

28 avril 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et manifestations neurologiques

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourrait être appelée à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-86536-0 INESSS (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et manifestations neurologiques. Québec, Qc : INESSS; 2020. 21 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et manifestations neurologiques

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés à l'initiative de la direction des services de santé de l'INESSS dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

CONSTATS DE L'INESSS À CE JOUR – 21 avril 2020

Basé uniquement sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction et malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS constate que :

- Les manifestations neurologiques associées à la COVID-19 sont présentes chez 25% des patients tout au plus, et sont généralement bénignes (principalement des céphalées).
- Une altération de la conscience (somnolence, coma) peut aussi être présente à l'admission, et est associée à un mauvais pronostic.
- Les diagnostics neurologiques (Guillain-Barrée, encéphalite, encéphalopathie, méningite) associés à la COVID-19 constituent quelques cas isolés dans la littérature et semblent donc rares.
- Le liquide céphalorachidien des patients avec complications neurologiques graves est presque toujours négatif pour les acides nucléiques du SRAS-CoV2 : il ne semble pas y avoir d'atteintes virales directes du système nerveux.
- Les mécanismes neurotropiques du virus ne sont pas connus, mais pourraient inclure une réponse immunitaire excessive (phénomène de « tempête de cytokines »), une réaction auto-immune (syndrome de Guillain-Barré), ou une atteinte virale indirecte suite à l'atteinte systémique (encéphalopathie, neuropathie de réanimation).
- La vulnérabilité des tissus à forte expression de ACE2 est une hypothèse favorisée par plusieurs auteurs, et pourrait également expliquer l'atteinte de l'épithélium olfactif (anosmie) et les complications cardiovasculaires observées chez certains patients.

- Les manifestations neurologiques observées jusqu'ici représentent la phase aiguë de l'infection : il est possible que d'autres symptômes se développent en phase post-infectieuse sous-aiguë ou chronique, comme c'était le cas avec l'épidémie de SRAS-CoV.
- Malgré un niveau de preuve qui demeure faible, la littérature actuelle suggère la possibilité de présentation atypique de complications neurologiques justifiant une vigilance lors de la prise en charge de la COVID-19.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Il semble que des médecins de plusieurs pays observent qu'un certain nombre de patients atteints de la COVID-19 présentent des symptômes de type neurologique tels que la confusion, le syndrome de Guillain Barré, les convulsions ainsi que des syndromes neurologiques peu spécifiques comme des maux de tête, de la fatigue musculaire, etc. Les manifestations neurologiques semblent assez importantes pour alerter la communauté scientifique sur la nécessité d'être vigilant par rapport à cette présentation clinique, mais également sur la pertinence de comprendre le potentiel neuroinvasif du virus.

La présente revue rapide des connaissances vise donc à répondre à la question de recherche suivante : « Y-a-t-il présence de signes et symptômes neurologiques dans le contexte d'une infection à la COVID-19, et si oui, quelle est la fréquence de ces manifestations et leur impact sur le pronostic des patients ? ».

La revue de littérature vise également à répondre à une question secondaire, soit ; « quel est le potentiel neuroinvasif de la COVID-19 et quels sont les mécanismes neurotropiques putatifs potentiellement en jeu ? » Cette question est adressée en examinant plus particulièrement les données issues du SRAS CoV-1.

MÉTHODOLOGIE

Revue de littérature

Repérage des publications : une première recherche a été effectuée le 15 avril sur le moteur de recherche Google ainsi que sur des sites d'associations de spécialistes en neurologie et des sites d'actualité médicale de neurologie (voir Annexe 1).

Recherche effectuée le 16 avril dans PubMed et Embase par un conseiller en information scientifique (voir stratégie de recherche en Annexe 2)

Sélection des publications : Tous les articles en anglais ou français traitant spécifiquement des manifestations neurologiques potentielles de la COVID-19 ont été retenus : revues, études de cas, études observationnelles et opinions d'experts. Les articles portant sur les effets du virus SRAS-CoV ont également été sélectionnés, incluant les articles de recherche pré-clinique.

Extraction des données et synthèse : Les caractéristiques de principales études observationnelles et études de cas retenues (pays, devis d'étude, population, résultats pertinents et limites rapportées) sont résumées dans les tableaux 1 et 2, respectivement.

Limites et risques de biais : Les biais et limites des études observationnelles ont été évalués informellement, en plus d'extraire ceux qui sont rapportés par les études elles-mêmes.

Validation et assurance qualité

Une validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction des services de santé. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Question d'évaluation principale : les manifestations neurologiques potentielles de la COVID-19

État actuel des connaissances scientifiques

Au total, six études descriptives transversales ont été relevées. Elles concernent des petites populations de patients dans une région restreinte (un ou quelques centres hospitaliers), et s'appuient sur l'examen rétroactif de dossiers médicaux, dont la qualité et l'exhaustivité peuvent être compromises dans les régions où les ressources hospitalières ont été surchargées. Sept études de cas sont également présentées pour fournir des pistes de réponses possibles, mais ne peuvent pas établir de conclusions généralisables.

Une série de 214 patients avait pour objectif de recenser les manifestations neurologiques de la COVID-19 (Mao, Jin et al. 2020). Cette étude observationnelle a trouvé que :

- Des manifestations neurologiques du système nerveux central étaient présentes chez 24.8% des patients (principalement céphalée, étourdissements et altération de la conscience, rarement atteinte cérébrovasculaire aiguë, ataxie et convulsions).
- Des manifestations du système nerveux périphérique (SNP) étaient présentes chez 8.9% des patients (altération du goût, de l'odorat et de la vision, douleur neuropathique).
- Des symptômes musculaires (myalgie et élévation de créatine kinase) ont été relevés chez 10.7% des patients.
- Trois manifestations étaient significativement plus fréquentes chez les patients avec une infection sévère : les AVC ischémiques et l'hémorragie cérébrale (5.7% pour infection sévère, 0.8% pour non sévère), une altération de la conscience

(14.8% pour sévère, 2.4% non sévère) et les atteintes musculaires (19.3% sévère, 4.8% non sévère).

D'autres séries de cas (voir Tableau 1) visant à caractériser les symptômes de la COVID-19 (sans emphase particulière sur le dépistage de signes neurologiques) ont relevé :

- Des symptômes bénins de céphalée et d'étourdissements dans environ 10-15% des patients (Chen, Qi et al. 2020; Huang, Wang et al. 2020) mais pouvant aller jusqu'à 20-25% (Kim, Chin et al. 2020; Xu, Wu et al. 2020).
- Des symptômes de myalgie et de fatigue généralisée sont rapportés par environ 50% des patients (Huang, Wang et al. 2020; Xu, Wu et al. 2020).
- Une seule étude observationnelle relève des altérations de la conscience (sommolence ou coma) et les associe à un pronostic négatif : la conscience altérée à l'admission était présente chez 22% des patients qui sont éventuellement décédés et chez un seul patient (moins de 1%) qui a éventuellement récupéré (Chen, Wu et al. 2020).
- À l'exception de l'anosmie (qui fait l'objet d'[autres travaux de l'INESSS](#) et ne sera pas donc pas abordé ici), aucune de ces séries de cas ne relève de patients avec des symptômes du système nerveux périphérique. Aucune convulsion, ataxie, atteinte cérébrovasculaire aiguë ou autre manifestation neurologique sévère (autre que la conscience altérée) n'est rapportée.

En ce qui concerne les complications neurologiques sévères, sept études de cas ont été relevées (voir tableau 2) : deux portants sur le syndrome de Guillain-Barré, et cinq sur des méningites, encéphalites et encéphalopathies.

- Un cas concerne un patient avec la COVID-19 et le syndrome de Guillain-Barré; cependant, comme aucun test microbiologique n'a été effectué à l'admission du patient et que les symptômes respiratoires ont débuté 7 jours après les symptômes neurologiques, les auteurs concluent qu'il est probable que la COVID-19 ne soit pas la cause du syndrome de Guillain-Barré chez ce patient et que la concomitance des deux maladies soit coïncidente (Zhao, Shen et al. 2020).
- Une autre étude relève cinq cas de syndrome de Guillain-Barré (Diplégie, aréflexie ou faiblesse faciale, ataxie et paresthésie des membres) se manifestant de 5 à 10 jours après les symptômes de la COVID-19 (fièvre et symptômes respiratoires). Le LCR des cinq patients a testé négatif pour le SRAS-CoV2. L'étude électrophysiologique a démontré une démyélinisation chez deux patients, et une variante axonale du syndrome de Guillain-Barré pour les trois autres (Toscano, Palmerini et al. 2020).
- Les cinq autres études de cas concernent la méningite, l'encéphalite et l'encéphalopathie (voir Tableau 2). Parmi ces cinq cas, on en identifie un seul où le liquide céphalorachidien (LCR) a testé positif pour les acides nucléiques du SRAS-CoV-2 (virus causant la COVID-19). Il s'agit d'un patient de 24 ans sans facteur de

risque particulier, qui a testé positif pour la COVID-19 en utilisant le LCR, mais négatif en utilisant un échantillon nasopharyngé (Moriguchi, Harii et al. 2020).

- Dans trois autres cas, le LCR a testé négatif pour le SRAS-CoV-2. Il s'agit d'un patient de 74 ans avec de nombreuses comorbidités ayant reçu un diagnostic d'encéphalopathie, ainsi que deux patients avec une altération de l'état mental et des signes méningés (Ye, Ren et al. 2020; Yin, Feng et al. 2020). Un cas d'encéphalopathie nécrasante hémorragique a été relevé chez une patiente avec un diagnostic de COVID-19, mais le LCR n'a pas été testé (Poyiadji, Shahin et al. 2020).
- Selon la majorité des auteurs de ces études de cas, une réponse inflammatoire anormale au virus (notamment le phénomène de « tempête de cytokines ») fragilisant la barrière hématoencéphalique serait vraisemblablement responsable des complications neurologiques graves concomitantes à la COVID-19, plutôt qu'une invasion virale directe (Filatov, Sharma et al. 2020; Poyiadji, Shahin et al. 2020; Ye, Ren et al. 2020).
- Certains auteurs évoquent une vulnérabilité des tissus à forte expression de ACE2 (Moriguchi, Harii et al. 2020; Yin, Feng et al. 2020), qui était un récepteur fonctionnel pour le virus SRAS-CoV et le serait aussi potentiellement pour le SRAS-CoV-2 (voir section suivante).

Question d'évaluation secondaire : Mécanismes neuroinvasifs : les leçons du SRAS-CoV-1

État actuel des connaissances scientifiques

Le virus de la COVID-19 (SRAS-CoV-2) et le SRAS-CoV-1 étant génétiquement similaires, les données scientifiques provenant des études issues de l'épidémie SRAS-CoV-1 en 2003-2004 peuvent informer sur les mécanismes qui sous-tendent possiblement les manifestations cliniques de la COVID-19.

Dans l'état actuel des connaissances, il existe peu de données probantes sur les manifestations neurologiques du virus. Une revue rapide de la littérature a permis de localiser une étude de laboratoire sur un modèle de souris, des études de cas et des études sur l'enzyme ACE2. En effet, les SRAS ont en commun d'être des virus à ARN qui s'attachent aux cellules humaines par sa protéine de surface S1 à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2 en anglais) et fusionnent à la membrane plasmique pour libérer la capsid dans le cytoplasme (Netland, Meyerholz et al. 2008; Letko, Marzi et al. 2020). Ainsi, dans l'état des connaissances actuel on retient les données suivantes :

- Quelques études de cas ont rapporté des complications neurologiques chez des patients atteints du SRAS-CoV-1. Ainsi, dans une étude de 4 cas, Tsai, Hsieh et al. (2004) ont principalement rapporté des atteintes des fibres nerveuses périphériques (*axonal peripheral neuropathy*) ou de myopathie avec des niveaux

de créatinine kinase élevée chez des patients, et ce, 2 à 3 semaines après l'infection.

- Des études *postmortem* ont mis en évidence la présence du virus dans les tissus du cerveau d'individus infectés par le SRAS-CoV-1. De même, la présence du virus dans le LCR a aussi été démontrée chez des patients sévèrement atteints (Gu, Gong et al. 2005; Baig 2020).
- Netland, Meyerholz et al. (2008) ont démontré, dans une étude utilisant des souris transgéniques, comment le SRAS-CoV-1 pouvait causer la mort neuronale chez les souris en envahissant le cerveau par voie intranasale. Même si les mécanismes précis expliquant comment le virus pénètre le système nerveux central restent à définir, les résultats sur les souris fournissent un aperçu important de qui pourrait être l'action du virus chez l'humain. Le potentiel neuro-invasif du COVID-19 reste à démontrer scientifiquement chez l'humain et des études sur la présence de l'ACE2 dans les tissus neurologiques pourraient servir à mieux comprendre sa possible contribution aux lésions des tissus neurologiques, à la morbidité et la mortalité (Baig 2020).

RÉFÉRENCES

- Baig, A. M. (2020). "Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2." CNS Neurosci Ther.
- Chen, J., T. Qi, et al. (2020). "Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China." J Infect.
- Chen, T., D. Wu, et al. (2020). "Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study." Bmj **368**: m1091.
- Filatov, A., P. Sharma, et al. (2020). "Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy." Cureus **12(3)**: e7352.
- Gu, J., E. Gong, et al. (2005). "Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS." J Exp Med **202(3)**: 415-424.
- Huang, C., Y. Wang, et al. (2020). "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." Lancet **395(10223)**: 497-506.
- Kim, E. S., B. S. Chin, et al. (2020). "Clinical Course and Outcomes of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: a Preliminary Report of the First 28 Patients from the Korean Cohort Study on COVID-19." J Korean Med Sci **35(13)**: e142.
- Letko, M., A. Marzi, et al. (2020). "Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses." Nat Microbiol **5(4)**: 562-569.
- Mao, L., H. Jin, et al. (2020). "Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China." JAMA Neurol.
- Moriguchi, T., N. Harii, et al. (2020). "A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2." Int J Infect Dis.
- Netland, J., D. K. Meyerholz, et al. (2008). "Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2." J Virol **82(15)**: 7264-7275.
- Poyiadji, N., G. Shahin, et al. (2020). "COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features." Radiology: 201187.
- Toscano, G., F. Palmerini, et al. (2020). "Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2." N Engl J Med.
- Tsai, L. K., S. T. Hsieh, et al. (2004). "Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome." Arch Neurol **61(11)**: 1669-1673.
- Xu, X. W., X. X. Wu, et al. (2020). "Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series." Bmj **368**: m606.

Ye, M., Y. Ren, et al. (2020). "Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19." Brain Behav Immun.

Yin, R., W. Feng, et al. (2020). "Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019." J Med Virol.

Zhao, H., D. Shen, et al. (2020). "Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?" Lancet Neurol.

Tableau 1. Caractéristiques des études descriptives transversales incluses

Auteurs (date)	Pays	Devis d'études	Population	Résultats d'intérêts	Limites
Mao L. et al., 2020	Chine (Wuhan)	Série de cas rétrospective	Cohorte de 214 patients dans 3 centres	<ul style="list-style-type: none"> Des manifestations neurologiques du SNC étaient présentes chez 24.8% des patients : principalement la céphalée, les étourdissements et une altération de la conscience, mais aussi une atteinte cérébrovasculaire aiguë, de l'ataxie et des convulsions dans quelques cas. Des manifestations du SNP étaient présentes chez 8.9% des patients, incluant l'altération du goût, de l'odorat et de la vision, ainsi qu'une douleur neuropathique. De la douleur musculosquelettique était présente chez 10.7% des patients. 	<ul style="list-style-type: none"> Les manifestations neurologiques subtiles ne sont pas toujours relevées dans les dossiers médicaux électroniques L'impact des manifestations neurologique dans la progression ne peut pas être adéquatement mesurée comme plusieurs patients étaient encore hospitalisés au moment de la publication. Seuls les symptômes subjectives ont été considérés, puisque les tests d'imagerie ou d'électrophysiologie n'ont pas été effectué sur la majorité des patients.
Chen T. et al., 2020	Chine (Wuhan)	Série de cas rétrospective	Cohorte de 799 patients dans un centre, dont 113 sont décédés et 161 ont récupéré	<ul style="list-style-type: none"> La céphalée était présente chez 10% des patients qui ont éventuellement décédés et 12% des patients qui ont récupéré. Les étourdissements étaient présents chez 9% des patients qui sont décédés et 7% des patients qui ont récupéré. Une altération de la conscience était présente à l'admission chez 22% des patients qui sont décédés et 1% des patients qui ont récupéré 	<ul style="list-style-type: none"> Les deux groupes diffèrent significativement sur plusieurs caractéristiques, incluant les comobordités Plusieurs patients décédés avaient des troubles de la conscience (somnolence, coma), ce qui complique la description des symptômes
Chen J. et al., 2020	Chine (Shanghai)	Série de cas rétrospective	Cohorte de 249 patients dans un centre	<ul style="list-style-type: none"> Les étourdissements et la céphalée étaient présent chez 11.2% des patients 	<ul style="list-style-type: none"> Une certaine proportion des patients étaient toujours hospitalisés au moment de la publication, donc les caractéristiques ont pu changer Possibilité de faux positifs avec le test diagnostic utilisé

Huang C. et al., 2020	Chine (Wuhan)	Série de cas rétrospective	Cohorte de 41 patients dans un centre, dont 13 ont été admis aux soins intensifs	<ul style="list-style-type: none"> • La céphalée n'était présente chez aucun patient admis aux soins intensifs, et 12% des autres patients. • La myalgie et la fatigue étaient présentes chez 54% des patients admis aux soins intensifs et 39% des autres patients. 	<ul style="list-style-type: none"> • Petit échantillon • Diagnostic incertain dans certains cas, pas de détection sérologique
Kim ES. et al., 2020	Corée du Sud	Série de cas rétrospective	Cohorte des 28 premiers patients avec un diagnostic confirmé en Corée du Sud	<ul style="list-style-type: none"> • La céphalée était présente chez 25% des patients, la fatigue chez 10.7% et la myalgie chez 25% 	<ul style="list-style-type: none"> • Petit échantillon • Relativement peu de patients gériatriques ou avec des comorbidités
Xu XW. et al., 2020	Chine (Zhejiang)	Série de cas rétrospective	Cohorte de 62 patients dans 7 centres	<ul style="list-style-type: none"> • La myalgie ou la fatigue étaient présentes chez 45% des patients dans les 10 premiers jours après la présentation des symptômes et 58% des patients après les 10 premiers jours. • La céphalée était présente chez 21% des patients dans les 10 premiers jours et 45% des patients après les 10 premiers jours. 	<ul style="list-style-type: none"> • Une certaine proportion des patients étaient toujours hospitalisés au moment de la publication, donc les caractéristiques ont pu changer
Gu et al : 2005	Chine, États-Unis et Australie	Série de cas	18 cas posmortem Cohorte de 100 patients admis à l'hôpital de Pékin	<ul style="list-style-type: none"> • 8 patients posmortem étaient atteints de SRAS • et les patients SRAS vivants ont démontré des changements pathologiques au niveau de la gorge et des organes lymphoïdes qui différaient seulement en fonction de la sévérité de l'atteinte virale. • Pour les patients SRAS, la sévérité des atteintes au niveau immunitaire et la présence de fibroses pulmonaires variaient en fonction de la durée de la maladie • il n'y avait pas de dommage immunitaire pour les patients non-SRAS. • Les auteurs concluent que le SRAS n'affecte pas seulement le système respiratoire. 	<ul style="list-style-type: none"> • petit nombre de cas
Netland, et al : 2008	États-Unis	Étude expérimentale non clinique	Souris génétiquement modifiée pour l'enzyme ACE2	<ul style="list-style-type: none"> • les résultats ont démontré que le virus a infecté par voie intranasale le cerveau des souris haCE2 et que l'infection a résulté par 	<ul style="list-style-type: none"> • Le modèle avec les souris ne réplique pas tous les aspects de l'infection au SARS-Cov chez les humains.

				<p>un envahissement rapide des autres parties du cerveau.</p> <ul style="list-style-type: none">• De faibles doses de virus ont été mortelles chez les souris haCE2. la mort des souris a résulté de la dysfonction ou de la mort des neurones, spécifiquement celles localisées dans le centre cardiorespiratoire de la moelle.• Les neurones semblent plus susceptibles au virus que les cellules.	<ul style="list-style-type: none">• Il n'y avait pas de groupe contrôle.
--	--	--	--	---	--

Tableau 2. Caractéristiques des études de cas incluses

Auteurs (date)	Pays	Description du (des) cas et résultats d'intérêts	Conclusions des auteurs
Filatov A. et al., 2020	États-Unis (Floride)	Patient de 74 ans, historique médical de fibrillation auriculaire, d'accident ischémique cardio-embolique, de maladie de Parkinson, de bronchopneumopathie chronique obstructive et de cellulite. Présentation initiale de toux et de fièvre, admis plus tard à l'urgence après aggravement des symptômes incluant céphalée, état mental altéré, fièvre et toux. Examen neurologique conclue que le patient est encéphalopathique, non-verbal, et ne répond à aucune instruction. L'EEG montre un ralentissement bilatéral et focal dans la région temporale gauche. Le patient a ensuite été testé pour le COVID-19, avec un résultat positif. Le patient a ensuite tombé en insuffisance respiratoire, ce qui a requis l'intubation et le transfert aux soins intensifs.	<ul style="list-style-type: none"> Le virus causant la COVID-19 ne semble pas traverser la barrière hématoencéphalique (le LCR du patient était normal) et donc ne cause pas de méningite ou d'encéphalite. La présentation neurologique d'encéphalopathie peut être une indication de COVID-19 et devrait être considérée par les médecins de première ligne.
Moriguchi T. et al., 2020	Japon	Patient de 24 ans. Présentation initiale de céphalée, fièvre et fatigue généralisée; a été transporté à l'urgence après être trouvé inconscient 9 jours après la présentation initiale des symptômes; rigidité nucale et convulsions observées dans l'ambulance. Le test pour COVID-19 était négatif avec échantillon nasopharyngé mais positif dans le LCR. Les résultats de la TDM thoracique étaient consistents avec la COVID-19, et l'IRM cérébrale était indicatrice de méningite.	<ul style="list-style-type: none"> L'inflammation était présente au niveau des hippocampes, une région où les autopsies des cas de SRAS avaient démontré un taux élevé de virus; il est possible que les deux virus (SRAS-CoV et SARS-CoV2) utilisent le même récepteur fonctionnel (ACE2). Il est important de considérer le diagnostic de COVID-19 chez des patients avec symptômes d'encéphalite, particulièrement des patients inconscients.
Poyiadji N. et al., 2020	États-Unis (Michigan)	Patiente en fin cinquantaine. Présentation initiale de toux, fièvre et altération de l'état mental. Échantillon nasopharyngé positif pour la COVID-19; le LCR n'a pas été testé. La TDM et l'IRM du cerveau montrent une lésion compatible avec une encéphalopathie nécrosante hémorragique.	<ul style="list-style-type: none"> Ce cas démontre une complication rare d'infection virale reliée au phénomène de « tempête de cytokines » intracrânienne, qui compromet la barrière hématoencéphalique, mais sans atteinte virale directe au cerveau ni démyélinisation parainfectieuse.
Ye M. et al., 2020	Chine (Wuhan)	Patient avec fièvre, souffle court et myalgie. Confusion soudaine 10 jours après l'apparition initiale des symptômes. Testé positif pour la COVID-19 mais pas dans le LCR; l'examen physique révèle des signes méningés (rigidité nucale, signes de Kernig et de Brudzinski).	<ul style="list-style-type: none"> L'hypothèse est que l'inflammation et l'œdème causé par la réponse immunitaire est responsable des altérations de la conscience.
Yin R. & Lv T., 2020	Chine (Wuhan)	Patient de 64 ans. Présentation initiale de fièvre, myalgie et toux légère. Admis après avoir été trouvé léthargique et non-responsif 13 jours après la présentation initiale des symptômes et testé positif pour la COVID-19, mais négatif dans le LCR. L'examen neurologique constate une conscience léthargique ou	<ul style="list-style-type: none"> ACE2 ayant été identifié comme récepteur fonctionnel du virus SRAS-CoV, il est proposé que le système nerveux central puisse être également affecté par le SRAS-CoV-2 par cette

		irritée et plusieurs signes neurologiques (Clonus positif à la cheville, signes de Babinski et de Chaddock, altération de la parole). Aucun diagnostic précis n'est mentionné.	voie après une altération de la barrière hématoencéphalique, notamment via les méninges riches en vaisseaux sanguins.
Tsai et al : 2004	Taiwan	<p>4 patients atteints du SRAS et avec problème neuromusculaire concomitant.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients ont développé des problèmes neuromusculaires 3 semaines après avoir été infectés du SRAS • 2 patientes présentaient des problèmes moteurs des nerfs périphériques ;1 patient a développé une myopathie et 1 patient une myopathie et une neuropathie. • Les 2 patients avec myopathie présentaient des niveaux de créatine kinase élevée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les études supplémentaires sont nécessaires pour établir une relation entre le SRAS et les problèmes neuromusculaires.

Tableau 3. Caractéristiques d'une étude expérimentale incluse

Auteurs (date)	Pays	Devis d'études	Population	Résultats d'intérêts	Limites
Netland, et al : 2008	États-Unis	Étude expérimentale non clinique	Souris génétiquement modifiée pour l'enzyme ACE2	<ul style="list-style-type: none"> • les résultats ont démontré que le virus a infecté par voie intranasale le cerveau des souris haCE2 et que l'infection a résulté par un envahissement rapide des autres parties du cerveau. • De faibles doses de virus ont été mortelles chez les souris haCE2. la mort des souris a résulté de la dysfonction ou de la mort des neurones, spécifiquement celles localisées dans le centre cardiorespiratoire de la moelle. • Les neurones semblent plus susceptibles au virus que les cellules. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le modèle avec les souris ne réplique pas tous les aspects de l'infection au SARS-Cov chez les humains. • Il n'y avait pas de groupe contrôle.

Annexe 1 : Liste des sites consultés

Association de spécialistes (Sites consultés le 15 avril 2020)

American Academy of Neurology : <https://www.aan.com/tools-and-resources/covid-19-neurology-resource-center/>

Association of British Neurologists : https://www.theabn.org/page/covid19_response

Australian and New Zealand Association of Neurologists : <https://www.anzan.org.au>

European Academy of Neurology :
https://www.eanpages.org/category/general_interest/covid-19/

Fédération des Science Neurologiques du Canada : <https://www.cnsfederation.org/>

Société Française de Neurologie : <https://www.sf-neuro.org/actions/recommandations-neuro-covid-19-sfn>

Actualité Médicale (Sites consultés le 15 avril 2020)

Medscape Neurology : <https://www.medscape.com/neurology>

Neurology Advisor : <https://www.neurologyadvisor.com/>

Neurology Times : <https://www.neurologytimes.com/>

Annexe 2 : Stratégies de recherches

PubMed Date du repérage : 16 avril 2020 Limites : français, anglais		
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept]	1000
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars 1[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR virus*[tiab]))	7105
#3	((coronavirus*[ot] OR corona virus*[ot] OR pneumonia[ot] OR cov[ot] OR ncov[ot]) AND wuhan[ot]) OR ((coronavirus*[ot] OR corona virus*[ot]) AND 2019[ot]) OR 2019 ncov[ot] OR 2019-ncov[ot] OR 2019ncov[ot] OR china coronavirus[ot] OR china corona virus[ot] OR covid 19[ot] OR covid-19[ot] OR covid19[ot] OR ncov 2019[ot] OR new corona virus*[ot] OR new coronavirus*[ot] OR novel corona virus*[ot] OR novel coronavirus*[ot] OR sars corona virus 2[ot] OR sars coronavirus 2[ot] OR sars cov 2[ot] OR sars-cov-2[ot] OR sars 1[ot] OR sars2[ot] OR (severe acute respiratory[ot] AND syndrome[ot] AND (coronavirus 2[ot] OR corona virus 2[ot] OR cov2[ot])) OR syndrome cov 2[ot] OR (wuhan*[ot] AND (coronavirus*[ot] OR virus*[ot]))	2005
#4	#1 OR #2 OR #3	7217
#5	Coronavirus Infections[majr] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[majr]	8985
#6	coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR cov[ti] OR covs[ti] OR sars-cov[ti] OR sars[ti] OR severe acute respiratory syndrome[ti] OR SRAS-CoV[tiab] OR SRAS1[tiab]	12 396
#7	coronavirus*[ot] OR corona virus*[ot] OR cov[ot] OR covs[ot] OR sars-cov[ot] OR sars[ot] OR severe acute respiratory syndrome[ot] OR SRAS-CoV[ot] OR SRAS1[ot]	3214
#8	#5 OR #6 OR #7	16 487
#9	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus[majr]	823
#10	mers[ti] OR ((middle east[ti] OR middle eastern[ti]) AND respiratory syndrome[ti])	1785
#11	mers[ot] OR ((middle east[ot] OR middle eastern[ot]) AND respiratory syndrome[ot])	1045
#12	#9 OR #10 OR #11	2038
#13	#8 OR #12	16 781
#14	nervous disease*[tiab] OR nervous disorder*[tiab] OR nervous system disease*[tiab] OR nervous system disorder*[tiab] OR neural disease*[tiab] OR neurogenic disease*[tiab] OR neurologic complaint*[tiab] OR neurologic disorder*[tiab] OR neurologic disturbance*[tiab] OR neurologic dysfunction*[tiab] OR neurologic manifestation*[tiab] OR neurologic sign*[tiab] OR neurologic symptom*[tiab] OR neurologic syndrome[tiab] OR neurological complaint*[tiab] OR neurological deficiency*[tiab] OR neurological disease*[tiab] OR neurological disorder*[tiab] OR neurological disturbance*[tiab] OR neurological sign*[tiab] OR neurological symptom*[tiab] OR neurological syndrome[tiab]	97 684
#15	nervous disease*[ot] OR nervous disorder*[ot] OR nervous system disease*[ot] OR nervous system disorder*[ot] OR neural disease*[ot] OR neurogenic disease*[ot] OR neurologic complaint*[ot] OR neurologic disorder*[ot] OR neurologic disturbance*[ot] OR neurologic dysfunction*[ot] OR neurologic manifestation*[ot] OR neurologic sign*[ot] OR neurologic symptom*[ot] OR neurologic syndrome[ot] OR neurological complaint*[ot] OR neurological deficiency*[ot] OR neurological disease*[ot] OR	8242

	neurological disorder*[ot] OR neurological disturbance*[ot] OR neurological sign*[ot] OR neurological symptom*[ot] OR neurological syndrome[ot]	
#16	(brain*[tiab] OR cerebrospinal fluid[tiab]) AND infect*[tiab]	53 325
#17	(brain*[ot] OR cerebrospinal fluid[ot]) AND infect*[ot]	866
#18	(confusion*[tiab] OR confusion*[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	5742
#19	(ataxi*[tiab] OR coordination impairment[tiab] OR dyscoordination[tiab] OR dyssynergia[tiab] OR incoordination[tiab] OR lack of coordination[tiab] OR ataxi*[ot] OR coordination impairment[ot] OR dyscoordination[ot] OR dyssynergia[ot] OR incoordination[ot] OR lack of coordination[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	9209
#20	(consciousness[tiab] OR low response rate[tiab] OR semi consciousness[tiab] OR semiconsciousness[tiab] OR unconscious patient[tiab] OR unconscious state[tiab] OR unconsciousness[tiab] OR consciousness[ot] OR low response rate[ot] OR semi consciousness[ot] OR semiconsciousness[ot] OR unconscious patient[ot] OR unconscious state[ot] OR unconsciousness[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	7830
#21	(coma*[tiab] OR pseudocoma*[tiab] OR coma*[ot] OR pseudocoma*[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	4788
#22	(meningeal inflammation[tiab] OR meningitis[tiab] OR pachymeningitis[tiab] OR meningeal inflammation[ot] OR meningitis[ot] OR pachymeningitis[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	7587
#23	(brain inflammation[tiab] OR cerebretis[tiab] OR encephalitis[tiab] OR enkephalitis[tiab] OR rasmussen syndrome[tiab] OR "rasmussen's syndrome"[tiab] OR brain inflammation[ot] OR cerebretis[ot] OR encephalitis[ot] OR enkephalitis[ot] OR rasmussen syndrome[ot] OR "rasmussen's syndrome"[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	6506
#24	(brain disease*[tiab] OR brain disorder*[tiab] OR central nervous system intracranial disease*[tiab] OR central nervous system intracranial disorder*[tiab] OR cephalopathy[tiab] OR encephalon disease*[tiab] OR encephalon disorder*[tiab] OR encephalopathia[tiab] OR encephalopathy[tiab] OR intracranial CNS disease*[tiab] OR intracranial CNS disorder*[tiab] OR intracranial central nervous system disease*[tiab] OR intracranial central nervous system disorder*[tiab] OR panencephalopathy[tiab] OR brain disease*[ot] OR brain disorder*[ot] OR central nervous system intracranial disease*[ot] OR central nervous system intracranial disorder*[ot] OR cephalopathy[ot] OR encephalon disease*[ot] OR encephalon disorder*[ot] OR encephalopathia[ot] OR encephalopathy[ot] OR intracranial CNS disease*[ot] OR intracranial CNS disorder*[ot] OR intracranial central nervous system disease*[ot] OR intracranial central nervous system disorder*[ot] OR panencephalopathy[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	77 432
#25	(encephalomyelitis[tiab] OR myeloencephalitic syndrome[tiab] OR myeloencephalitis[tiab] OR encephalomyelitis[ot] OR myeloencephalitic syndrome[ot] OR myeloencephalitis[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	160 316
#26	(brain bleeding[tiab] OR brain haemorrhage*[tiab] OR brain hemorrhage*[tiab] OR brain microhaemorrhage*[tiab] OR brain microhemorrhage*[tiab] OR cerebral haemorrhage*[tiab] OR cerebral hemorrhage*[tiab] OR cerebral microbleed[tiab] OR cerebral parenchymal hemorrhage*[tiab] OR corpus callosum bleeding[tiab] OR corpus callosum haemorrhage*[tiab] OR corpus callosum hemorrhage*[tiab] OR encephalorrhagia[tiab] OR haemorrhagic apoplexy[tiab] OR haemorrhagic stroke[tiab] OR hematencephalon[tiab] OR hemorrhagic apoplexy[tiab] OR hemorrhagic stroke[tiab] OR intracerebral bleeding[tiab] OR intracerebral haemorrhage*[tiab] OR intracerebral hemorrhage*[tiab] OR intracortical haemorrhage*[tiab] OR intracortical hemorrhage*[tiab] OR intracranial bleeding[tiab] OR intracranial haemorrhage*[tiab] OR intracranial hemorrhage*[tiab] OR intraventricular haemorrhage*[tiab] OR intraventricular hemorrhage*[tiab] OR periventricular haemorrhage*[tiab] OR periventricular hemorrhage[tiab] OR posterior fossa haemorrhage*[tiab] OR posterior fossa hemorrhage*[tiab] OR brain	7358

	bleeding[ot] OR brain haemorrhage*[ot] OR brain hemorrhage*[ot] OR brain microhaemorrhage*[ot] OR brain microhemorrhage*[ot] OR cerebral haemorrhage*[ot] OR cerebral hemorrhage*[ot] OR cerebral microbleed[ot] OR cerebral parenchymal hemorrhage*[ot] OR corpus callosum bleeding[ot] OR corpus callosum haemorrhage*[ot] OR corpus callosum hemorrhage*[ot] OR encephalorrhagia[ot] OR haemorrhagic apoplexy[ot] OR haemorrhagic stroke[ot] OR hematencephalon[ot] OR hemorrhagic apoplexy[ot] OR hemorrhagic stroke[ot] OR intracerebral bleeding[ot] OR intracerebral haemorrhage*[ot] OR intracerebral hemorrhage*[ot] OR intracortical haemorrhage*[ot] OR intracortical hemorrhage*[ot] OR intracranial bleeding[ot] OR intracranial haemorrhage*[ot] OR intracranial hemorrhage*[ot] OR intraventricular haemorrhage*[ot] OR intraventricular hemorrhage*[ot] OR periventricular haemorrhage*[ot] OR periventricular hemorrhage*[ot] OR posterior fossa haemorrhage*[ot] OR posterior fossa hemorrhage*[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	
#27	(arachnoidal bleeding[tiab] OR arachnoidal haemorrhage*[tiab] OR arachnoidal hemorrhage*[tiab] OR brain arachnoid haemorrhage*[tiab] OR brain arachnoid hemorrhage*[tiab] OR subarachnoid bleeding[tiab] OR subarachnoid blood[tiab] OR subarachnoid haematoma[tiab] OR subarachnoid haemorrhage*[tiab] OR subarachnoid hemorrhage*[tiab] OR subarachnoid hematoma[tiab] OR subarachnoid hemorrhagia[tiab] OR subarachnoidal bleeding[tiab] OR subarachnoidal haemorrhage*[tiab] OR subarachnoidal hemorrhage*[tiab] OR arachnoidal bleeding[ot] OR arachnoidal haemorrhage*[ot] OR arachnoidal hemorrhage*[ot] OR brain arachnoid haemorrhage*[ot] OR brain arachnoid hemorrhage*[ot] OR subarachnoid bleeding[ot] OR subarachnoid blood[ot] OR subarachnoid haematoma[ot] OR subarachnoid haemorrhage*[ot] OR subarachnoid hemorrhage*[ot] OR subarachnoid hematoma[ot] OR subarachnoid hemorrhagia[ot] OR subarachnoidal bleeding[ot] OR subarachnoidal haemorrhage*[ot] OR subarachnoidal hemorrhage*[ot]) AND (manifestation*[tiab] OR symptom*[tiab] OR manifestation*[ot] OR symptom*[ot])	3528
#28	neuralgia[tiab] OR neuralgia[ot]	11
#29	hyper myalgia[tiab] OR hypermyalgia[tiab] OR hyper myalgia[ot] OR hypermyalgia[ot]	12
#30	altered vision[tiab] OR altered vision[ot]	56
#31	muskolo skeletal pain[tiab] OR muskuloskeletal pain[tiab] OR muskolo skeletal pain[ot] OR muskuloskeletal pain[ot]	1
#32	elevated creatine kinase[tiab] OR hyperCKemia[tiab] OR elevated creatine kinase[ot] OR hyperCKemia[ot]	857
#33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	381 067
#34	#4 AND #33	377
#35	#4 AND #33 Filters: english	337
#36	#4 AND #33 Filters: english, french	341 COVID-19
#37	#13 AND #33	1109
#38	#13 AND #33 Filters: Review	152
#39	review*[tiab] OR review*[ot]	2 027 959
#40	#37 AND #39	163
#41	#38 OR #40	240
#42	Cohort Studies[mh]	1 979 921
#43	cohort analysis[tiab] OR cohort stud*[tiab] OR concurrent stud*[tiab] OR incidence stud*[tiab]	210 172
#44	#42 OR #43	2 046 657
#45	#37 AND #44	145
#46	Censuses[mh]	3399
#47	census*[tiab] OR microsensus*[tiab] OR population research[tiab] OR population stud*[tiab] OR census*[ot] OR microsensus*[ot] OR population research[ot] OR population stud*[ot]	41 175
#48	#46 OR #47	41 768

#49	#37 AND #48	2
#50	#41 OR #45 OR #49	363
#51	#41 OR #45 OR #49 Filters: english	321
#52	#41 OR #45 OR #49 Filters: english, french	325
#53	#13 AND #33 Filters: Case Reports	101
#54	case histor*[tiab] OR case stud*[tiab] OR case histor*[ot] OR case stud*[ot]	106 619
#55	#37 AND #54	3
#56	#53 OR #55	103
#57	#52 NOT #56	305 MERS

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

