Respiratoires* 38 (2021) 616-625.

23. Moro E, Priori A, Beghi E, et al. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *Eur J Neurol* 2020;27(9):1727-37.

24. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology* 2020; 95(8):e1060-7.

25. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, et al. Imaging in neurological disease of hospitalized COVID-19 patients: an Italian multicenter retrospective observational study. *Radiology* 2020;97(2):270-3.

26. Agarwal P, Ray S, Madan A, Tyson B. Neurological manifestations in 404 COVID-19 patients in Washington State. *J Neurol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10087-z>.

27. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):889-90.

28. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multi-center European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277 (8):2251–61.
29. Rifino N, Corsori B, Agazzi E, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol* 2020;7:1-8.
30. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, et al. Neurological manifestations associated with COVID-19: a multicentric registry. *Clin Microbiol Infect* 2020.
31. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuro-psychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7(10):875–83.
32. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19:383-4.
33. Sotoca J, Rodríguez-Álvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(5):e803.
34. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020;95 (5):601-5.
35. Filosto M, Piccinelli SC, Gazzina S, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet] 2020.
36. Bénézit F, Turnier PL, Declerck C, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(9):1014-5.
37. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506 (2020).
38. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268-70.
39. Hayashi M, Sahashi Y, Baba Y, Okura H, Shimohata T. COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *J Neurol Sci* 2020; 415:116941.
40. Vespignani H, Colas D, Lavin BS, et al. Report of EEG finding on critically ill patients with COVID-19. *Ann Neurol* 2020;88(3):626-30.
41. Vellieux G, Rouvel-Talleg A, Jaquet P, Grinea A, Sonnevill R, d'Ortho M-P. COVID-19 associated encephalopathy: is there a specific EEG pattern? *Clin Neurophysiol* 2020; 131(8):1928-30.
42. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020.
43. Guilmot A, Maldonado Sloopjes S, Sellimi A, et al. Immunemediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol* 2020.
44. Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2020;95(15):2109–18.
45. Kremer S, Lersy F, Anheim M, et al. Neurologic and neuroimaging findings in COVID-19 patients: a retrospective

multicenter study. *Neurology* 2020;95:1868–82.

46. Bellon M, Schweblin C, Lambeng N, et al. Cerebrospinal fluid features in SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients. *Clin Infect Dis*. [Internet. Cited 2020 Sep 21].

47. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-8.

48. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of ischemic stroke in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs. patients with influenza. *JAMA Neurol* [Internet] 2020.

49. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke* 2020;51(7):2002–11.

50. Fragiel M, Miró Ò, Llorens P, et al. Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in Covid-19. *Ann Neurol* 2021;89(3):598-603.

51. Lechien JR, Hopkins C, Saussez S. Letter to the Editor about the Beltrán-Corbellini, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicenter PCR-based casecontrol study. *Eur J Neurol* 2020.

52. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020.