

# COVID et neurologie

## Point de vue de l'infectiologue

Dr Alain Makinson

MCUPH Maladies Infectieuses CHU Montpellier

Samedi 26 septembre 2020

Congrès de l'ANLLF

Montpellier



**PROGRAMME**

MONTPELLIER 24-26 SEPTEMBRE 2020, CORUM



# Une sémiologie neurologique initialement discrète

**Table 1. Clinical Characteristics of the Study Patients, According to Disease Severity and the Presence or Absence of the Primary Composite End Point.\***

Characteristic	All Patients (N=1099)	Disease Severity		Presence of Primary Composite End Point†	
		Nonsevere (N=926)	Severe (N=173)	Yes (N=67)	No (N=1032)
<b>Age</b>					
Median (IQR) — yr	47.0 (35.0–58.0)	45.0 (34.0–57.0)	52.0 (40.0–65.0)	63.0 (53.0–71.0)	46.0 (35.0–57.0)
<b>Symptoms — no. (%)</b>					
Conjunctival congestion	9 (0.8)	5 (0.5)	4 (2.3)	0	9 (0.9)
Nasal congestion	53 (4.8)	47 (5.1)	6 (3.5)	2 (3.0)	51 (4.9)
Headache	150 (13.6)	124 (13.4)	26 (15.0)	8 (11.9)	142 (13.8)
Cough	745 (67.8)	623 (67.3)	122 (70.5)	46 (68.7)	699 (67.7)
Sore throat	153 (13.9)	130 (14.0)	23 (13.3)	6 (9.0)	147 (14.2)
Sputum production	370 (33.7)	309 (33.4)	61 (35.3)	20 (29.9)	350 (33.9)
Fatigue	419 (38.1)	350 (37.8)	69 (39.9)	22 (32.8)	397 (38.5)
Hemoptysis	10 (0.9)	6 (0.6)	4 (2.3)	2 (3.0)	8 (0.8)
Shortness of breath	205 (18.7)	140 (15.1)	65 (37.6)	36 (53.7)	169 (16.4)
Nausea or vomiting	55 (5.0)	43 (4.6)	12 (6.9)	3 (4.5)	52 (5.0)
Diarrhea	42 (3.8)	32 (3.5)	10 (5.8)	4 (6.0)	38 (3.7)
Myalgia or arthralgia	164 (14.9)	134 (14.5)	30 (17.3)	6 (9.0)	158 (15.3)
Chills	126 (11.5)	100 (10.8)	26 (15.0)	8 (11.9)	118 (11.4)
<b>Signs of infection — no. (%)</b>					
Throat congestion	19 (1.7)	17 (1.8)	2 (1.2)	0	19 (1.8)
Tonsil swelling	23 (2.1)	17 (1.8)	6 (3.5)	1 (1.5)	22 (2.1)
Enlargement of lymph nodes	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (0.1)
Rash	2 (0.2)	0	2 (1.2)	0	2 (0.2)

1099 patients with laboratory-confirmed Covid-19 from 552 hospitals in 30 provinces (severe/non severe disease according to ATS classification)

China, 1590 hospitalized patients (13,4% of all cases reported in China)

Age (median): 48,9 years ± 16,3

Male: 904 (57,3 %)

### Comorbidities

- Hypertension: 16,9 %
- Diabetes: 8,2 %
- CHD: 3,7 %
- Cerebrovascular disease: 1,9 %
- COPD: 1,5 %
- Chronic kidney disease: 1,3 %
- Malignancy: 1,1 %

### Symptoms

- Fever: 88 %
- Cough: >70 %
- Fatigue: 42,8 %
- Shortness of breath: 20,8 %
- Myalgia/arthralgia: 17,5 %
- Pharyngalgia: 14,7 %
- Headache: 15,4 %
- Chill: 12,2 %
- Nausea/vomiting: 5,8 %
- Diarrhea: 4,2 %

### Outcomes

- Critical illness: 131 (8,24 %)
- ICU admission: 99 (6,23 %)
- Mechanical ventilation: 50 (3,1 %)

**Case fatality rate:** 50 (3,1 %)

**Abnormal chest CT:** 1130 (71,1 %)

Lian WH et al. Eur Respi J Jun 2020

Complications neurologiques connues pour SARS (2003) et MERS (2012) :  
encéphalopathie, encéphalite et SGB, sepsis et vascularite

Et l'anosmie ?



# Neurologie et COVID : études cliniques (1)

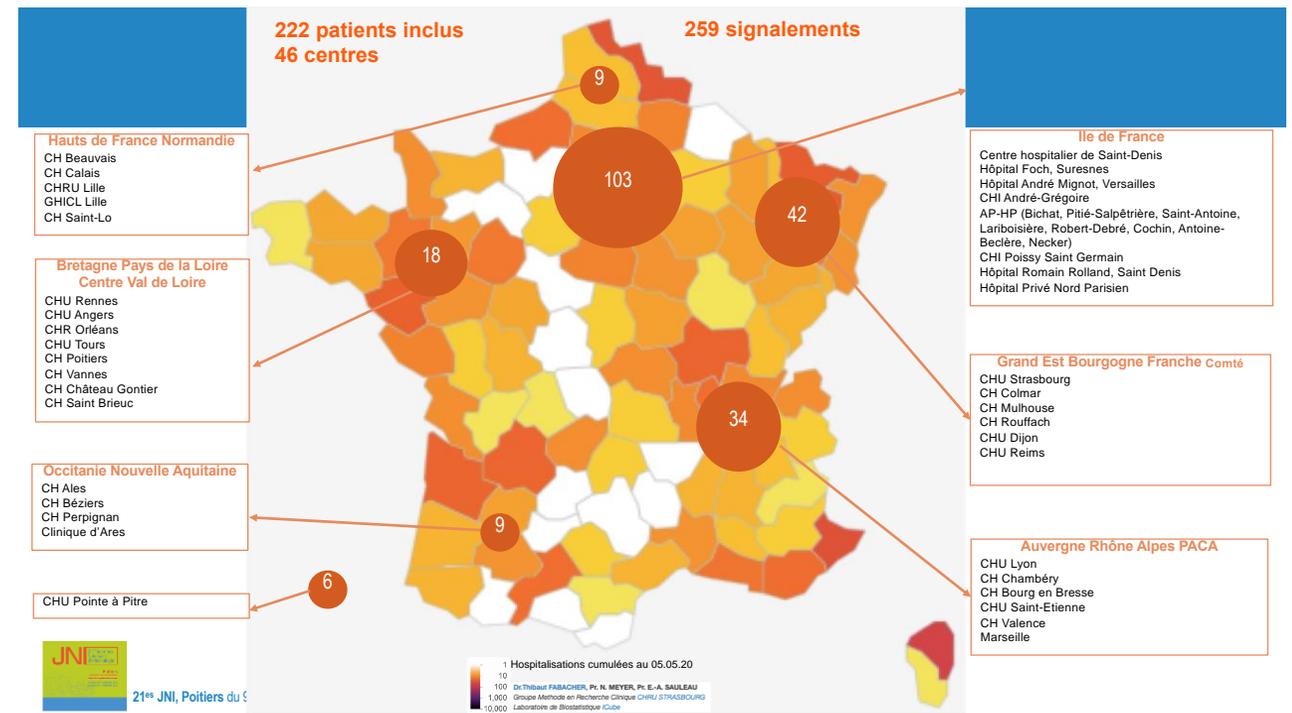
- 43 cas discutés en staff neurologie
  - 29 cas certains (isolement Sars-Co-V2),
  - 8 probable (RT-PCR neg et tableau clinique compatible avec scanner)
  - 6 possible (association mais autre cause possible)

Cases	Age median [range]; %male	Days of COVID-19 infection before neurological presentation, median [range]	Main clinical features	Results of note	% Naso-pharyngeal SARS-CoV-2 PCR+	CSF or brain SARS-CoV-2 PCR+ (x/number tested)	Treatment	Clinical outcome
Encephalopathy (delirium/psychosis) (n = 10) <sup>a</sup>	57.5 [39-72]; 40	4.5 [-4 to +21]	Delirium; psychosis	Acellular CSF (6/6); non-specific MRI changes (3/10)	80 (8/10)	(0/0)	Supportive (9/10); steroids 1/10	Complete recovery (7/10); partial (2/10)
Inflammatory CNS syndromes (para-/post- infectious) (n = 12) <sup>a</sup>	53 [27-66]; 33	9 [-6 to +27]	Reduced consciousness (7/12); UMN signs (10/12)	Abnormal CSF (6/11) Abnormal MRI (11/12)	67 (8/12)	(0/7)	Corticosteroids (10/12); IVIG (3/12)	Recovery: complete (1/12); partial (10/12); none (death 1/12)
Stroke (n = 8) <sup>a</sup>	62.5 [27-85]; 75	8[-2 to +22]	Large vessel ischaemic stroke	4/8 PE 6/6 High D-dimer	75 (6/8)	NA	Low molecular weight heparin (7/8); apixaban (1/8)	Incomplete recovery (7/8); death (1/8)
Peripheral syndromes (n = 8)								
GBS (n = 7)	57 [20-63]; 100	13 [-1-21]	Cranial and peripheral neuropathy		43 (3/7)	NT	IVIG (7/7)	Incomplete recovery (5/7 GBSDS 2)
Plexopathy (n = 1)	60; 100	14	Painless weakness		100 (1/1)	NT	IV steroids (1/1)	Incomplete recovery (1/1)
Miscellaneous and uncharacterized (n = 5)	20 [6-40]; 40	10 [6-26]	Raised ICP; seizures; myelitis	Abnormal CSF (2/4) Abnormal MRI brain (4/5)	60 (3/5)	(0/1)	Varied (AED; steroids (1/5); tLP)	Recovery complete (1/5); partial (3/5); nil (1/5)

# Manifestations neurologiques associées à l'infection SARS-CoV-2 : le registre français NeuroCOVID

- Mis en place en mars 2020
- Etablir l'inventaire des manifestations neurologiques SARS-CoV-2
- Étude observationnelle, multicentrique, rétrospective [mars-avril] 2020
- Registre déclaratif, non exhaustif

Severity of COVID-19, n (%) *	N=222
Mild	55 (24.8)
Moderate	65 (29.3)
Severe	46 (20.7)
Critical	56 (25.2)

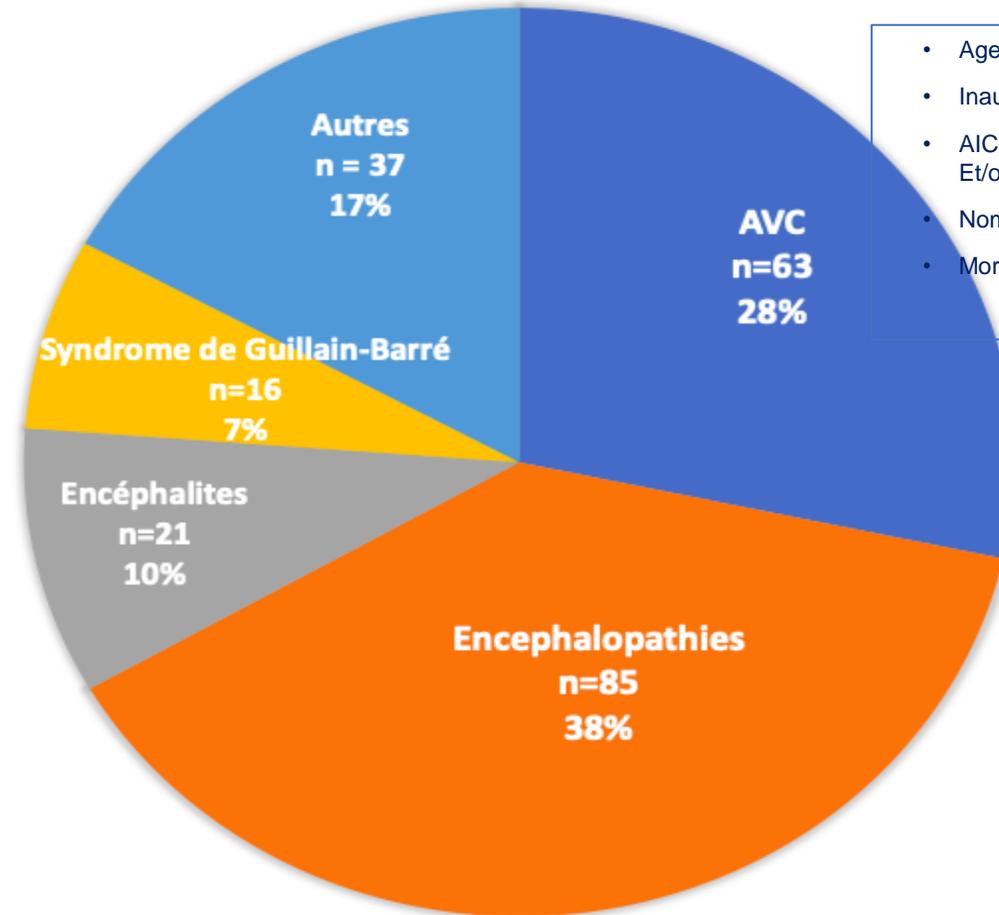


# Répartition des principales manifestations neurologiques

- Délai médian de survenue 18 j (IQR = 15-28j)
- Sensitivomotrices classiques 75%
- Formes proprioceptives 3 cas
- Un cas de paralysie faciale bilatérale avec aréflexie
- LCS : PCR SARS-CoV2 négative : 9/9 testés

Définies par une altération de l'état mental >24 heures ET au moins 1 critère:

- > 5 éléments/ mm<sup>3</sup> LCS (14 méningites, 2 PCR SARS-CoV2 pos)
- Présence d'une anomalie compatible sur IRM cérébrale
- Age médian 67 ans (IQR 51-70), Pathologie neurodégénérative 5%. COVID-19 de forme sévère ou réanimatoire 50%
- Mortalité 5%, régression 50%
- Quelques ADEM



- Age médian 65 ans (IQR 56-77); FDR vasculaire 75%
- Inaugural 25% des cas
- AIC étendu: Thromboses et occlusion de grosses et moyennes artères : 29% Et/ou multiples territoires pour 23%
- Nombreux AIC « sans cause » : 66% des patients
- Mortalité 19%

- **Facteur métabolique ou toxique causal (n=18) dont 10 ins renale aigue**
- **Encéphalopathie associée COVID n= 67** : âge médian 65 ans (IQR 56-77), **pathologie neurodégénérative 30%**; COVID-19 sévère ou réanimatoire 70%

# COVID et anosmie

- Etude de Lechien et al
  - Cas confirmés RT-PCR
  - Formes légères à modérées de formes hospitalisées (exclusion réanimation)
  - Biais de sélection+++ (volontaires; médiatisation de l'anosmie; recrutement non séquentiel)
  - Questionnaire symptomatique version courte Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements; tel ou présentiel; prospectif ou rétrospectif
- 342 patients (88.8%) avec dysgueusie
- 357 patients (85.6%) anosmie
  - 284 (79.6%) anosmie et 73 (20.4%) hyposmie

# Caractéristiques cliniques associés aux formes sévères de COVID-19 : analyse multicentrique de 1045 cas

	Tous les patients n= 1045 (%)	Infection non sévère n=621 (%)	Infection sévère n=424 (%)
<b>Symptômes à l'admission</b>			
Fièvre	816 (78,1)	468 (75,4)	348 (82,1)
Toux	715 (68,4)	435 (70,0)	280 (66,0)
Dyspnée	691 (66,1)	350 (56,4)	341 (80,4)
Myalgies	325 (31,1)	201 (32,4)	124 (29,2)
Diarrhée	279 (26,7)	172 (27,7)	107 (25,2)
Anosmie/agueusie	94 (12,4)	68 (15,2)	26 (8,4)

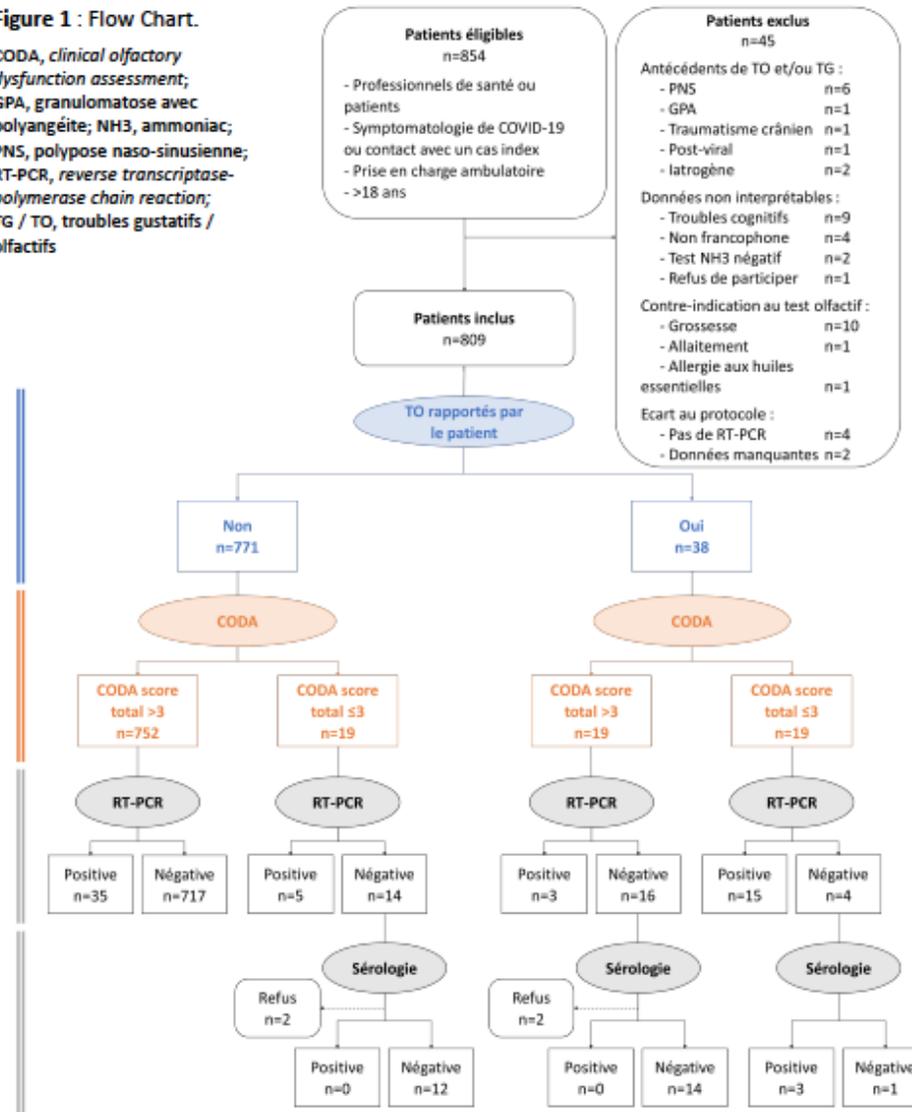
Etude prospective non interventionnelle, bicentrique Strasbourg/Mulhouse, en mars 2020  
Infection à COVID-19 confirmée par PCR  
Infection sévère = critère composite (décès ou transfert en réanimation dans les 7 jours)



# COVID-19 : valeurs diagnostiques d'une anosmie rapportée ou objectivée par un test clinique

Figure 1 : Flow Chart.

CODA, *clinical olfactory dysfunction assessment*;  
GPA, *granulomatose avec polyangéite*; NH3, *ammoniac*;  
PNS, *polypose naso-sinusienne*;  
RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*;  
TG / TO, *troubles gustatifs / olfactifs*



- Bonne VPN des TO et CODA score
- Ne suffit pas pour exclure dg : RT-PCR Indispensable
- Quelques TO objectivés par ex clinique systématique

# Physiopathologie de l'atteinte du SNC

## L'atteinte virale neurologique n'est pas fréquente

- Description autopsie de 18 cas séquentiels décédés (formes graves)
- Tous présence de confusion ou retard réveil après lever de la sédation
- Pas d'IRM ou d'EEG dans l'étude
- Modifications hypoxiques, pas d'encéphalites
- Pas d'IF positive; PCR positive à taux très faible compatible avec présence du virus dans le plasma dans 5/18 personnes

# SARS-Co-V2 : un virus neurotrophe ?

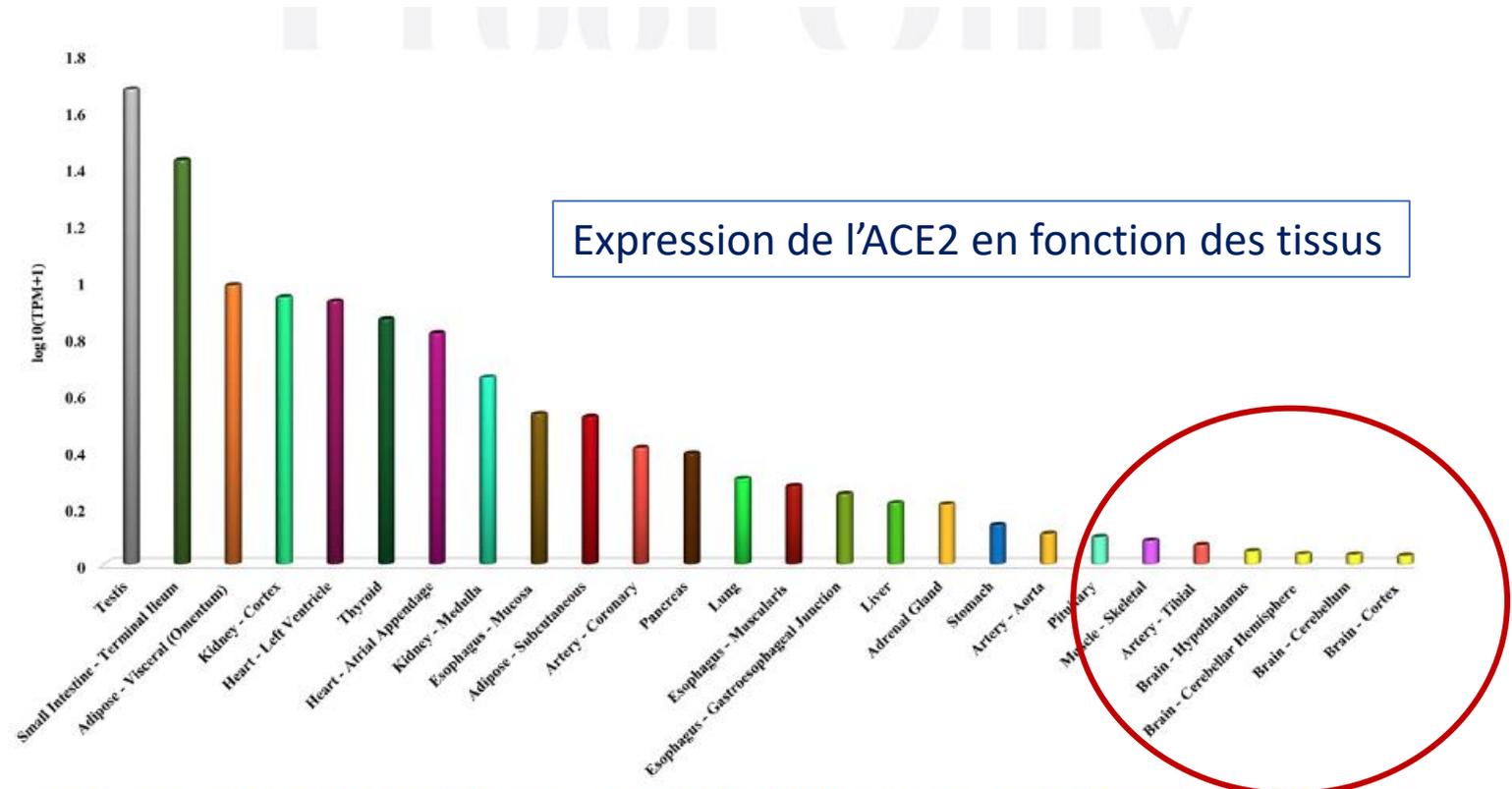
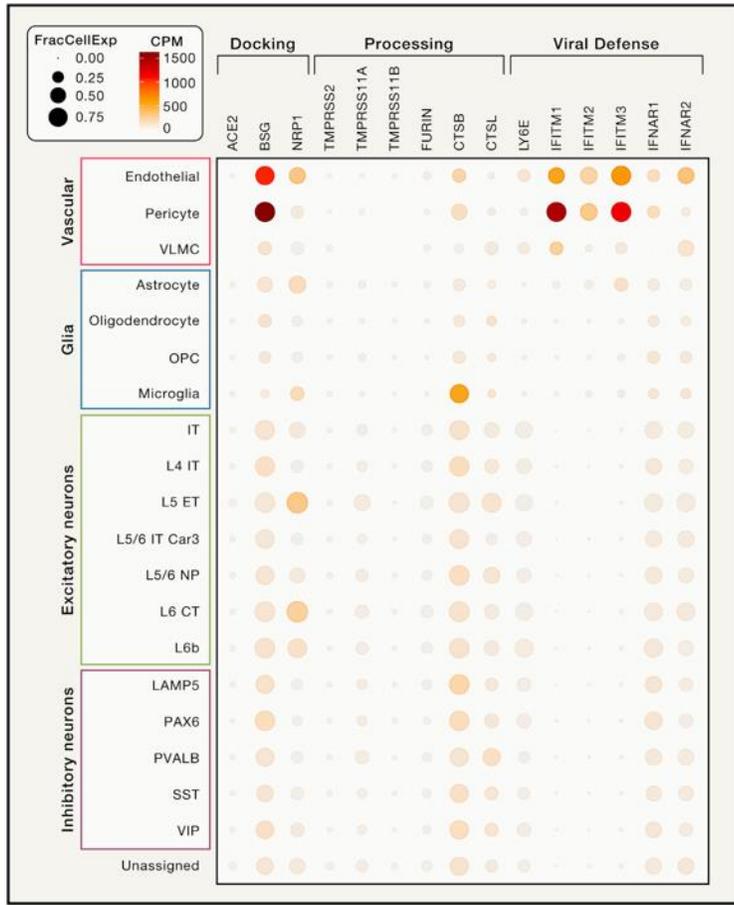
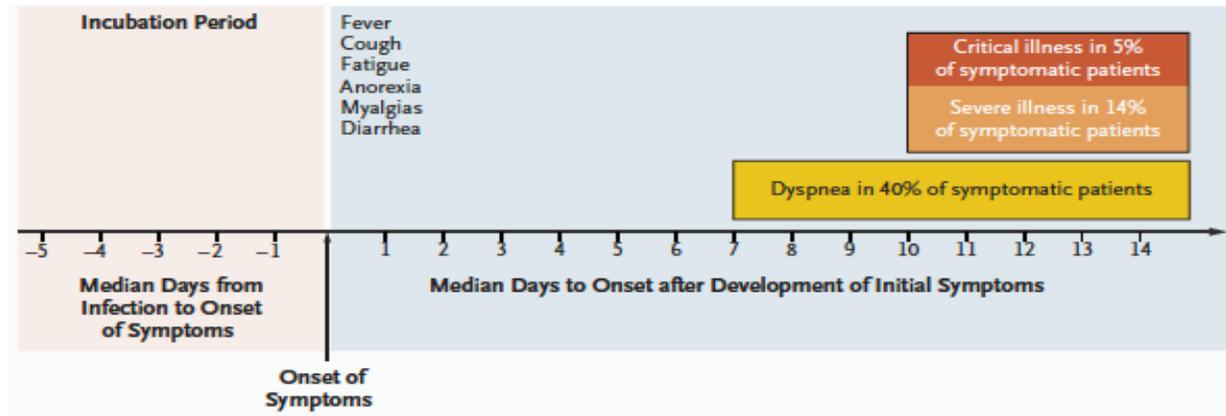
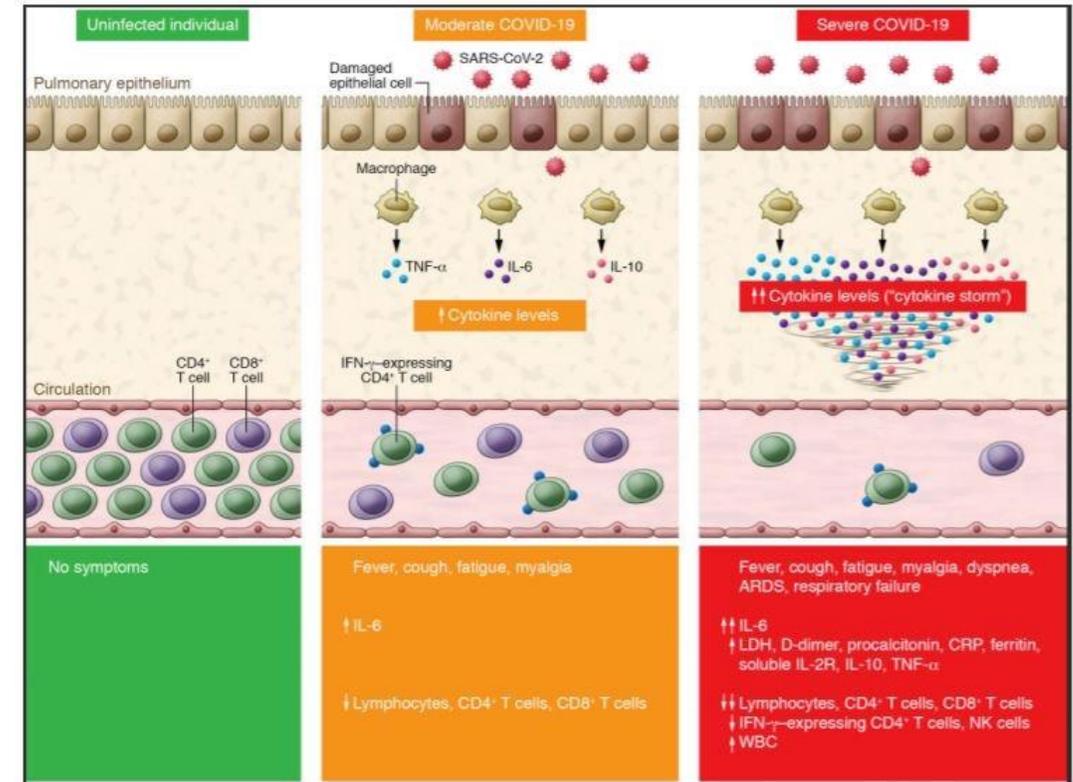
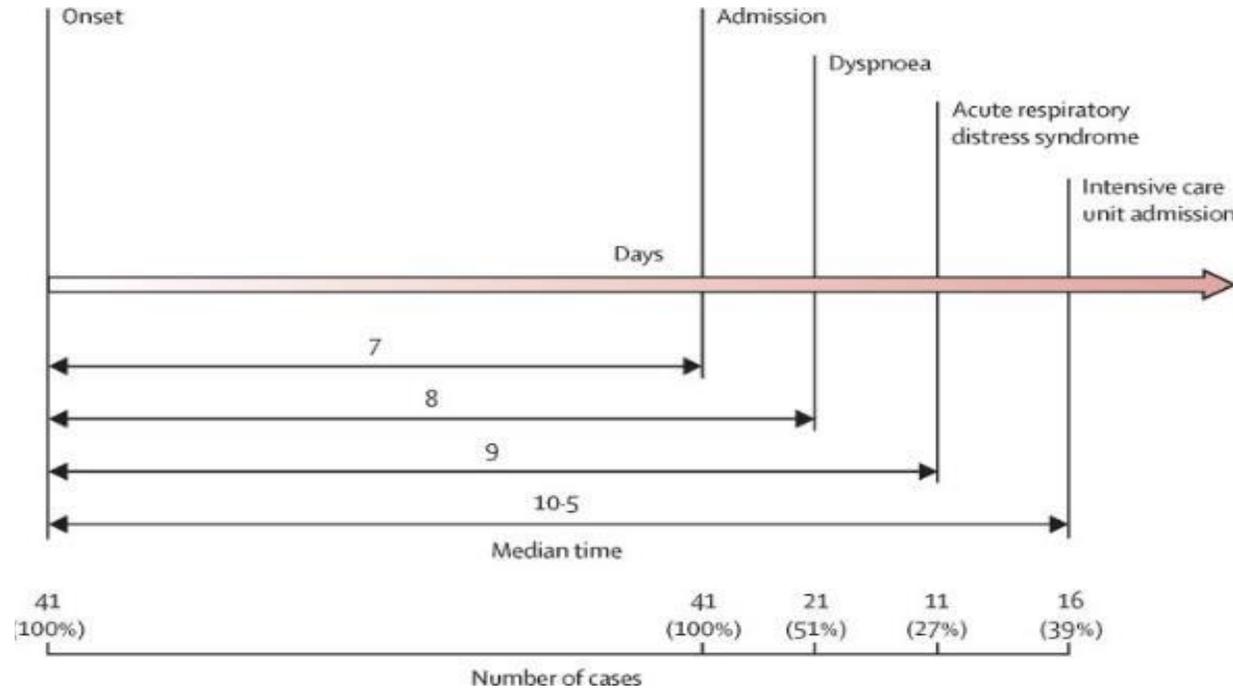


FIGURE 1. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expressing cells of various organs. These data are provided from genotype-tissue expression (GTEx) project, as preprocessed values; these GTEx values are directly used in the below formula in lieu of the number of mapped reads and gene length. ACTB = beta-actin; TPM = transcripts per million.

# Physiopathologie de l'atteinte du SNC



)



**Hypothèse : encéphalopathie cytokinique– perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique**

# L'invasion du SNC est possible mais attestée par très peu de case reports

Brain, Behavior, and Immunity 87 (2020) 149

Contents lists available at ScienceDirect

**Brain, Behavior, and Immunity**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ybrbi](http://www.elsevier.com/locate/ybrbi)

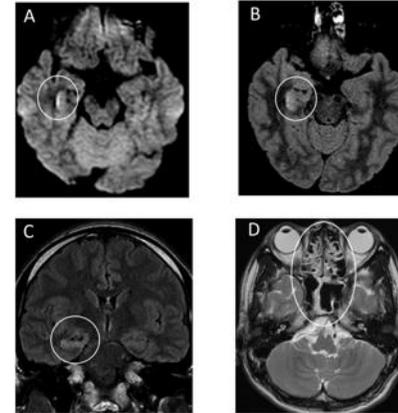
Letter to the Editor

**Y. Hanna Huanga**

SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis



Présentations concomitante tableau neuro+respiratoire (discrets)



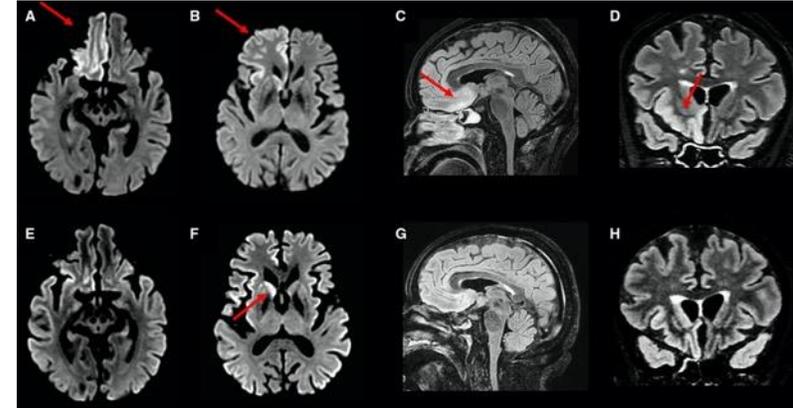
- Tableau de crise convulsive avec fièvre, asthénie, puis crise convulsive
- RT-PCR neg dans le nez, pos dans le LCS

Morigushi et al. International Journal of Infectious Diseases 94 (2020) 55–58

# L'invasion ou atteinte du bulbe olfactif est possible

- Epilepsie avec IOT à J5 fièvre, toux et anosmie, RT-PCR nasal positive
- IRM cerebrale : hyperintensité zone orbitaire prefrontale droite adjacente au bulbe olfactif
- PCR neg PL (et dg différentiel)

Le Guennec Epilepsia 2020



BRIEF/TECHNICAL REPORT  
HEAD & NECK

## Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI

M.F.V.V. Aragão, M.C. Leal, O.Q. Cartaxo Filho, T.M. Fonseca, and M.M. Valença

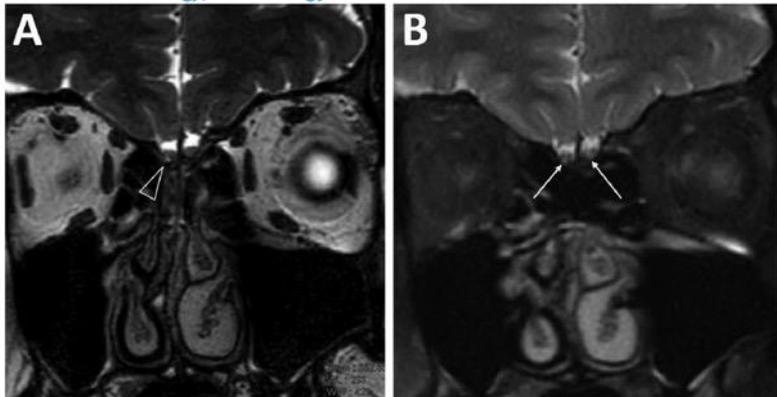


- 5 cas avec atteinte du bulbe olfactif (3 avec anosmie)
- microbleeding or abnormal enhancement on MR imaging of olfactory bulb

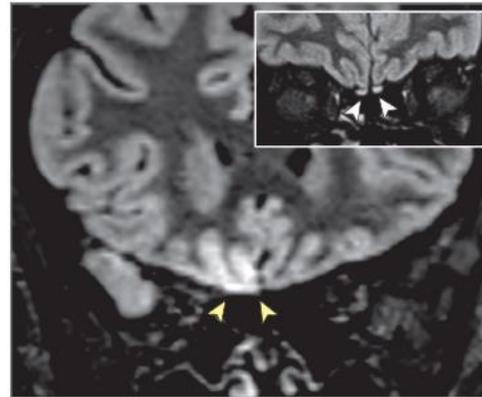
## Anosmia and olfactory tract neuropathy in a case of COVID-19

Chia-Wen Li <sup>a</sup>, Ling-Shan Syue <sup>a</sup>, Yi-Shan Tsai <sup>b</sup>, Min-Chi Li <sup>a,c</sup>,

Journal of Microbiology, Immunology and Infection :



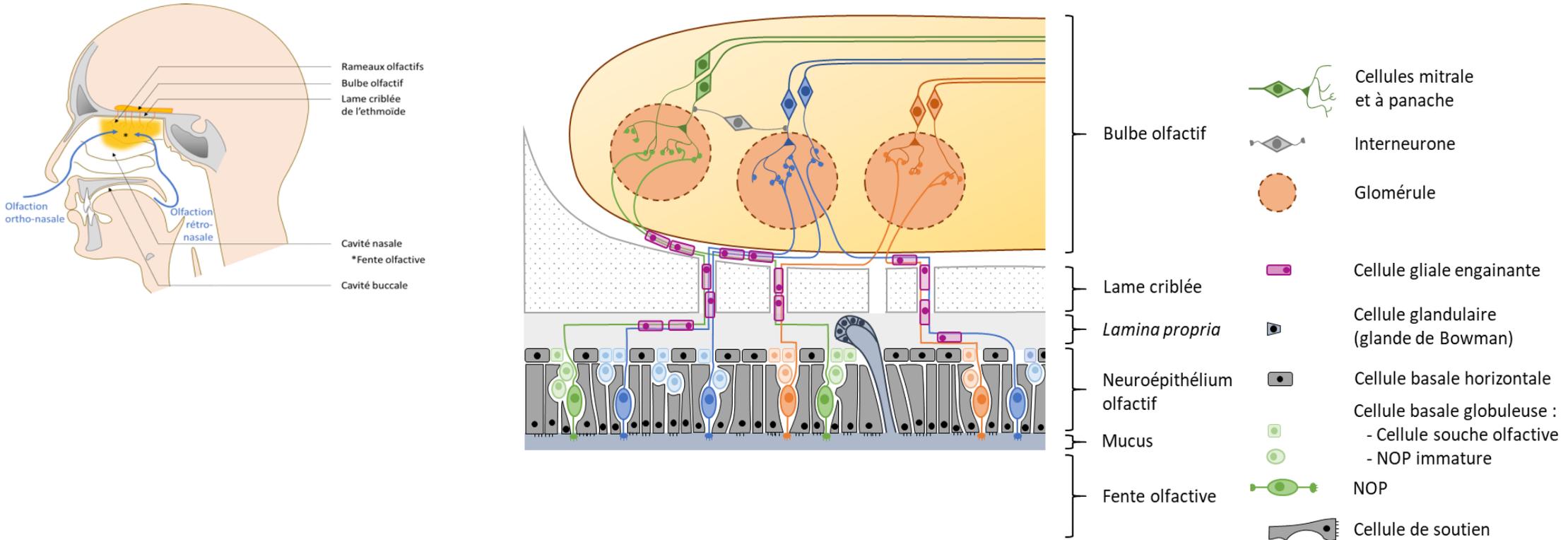
A Coronal view



25 ans, toux 24h, puis anosmie et dysgueusie sévère  
IRM et clinique à 28 jrs évolution favorable

JAMA neurology 2020

# Principaux mécanismes de l'anosmie



- Altérations du neuroépithélium olfactif : invasion cellule de soutien, c basales, pericytes vasculaires
- Neurones olfactifs périphériques (NOP) dépourvus de récepteur AC2 et de protéine TMPRSS2
- Déstructuration du neuroépithélium olfactif, perte protection des c sustentaculaires et perte du renouvellement des NOP
- Dysosmie de transmission : inflammation des fentes olfactives
- Dysosmie neurosensorielle : dysfonctions ou lésions histologiques au niveau du système olfactif périphérique

# Encéphalite post-infectieuse

- Encéphalite auto-immune à NMDA (1) ou post-infectieuses (non ADEM, Ac neg), avec troubles psychotiques (2)
- Plasmaphérèse des encéphalites « auto-immunes » ou encephalopathie organe cytokinique (3) (3 cas d'ADEM)
- 7 cas d'ADEM du staff de Queen Mary Hospital, Londres (4)
- 3 cas sd catastrophique des du sd antiphospholipes, formes sévères, à distance (5)

# Hypercoagulabilité et AVC

- 4 services de réanimation strasbourgeoise (1)
  - 150 COVID-19 avec SDRA versus 145 SDRA non COVID-19
  - Score de propension (19 variables)
  - Complications thrombo-emboliques 7 (4.8%) versus 9 (11.7%)
  - Embolie pulmonaire 3 (2.1%) versus 9 (11.7%)
- 50/57 testés avaient lupus anticoagulant circulant
- 8/29 patients (96.6%) en dialyse avec thrombose des circuits

# Probabilité d'AVC avec COVID-19 versus grippe

- Etude rétrospective 2 CHU NYC (revue des COVID-19 (RT-PCR +) aux urgences ou en hospitalisation)
- Comparaison avec hospitalisation ou urgences pour grippe confirmée 2016-2018
- Critère de jugement : AVC (IRM ou scanner; ICD10)
- Révision des dossiers par deux experts (désaccord troisième neurologue)
- 31 AVC/1885 cas sans AVC (1.6%, IC95% 1,1-2,3)

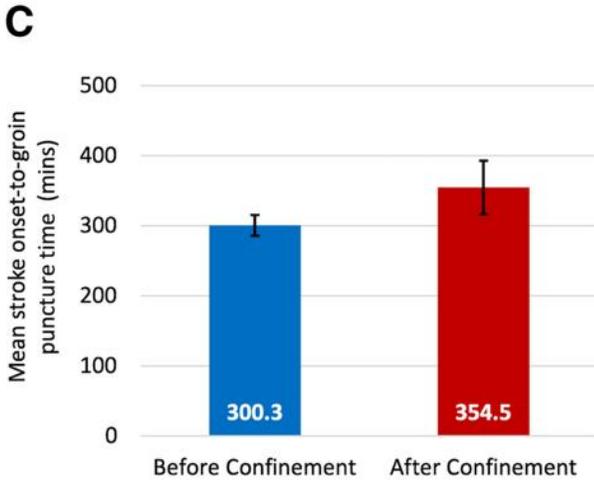
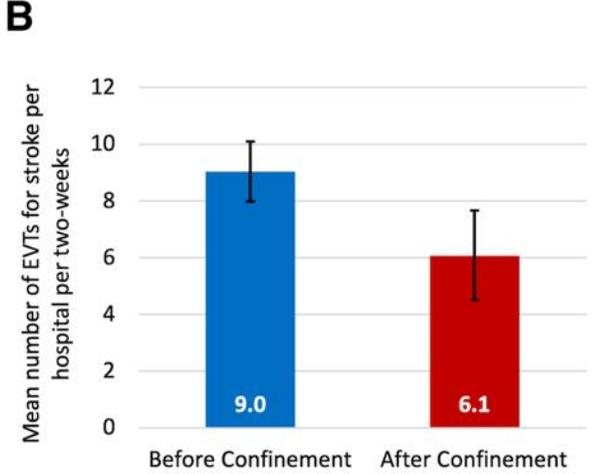
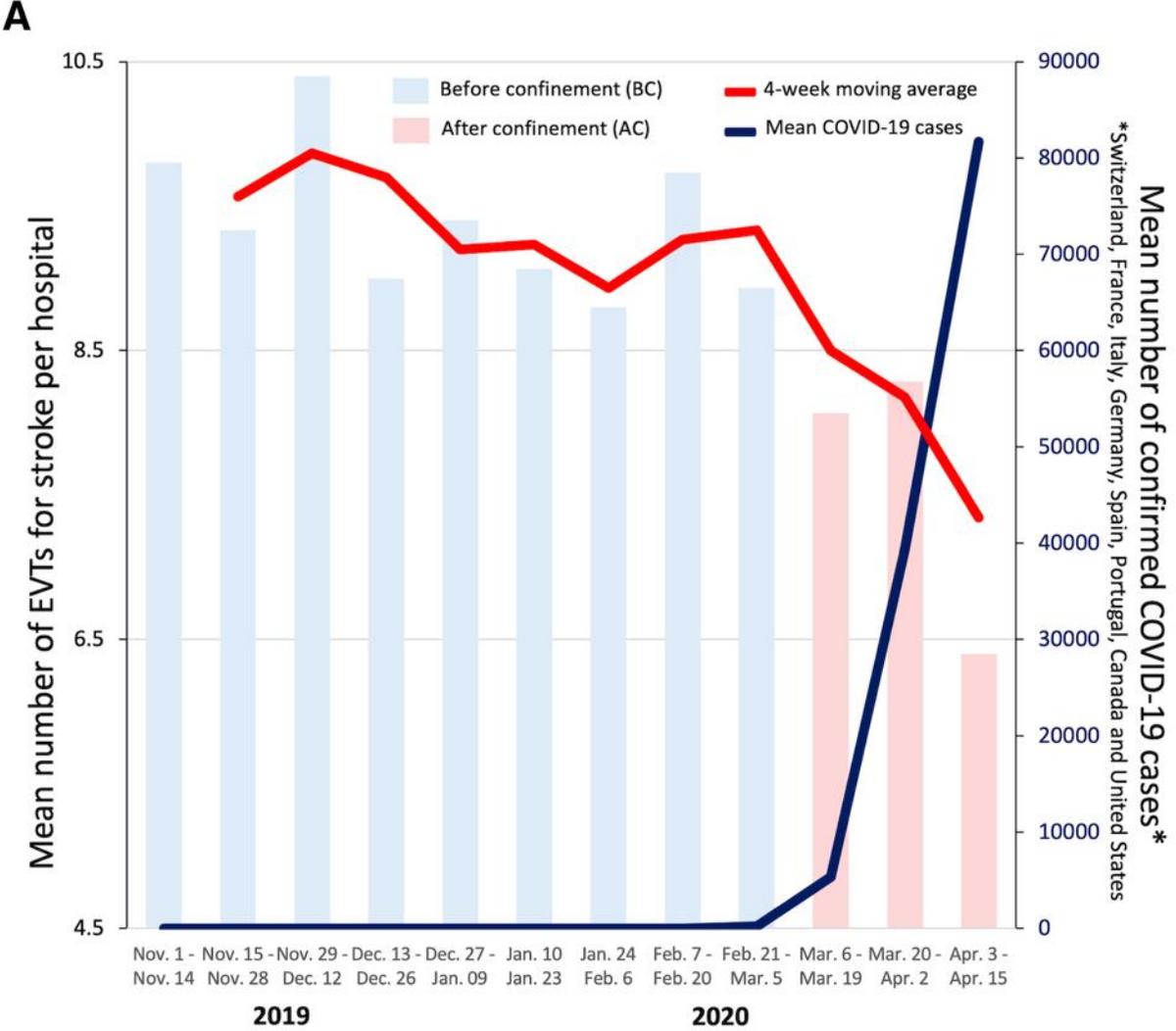
Characteristic <sup>a</sup>	Acute ischemic stroke (n = 31)
Stroke symptoms were presenting complaint	8 (26)
NIH Stroke Scale score, median (IQR)	16 (6-23)
Stroke mechanism <sup>b,c</sup>	
Cardioembolic	13 (42)
Large-artery atherosclerosis	2 (7)
Small vessel disease	0 (0)
Other determined	0 (0)
Cryptogenic	16 (52)
ESUS	5 (16)
Multiple causes	3 (10)
Incomplete evaluation	8 (26)
Multiple cerebrovascular territories involved	17 (55)
Antiplatelet use prior to stroke	7 (23)
Anticoagulant use prior to stroke	4 (13)
Intravenous thrombolysis administered	3 (10)
Mechanical thrombectomy performed	2 (7)
Symptomatic hemorrhagic transformation	2 (7)

# Probabilité d'AVC avec COVID-19 versus grippe

**Table 4. Logistic Regression Models Comparing the Odds of Acute Ischemic Stroke Among Patients With COVID-19 Infection vs Patients With Influenza Infection**

Analysis	Odds ratio (95% CI)
Primary analyses <sup>a</sup>	
Unadjusted	8.1 (2.5-26.6)
Adjusted for age, sex, and race	7.6 (2.3-25.2)
Sensitivity analyses	
Primary model also adjusting for vascular risk factors <sup>b</sup>	6.2 (1.9-20.5)
Primary model also adjusting for vascular risk factors and ICU admission <sup>c</sup>	4.6 (1.4-15.7)
Patients with viral syndrome symptoms <sup>d</sup>	7.0 (2.1-23.4)
Patients with COVID-19 infection presenting from April 4, 2020, to May 2, 2020 <sup>e</sup>	8.3 (2.4-28.5)
Patients admitted to the hospital <sup>f</sup>	5.6 (1.7-18.7)
Patients admitted to the hospital with viral syndrome symptoms <sup>g</sup>	4.0 (1.2-13.7)
Patients treated at the quaternary care center <sup>h</sup>	9.3 (2.8-30.8)

# Acute stroke management during the COVID-19 pandemic



endovascular therapy (EVT)  
 17 stroke centres in countries with confinement (1600 patients)

# Take home messages

- Atteinte du SNC peu fréquentes mais souvent graves
- Le Sars-Co-V2 n'est pas un virus neurotrope, mais l'infection du SNC est possible
- Orage cytokinique dans les encéphalopathies
- Atteintes post-infectieuses centrales ou périphériques
  - Besoins de consolider les stratégies thérapeutiques