

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

Elodie Meppiel, Nathan Peiffer-Smadja, Alexandra Maury, Imen Bekri, Cécile Delorme, Virginie Desestret Lucas Gorza, Geoffroy Hautecloque-Raysz, Sophie Landre, Annie Lannuzel, Solène Moulin Peggy Perrin, Paul Petitgas, François Sellal, Adrien Wang, Pierre Tattevin, Thomas de Broucker,
au nom de tous les contributeurs du Registre NeuroCOVID

Aucun lien d'intérêt

en relation avec cette présentation



Observatoire national des manifestations neurologiques associées au COVID-19



Mis en place en mars 2020 : contexte épidémique émergent brutal et massif en France
Peu de données sur la neuropathogénicité éventuelle du SARS-CoV-2



Objectif: établir l'inventaire des manifestations neurologiques survenant en relation temporelle étroite avec l'infection par SARS-CoV-2

Étude observationnelle, multicentrique, rétrospective [mars-avril] 2020

Registre déclaratif, non exhaustif



21^{es} JN1, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020



n° 2217844

FICHE PATIENT COVID NEUROLOGIQUE

à renvoyer par fax au 0142356226 ou par mail thomas.debroucker@ch-stdenis.fr

MEDECIN : _____ DATE recueil données : ___/___/___
NOM _____ PRENOM _____ TELEPHONE _____
ADRESSE PROFESSIONNELLE _____
MAIL _____
PATIENT[E] : Sexe : F / M
NOM (3 premières lettres) : _____ PRENOM (3 premières lettres) : _____ DON : ___/___

Êtes-vous d'accord pour être recontacté dans le cadre de cette étude ? OUI / NON

Merci de votre collaboration et de renvoyer cette fiche par fax au 01 42 35 62 97 ou par mail à thomas.debroucker@ch-stdenis.fr

Enquête « atteintes du système nerveux au cours de l'infection par COVID-19 » mars-avril 2020

Observatoire Neuro-COVID

Fiche de recueil



21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

INFECTION COVID-19

DATE DES PREMIERS SYMPTOMES : ___/___/___ Diagnostic confirmé par : scanner thoracique / PCR/ sérologie

FORME CLINIQUE (au nadir de la maladie) : ambulatoire / modérée / sévère / réanimatoire / mortelle

EVOLUTION du COVID (au moment remplissage fiche) : retour à domicile / hospit médecine / réa / décès

ANTECEDENTS NEUROLOGIQUES :

DELAI D'APPARITION DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES (en jours à compter des premiers symptômes cliniques, à inscrire en négatif en cas de précession) : _____

FORME CLINIQUE NEUROLOGIQUE :

céphalées / confusion mentale / crises épileptiques / symptômes focaux / méningite / encéphalite / atteinte du système nerveux périphérique / nerfs crâniens

texte libre : _____

RESULTAT IMAGERIE (scanner / IRM) : _____

LCR : cellules/mm³ : % lymphocytes : glucose (mmol/l) : [glycémie :] lactate :

protéines (g/l) : INDEX IgG ou BOC : PCR COVID-19 :

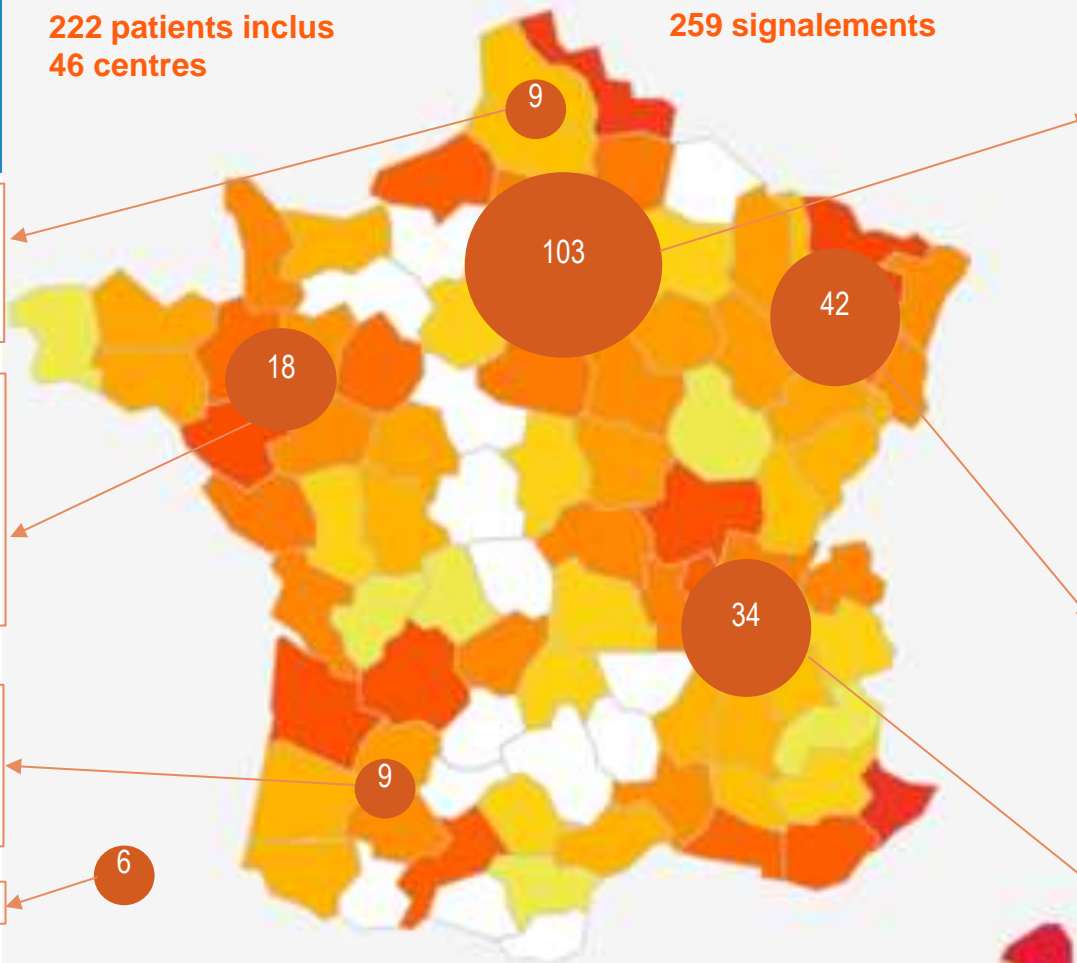
RESULTAT EEG : _____

EVOLUTION SIGNES NEUROLOGIQUES : régression (durée : jours) / persistance / aggravation

COMMENTAIRES LIBRES :

222 patients inclus
46 centres

259 signalements



Hauts de France Normandie
CH Beauvais
CH Calais
CHRU Lille
GHICL Lille
CH Saint-Lo

**Bretagne Pays de la Loire
Centre Val de Loire**
CHU Rennes
CHU Angers
CHR Orléans
CHU Tours
CH Poitiers
CH Vannes
CH Château Gontier
CH Saint Briec

**Occitanie Nouvelle
Aquitaine**
CH Ales
CH Béziers
CH Perpignan
Clinique d'Ares

CHU Pointe à Pitre

Ile de France
Centre hospitalier de Saint-Denis
Hôpital Foch, Suresnes
Hôpital André Mignot, Versailles
CHI André-Grégoire
AP-HP (Bichat, Pitié-Salpêtrière, Saint-Antoine,
Lariboisière, Robert-Debré, Cochin, Antoine-
Beclère, Necker)
CHI Poissy Saint Germain
Hôpital Romain Rolland, Saint Denis
Hôpital Privé Nord Parisien

Grand Est Bourgogne Franche Comté
CHU Strasbourg
CH Colmar
CH Mulhouse
CH Rouffach
CHU Dijon
CHU Reims

Auvergne Rhône Alpes PACA
CHU Lyon
CH Chambéry
CH Bourg en Bresse
CHU Saint-Etienne
CH Valence
Marseille

Caractéristiques générales

| | |
|--|------------|
| Age, median (IQR), year | 65 (53-72) |
| Male, n (%) | 136 (61.3) |
| Neurological comorbidities, n (%) | 47 (21.2) |
| Prior stroke | 20 (9.0) |
| Neurodegenerative disease | 17 (7.7) |
| Epilepsy | 5 (2.3) |
| Other | 5 (2.3) |
| Diagnosis of COVID-19, n (%) | |
| Positive SARS-CoV-2 nasopharyngeal PCR | 192 (86.5) |
| Positive SARS-CoV-2 serology | 4 (1.8) |
| Typical clinical course and chest CT | 26 (11.7) |
| Severity of COVID-19, n (%) * | |
| Mild | 55 (24.8) |
| Moderate | 65 (29.3) |
| Severe | 46 (20.7) |
| Critical | 56 (25.2) |

Manifestations neurologiques

| | |
|---|------------|
| Neurological manifestations occurrence | |
| Inaugural neurological manifestation, n (%) | 45 (20.3) |
| Neurological manifestation occurring after first COVID-19 symptoms, n (%) | 141 (63.5) |
| Time between first symptoms and neurological manifestation, median (IQR), day | 7 (1-12) |
| Neurological manifestation after withholding sedation in ICU, n (%) | 36 (16.2) |
| Neurological symptoms, n (%) | |
| Headache | 24 (10.8) |
| Dizziness | 5 (2.3) |
| Altered mental status | 117 (52.4) |
| Seizure | 21 (9.5) |
| Focal central neurological symptoms | 97 (43.7) |
| Movement disorder | 8 (3.6) |
| Peripheral limb weakness | 26 (11.7) |
| Cranial neuropathy | 10 (4.5) |
| Anosmia | 7 (3.2) |
| Agnosia | 4 (1.8) |

Résultats

signalement



analyse centralisée



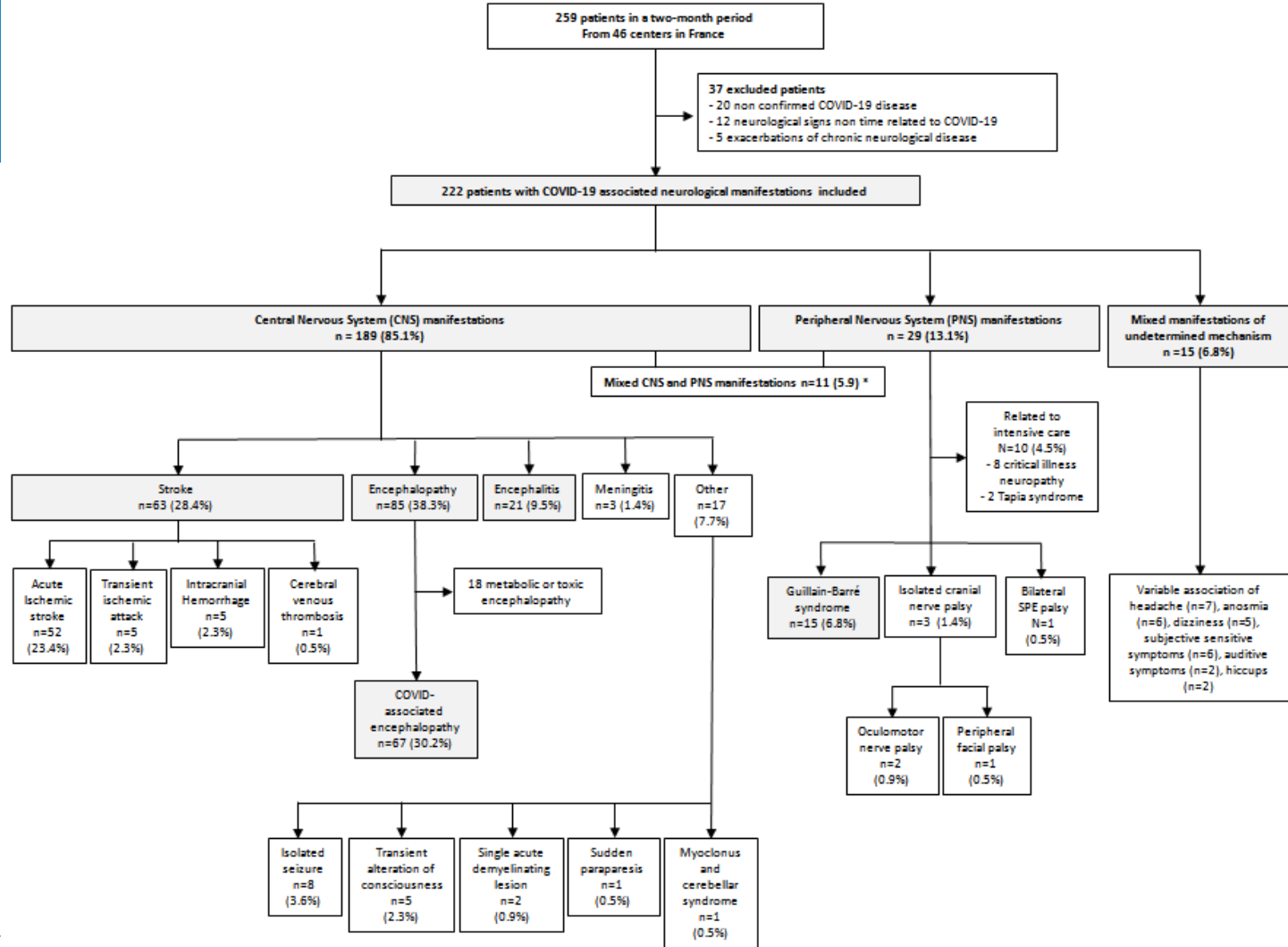
données complémentaires

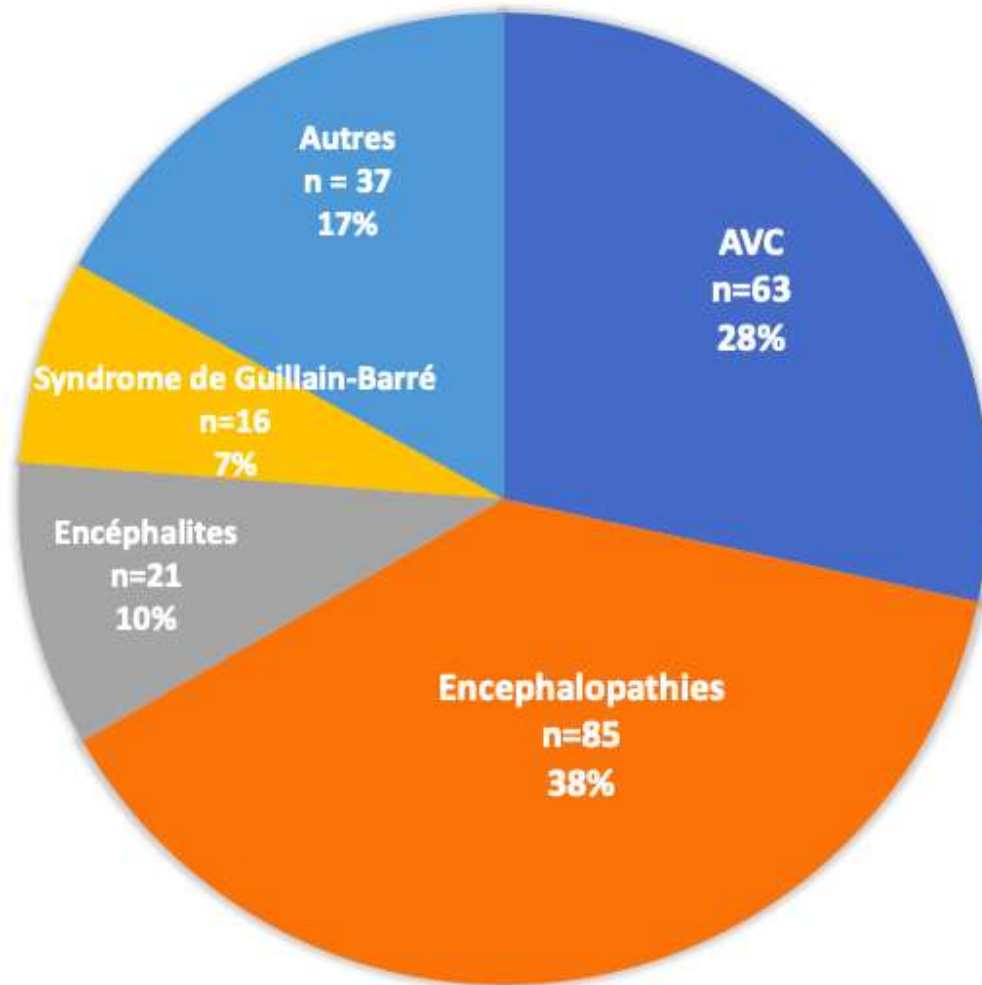


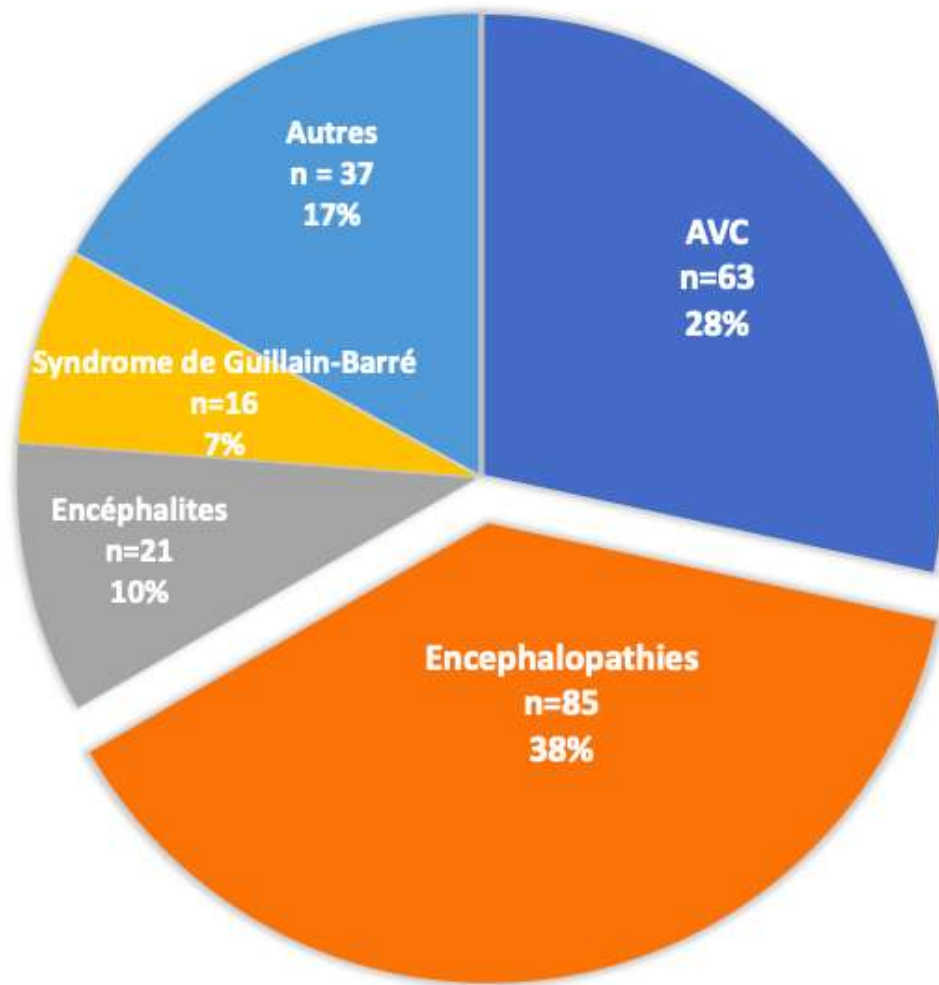
classification



synthèse







- **Facteur métabolique ou toxique causal**

- 18/85 (21%) des encéphalopathies : insuffisance rénale aigue pour 10/18

- **Encéphalopathie associée au COVID n= 67**

- Age médian 65 ans (IQR 56-77)
- **Pathologie neurodégénérative dans 30% des cas**
- COVID-19 de forme sévère ou réanimatoire pour 70% des patients

- **Délai d'apparition:**

- Confusion dans les 10 premiers jours de la pneumonie (voire inaugurale 22%)
- Confusion persistante après levée de la sédation en réanimation (30%)

- **IRM cérébrale**

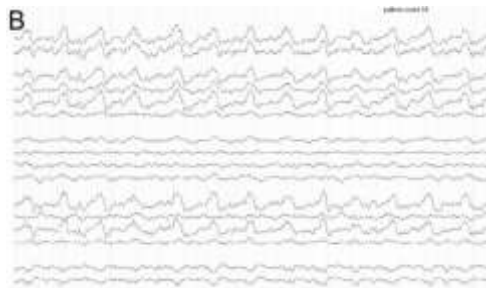
- Lésions vasculaires (micro-infarctus/micro-hémorragies) dans 15% des cas
- MERS (rare)

Encéphalopathies

- **EEG :**

- ralentissement diffus (55%)
- Ralentissement antérieur (15%)
- Anomalies focales latéralisées (26%)
- Pattern périodique (9%)

Report on Electroencephalographic Findings in Critically Ill Patients with COVID -19

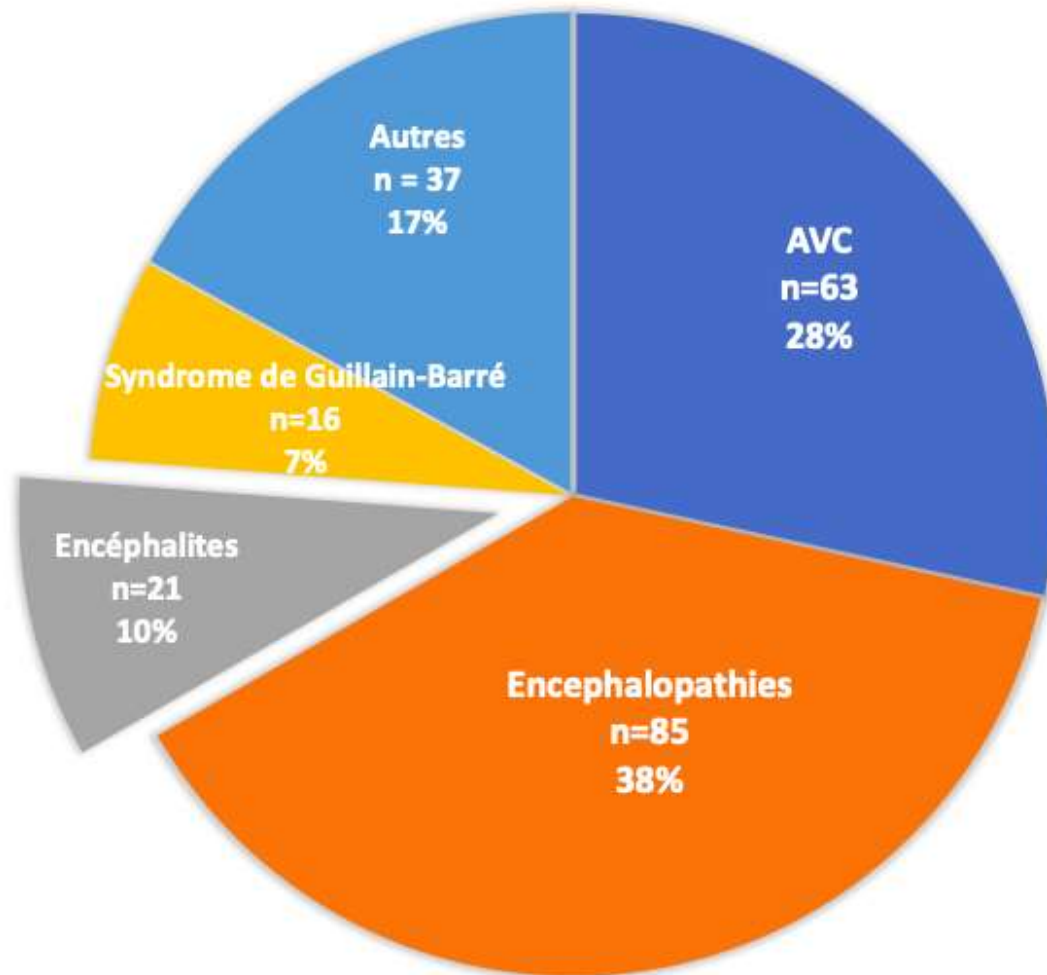


Vespignani et al. June 2020

Annals of
NEUROLOGY

- patterns observés très semblables dans les encéphalopathies et dans les encéphalites

- **Mortalité hospitalière : 15%**



Encéphalites (n=21)

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

- > 5 éléments/ mm³ LCS
- Présence d'une anomalie compatible sur IRM cérébrale

● Patients

- Age médian 67 ans (IQR 51-70)
- Pathologie neurodégénérative 5 %
- COVID-19 de forme sévère ou réanimatoire pour 50% des patients

● Présentation clinique:

- Signes neurologiques focaux 57%
- Mouvements anormaux 28 %

● Mortalité 5%, régression signes neurologiques 50%

14 méningites
2 PCR SARS-CoV-2 +

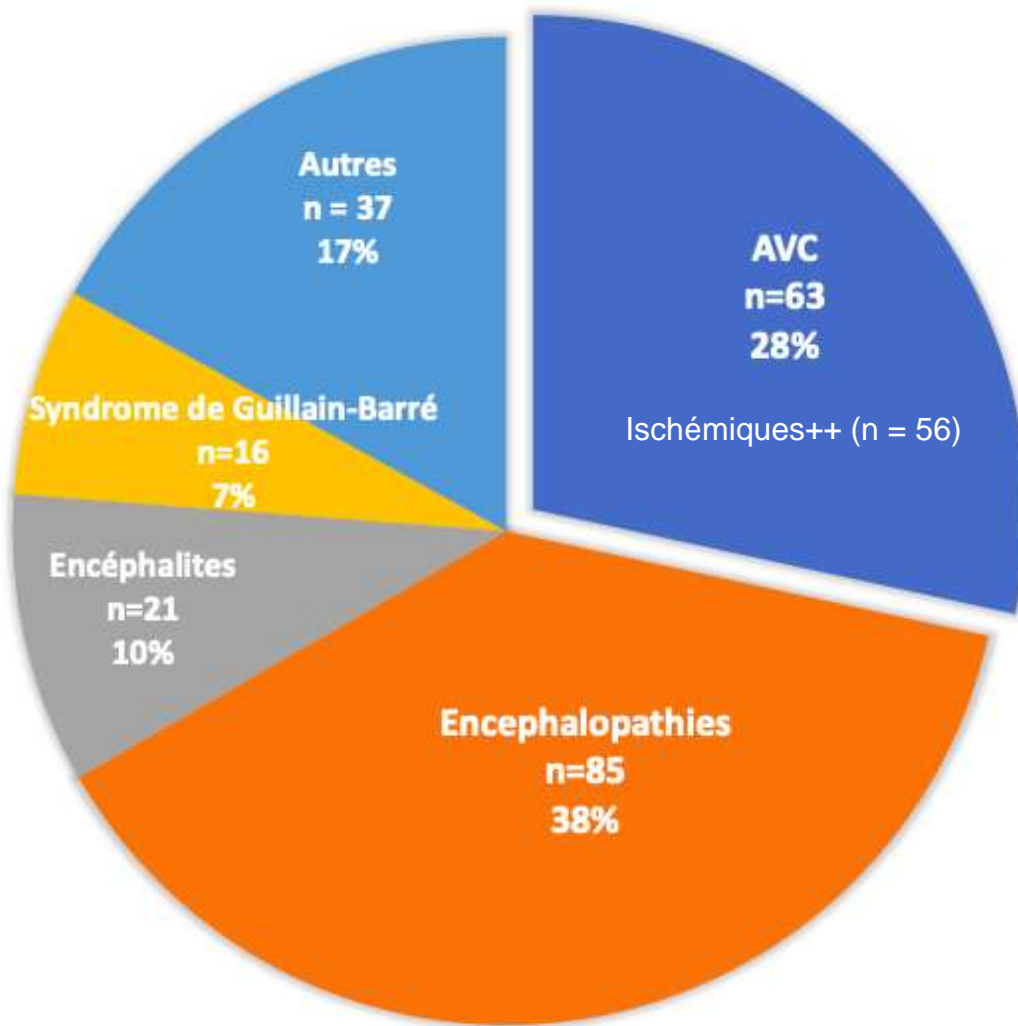
14 patients
Très hétérogène

Encéphalites

- **Mécanisme encore indéterminé, non univoque :**
 - l'inflammation parenchymateuse définissant l'encéphalite n'a pas encore été documentée, ni la présence du virus dans le parenchyme
 - SARS-CoV-2 possiblement neurotrope (rares patients avec PCR LCS +, données expérimentales et cliniques sur les autres coronavirus notamment SARS-CoV)
 - Neurotrope n'est pas synonyme de neuropathogène : intrication probable avec des mécanismes inflammatoires (activation microgliale) et l'atteinte endothéliale documentée ?
 - Quelques patients décrits avec atteinte typique post infectieuse (ADEM)



Répartition des principales
manifestations
neurologiques
N= 222



Accidents ischémiques cérébraux

● Patients

- Age médian 65 ans (IQR 56-77)
- Facteurs de risque vasculaire pour 75% d'entre eux

● AIC étendus

- Thromboses et occlusion de grosses et moyennes artères : 29%
- Et/ou multiples territoires pour 23%

● Inaugural du COVID-19 dans 25% des cas

● Nombreux AIC « sans cause » : 66% des patients

- Cardio-embolique 16% (ACFA, embolie paradoxale, valvulopathie, myocardite)
- Sténose athéromateuse 12%

● Mortalité = 19%



Accidents ischémiques cérébraux

- **Données de la littérature** Beyrouti et al, Oxley et al, Avula et al, Zhang et al, Yaghi et al
 - AIC + étendus ou volontiers multi-territoriaux
 - Causes souvent indéterminées
 - Patients un peu plus jeunes (65 ans),
 - Cas avec D-dimères élevés / présence anticoagulant circulant

- Quels mécanismes ? 1.CIVD

BRIEF REPORT

Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia

Tang et al

jth

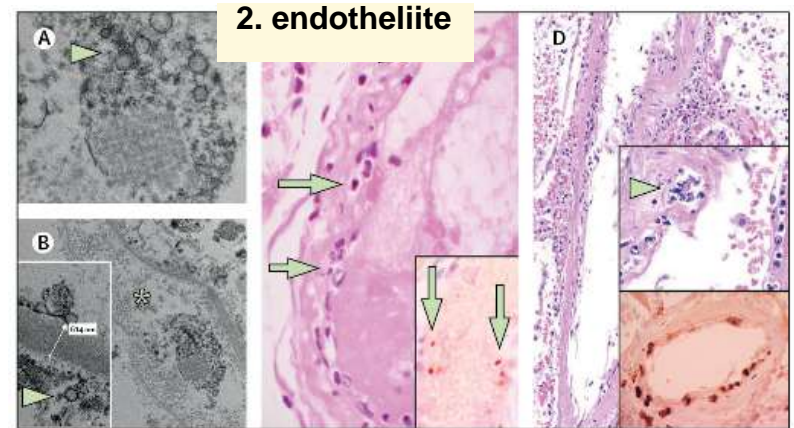
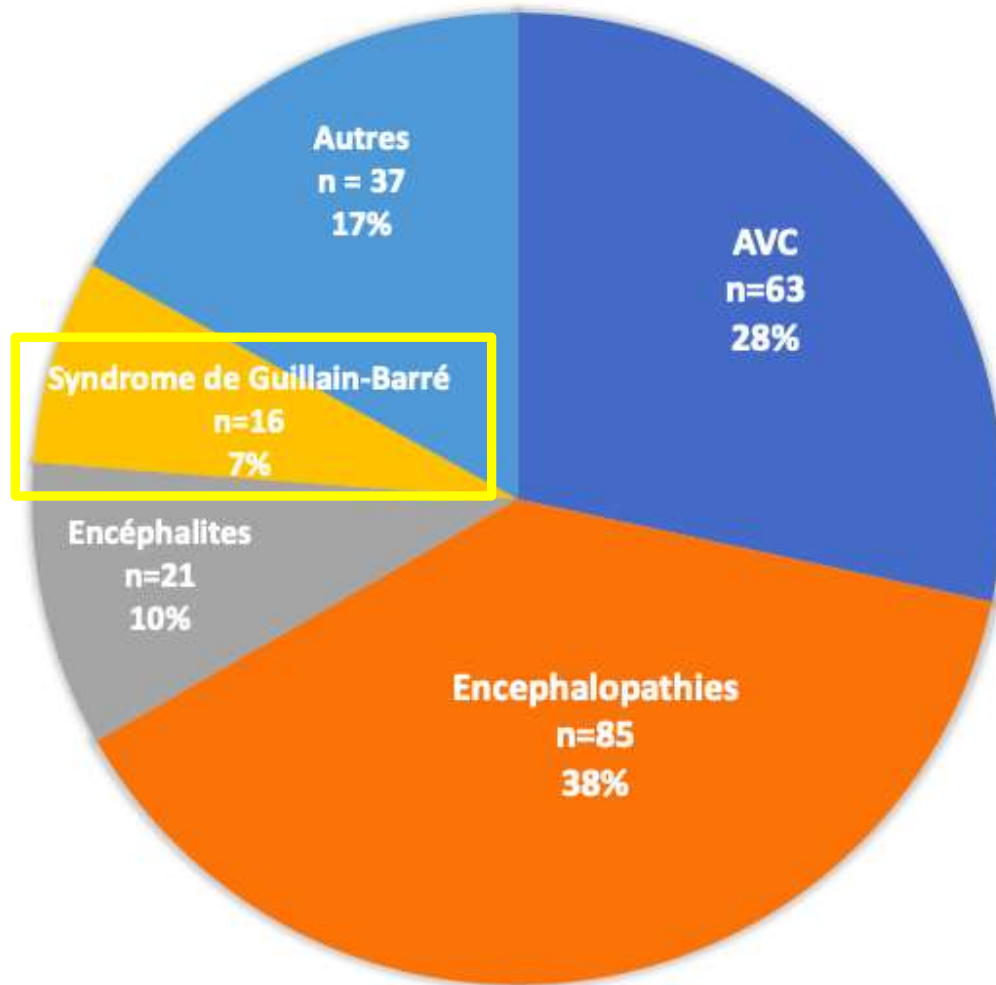


Figure: Pathology of endothelial cell dysfunction in COVID-19

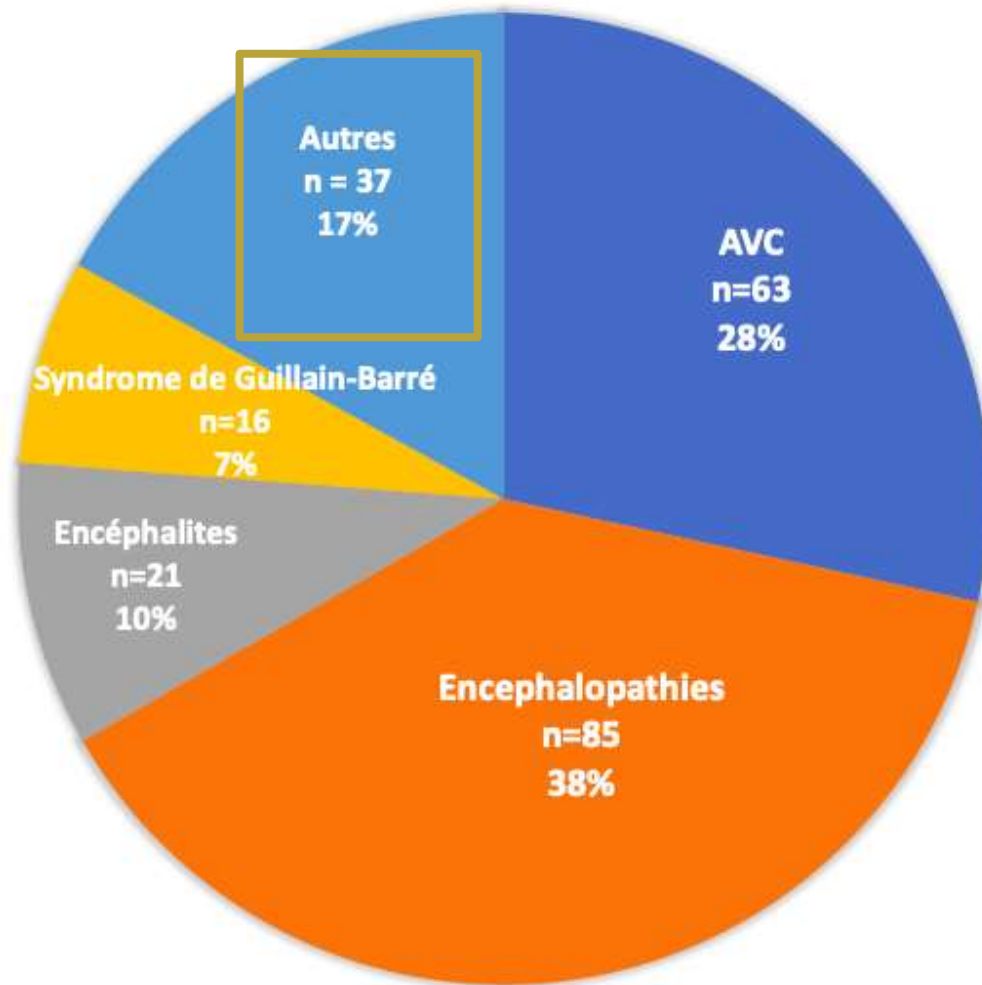
Varga et al

Répartition des principales
manifestations
neurologiques
N= 222



Syndrome de Guillain-Barré (n=15)

- **Délai médian de survenue 18 j (IQR = 15-28j)**
 - Formes sensitivomotrices classiques dans 75%
 - Formes proprioceptives 3 cas
 - Un cas de paralysie faciale bilatérale avec aréflexie
- **LCS : dissociation protéinocytologique**
 - Un cas : 12 GB/mm³
 - PCR SARS-CoV2 négative : 9/9 testés
- **Traitement standard : IgIV, échanges plasmatiques**
- **Mortalité hospitalière 0%**



Autres manifestations neurologiques (n = 37)

- **Méningites aiguës (3 cas)**
 - Très céphalalgiques, lymphocytaires (12-102 GB/mm³), normoglycorachiques, protéinorachie normale ou peu élevée,
 - « aseptiques » y compris pour le SARS-CoV2
- **Troubles transitoires de la vigilance (5 cas)**
 - Résolutifs en moins de 24h
- **Crises épileptiques isolées (8 cas)**
 - Généralisées (6), focale motrice (1), automatisme moteur (1)
- **Atteintes de nerfs périphériques hors GBS (3 cas)**
 - Paralysies oculomotrices régressives
 - Paralysie faciale périphérique
- **Poussées révélatrices de SEP (critères 2017) (2 cas)**
 - Neuropathie optique
 - Pédoncule cérébelleux

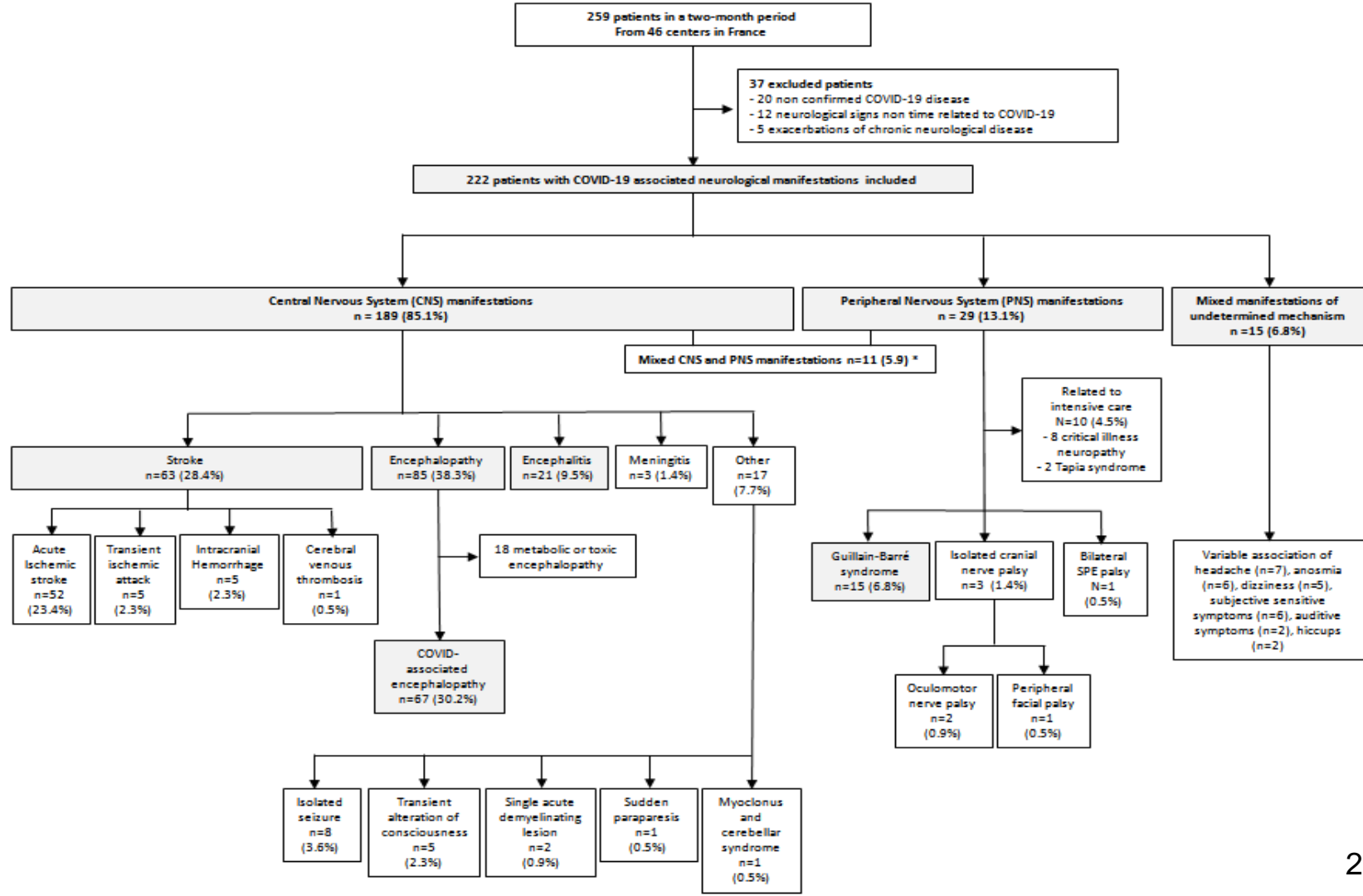
Autres manifestations neurologiques (n = 37)

- **Hémorragies cérébrales (6 cas)**

- Profondes avec histoire d'hypertension artérielle (3cas)
- Lobaire (2 cas)
- Multiples (1 cas)
- + 1 cas d'hématome lobaire sur thrombose veineuse cérébrale

- **Symptômes divers (17 cas)**

- Paraparésie de cause indéterminée malgré le bilan
- Myoclonus généralisé d'action et d'intention avec ataxie sans épisode hypoxique majeur
- Combinaisons de symptômes :
 - Céphalées
 - Malaise, instabilité
 - Hoquet
 - Anosmie
 - Symptômes sensitifs subjectifs / douleurs 'neuropathiques'



Conclusion

manifestations neurologiques fréquentes et sévères en population hospitalière

- **Les atteintes cérébrales sont en majorité des AIC et des encéphalopathies**
 - Patients graves avec taux de mortalité élevée
 - Encéphalopathies : liées à des formes sévères de COVID-19, encéphalopathies associées au sepsis probables
 - AVC : atteinte neurologique plus sévère, coagulopathie sous-jacente
- **Les encéphalites sont + rares, hétérogènes et de mécanisme encore indéterminé**
- **la plus fréquente des atteintes périphériques est le syndrome de Guillain-Barré**
- **La physiopathologie des atteintes neurologiques reste encore largement inconnue**
- **L'implication directe, cytopathique, du SARS-CoV2 semble exceptionnelle.**

Merci à toutes les contributrices et à tous les contributeurs du registre

| | | | | | | | | |
|---------------|------------------|-----------------|-----------|-------------------|-----------------------|----------|-----------|-----------------|
| Sophie | ABGRALL | Clamart | Virginie | DESESTRET | Lyon | Canan | OZSANCAK | Orléans |
| Fanny | ALBY | Paris | Mathilde | DEVAUX | Poissy-Saint- Germain | Peggy | PERRIN | Strasbourg |
| Thibaut | ALLOU | Perpignan | Lydie | DUBUC | Saint Lô | Paul | PETITGAS | Rennes |
| Josephine | AMEVIGBE | Beauvais | Gilles | EDAN | Rennes | Fernando | PICO | Le Chesnay |
| Hanifa | AMMARGUPELLAY | Beauvais | Andreas | FICKL | Mulhouse | Marie | POUPARD | Saint-Denis |
| Nabil | ANOUSI | Arès | Emmanuel | FOURNIER | Paris | Valérie | RABIER | Angers |
| Guillaume | BAILLE | Saint Denis | Thibaut | FRAISSE | Ales | Camille | RIZZATO | Vannes |
| Mathilde | BARBAZ | Tours | Elisabete | GOMES PIRES | Paris | Caroline | ROOS | Paris |
| Imen | BEKRI | Le Chesnay | Karolina | HANKIEWICZ | Saint-Denis | Julien | SAISON | Valence |
| Lamia | BENCHERIF | Gonesse | Yves | HANSMANN | Strasbourg | Naomi | SAYRE | Saint Denis |
| Samia | BEN SAADI | Ville-Evrard | Geoffroy | HAUTECLOQUE-RAYSZ | Colmar | Nicolas | SEDILLOT | Bourg en Bresse |
| Alexandra | BIZOT | Villejuif | Stéphanie | JOBARD | Tours | François | SELLAL | Colmar |
| Laure | BOTTIN | Paris | Fanny | JOUAN | Saint-Denis | Jérôme | SERVAN | Le Chesnay |
| Fabrice | BRUNEEL | Le Chesnay | Arnaud | KWIATKOWSKI | Lille | Caroline | STOREY | Paris |
| Jean-Philippe | CAMDESSANCHE | Saint-Etienne | Sophie | LANDRE | Lyon | Laurent | SUCHET | Marseille |
| Marion | CAMOIN | Bordeaux | Annie | LANNUZEL | Pointe à Pitre | Paul | TARTEREY | Melun |
| Jeanne | CHAUFFIER | Paris | Johan | LEGUILLOUX | Sarcelles | Mathilde | THIEBAULT | Montreuil |
| Jean Philippe | CSAJAGHY | Château Gontier | Camille | LEJEUNE | Rouffach | Claudia | VADUVA | Saint-Brieuc |
| Philippe | DAUBA ETCHEBARNE | Paris | Sophie | MAHY | Dijon | Adrien | WANG | Suresnes |
| Chloé | DEBROUCKER | Paris | Jonathan | MAREY | Paris | Virginie | ZARROUK | Clichy |
| Luc | DEFEBVRE | Lille | Alexandra | MAURY | Saint-Denis | | | |
| Cécile | DELORME | Paris | Laure | MICHEL | Rennes | | | |
| Elodie | DEMBLOCQUE | Beauvais | Rita | MITRI | Saint Denis | | | |
| Olivier | DEREPPER | Calais | Chloé | MOULIN | Chambéry | | | |
| Céline | DEROLLEZ | Lille | Solène | MOULIN | Reims | | | |