



Manifestations neurologiques de la COVID-19 : Revue de littérature *Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review*

Amina Chentouf¹ and Mouna Gourine²

Correspondance

Amina Chentouf

Courriel : amina.chentouf@yahoo.com

Téléphone : +213554650521

Service de Neurologie- CHU d'Oran-Algérie,
Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran1,
Algérie

Summary

SARS-CoV-2, the viral agent of COVID-19 primarily affects the respiratory and cardiovascular system. However, neurological damage is not uncommon and can lead to serious complications if it is not diagnosed and taken care too early. The most common neurological manifestations encompasses headache, encephalopathy, stroke and Guillain Barré syndrome. Through this literature review, we discuss the mechanisms of penetration of the SARS-CoV-2 virus into the nervous system, and we report the central and peripheral neurological manifestations of COVID-19 infection.

Keywords: Anosmia, COVID-19, Encephalopathy, Guillain Barré Syndrome, Neurological manifestations, SARS-CoV-2

Received: October 3rd, 2020

Accepted: January 14th, 2021

1 Service de Neurologie-CHI d'Oran, faculté de Médecine d'Oran, Université Oran1, Algérie

2 Service de Médecine interne-CHU d'Oran-Algérie, faculté de Médecine d'Oran, Université Oran1, Algérie

Résumé

Le virus SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19 affecte principalement le système respiratoire et cardiovasculaire. Cependant, l'atteinte neurologique n'est pas rare et peut entraîner des complications graves si elle n'est pas diagnostiquée et prise en charge précocement. Les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont les céphalées, l'encéphalopathie, les accidents vasculaires cérébraux et le syndrome de Guillain Barré. A travers cette revue de littérature, nous discutons les mécanismes de dissémination du virus SARS-CoV-2 dans le système nerveux, et nous rapportons les manifestations neurologiques centrales et périphériques liées à l'infection COVID-19.

Mots-clés : Anosmie, COVID-19, Encéphalopathie, Manifestations neurologiques, SARS-CoV-2, Syndrome de Guillain Barré

Reçu le 3 octobre 2020

Accepté le 14 janvier 2021

Introduction

Le coronavirus est l'un des principaux virus qui ciblent le système respiratoire humain, mais il possède également des capacités neuroinvasives et peut se propager des voies respiratoires au système nerveux. Les épidémies ou pandémies antérieures de coronavirus incluent le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2002 et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) en 2012. La pandémie la plus récente d'infection à coronavirus est la maladie à coronavirus (COVID-19) causée par le SRAS-CoV-2 (1-2). Les symptômes de l'infection à COVID-19 apparaissent généralement après une période d'incubation d'environ cinq jours. Les manifestations cliniques les plus courantes sont la fièvre, la toux et la fatigue. Les autres symptômes comprennent les céphalées et la dyspnée. Dans les cas les plus graves, les patients peuvent développer une pneumonie, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, des troubles cardiaques aigus et une défaillance multi-organique (1). Les infections à coronavirus ont été associées à des manifestations neurologiques impliquant les deux systèmes nerveux central et périphérique (1,3).

En effet, dans une étude chinoise ayant inclus 214 patients atteints de COVID-19, les manifestations neurologiques ont été rapportées dans plus d'un tiers des cas (3). Dans cette revue systématique, nous discuterons les manifestations neurologiques rapportées dans la littérature chez les patients atteints de COVID-19. Pour y arriver, une recherche fouillée a été réalisée dans Medline, PubMed Central et Google Scholar à l'aide des mots clés "COVID-19", "Coronavirus", "pandemic", "SARS-CoV-2", "neurology", "neurological", "complications" Et "manifestations". La recherche était limitée aux articles publiés en langue anglaise sans limite de temps. Il sied de signaler que de nouvelles données sont régulièrement partagées et jusqu'à présent, elles consistent principalement en des prépublications, des rapports de cas ou de séries de cas.

Mécanismes de pénétration du SRAS-CoV-2 dans le système nerveux central

Le virus SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19, appartient à la famille des coronaviridae. Pour infecter les cellules, le SARS-CoV-2 se lie aux récepteurs membranaires ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2), présents au niveau de l'endothélium pulmonaire et vasculaire mais également au niveau neuronal (4). Il provoque de nombreuses manifestations neurologiques en plus des symptômes respiratoires comme le souligne la présence de l'acide nucléique viral dans le liquide cébro-spinal (LCS) (5-6). Cette théorie est soutenue par la preuve post mortem de la présence d'acide nucléique dans le parenchyme cérébral (7). Les mécanismes par lesquels le SRAS-CoV-2 pénètre dans le système nerveux central (SNC) pourraient être résumés comme suit:

Propagation directe du SRAS-CoV-2 via la lame criblée de l'éthmoïde

Une des voies d'entrée privilégiée du virus dans le cerveau serait une dissémination neuronale rétrograde via la muqueuse olfactive, puis le bulbe olfactif (8). Cette hypothèse de propagation directe pourrait être étayée par la

survenue d'anosmie et d'hyposmie chez les patients COVID-19 comme décrit par Mao *et al.* (3).

Propagation hématogène du SRAS-CoV-2 vers le SNC

Comme mentionné plus haut, ACE2 a été identifié comme le récepteur fonctionnel du SRAS-CoV-2. La gravité des manifestations cliniques dépend de l'expression et de la distribution des récepteurs ACE2 dans les différents organes (9). Les récepteurs ACE2 sont exprimés par les tissus gliaux, les neurones et le système vasculaire cérébral, ce qui en fait une cible privilégiée pour le SRAS-CoV-2 (10).

Le SARS-CoV-2 possède à sa surface une protéine nommée Spike ou protéine S ou protéine de pointe. Cette protéine transmembranaire de type I codée par l'ARNm est présente sur l'enveloppe virale sous la forme d'un homotrimère. Elle permet la liaison du SARS-CoV-2 aux récepteurs ACE2 de la même manière que pour le SARS-CoV (11-12).

La présence du virus dans la circulation générale permet sa pénétration dans la microcirculation cérébrale et l'interaction de la protéine de pointe virale avec les récepteurs ACE2 de l'endothélium capillaire (4). Cela conduit ensuite à un bourgeonnement viral à partir de l'endothélium capillaire, endommageant la muqueuse endothéliale et favorisant ainsi la pénétration du virus dans le parenchyme cérébral, où l'interaction virale avec les récepteurs ACE2 exprimés par les neurones pourrait entraîner des lésions nerveuses sans inflammation substantielle (10,12).

Voie neuronale

Un autre mécanisme par lequel le SRAS-CoV-2 peut atteindre le SNC est le transport antérograde et rétrograde à l'aide des protéines motrices kinésine et dynéine via les terminaisons nerveuses sensorielles et motrices (13), en particulier via les terminaisons nerveuses afférentes du nerf vague des poumons (14). De plus, le SRAS-CoV-2 peut également provoquer une infection du tractus gastro-intestinal et peut se propager au SNC via le nerf entérique et le

sympathique afférent (15). Par ailleurs, le transport cellulaire exosomal est également une voie présumée de la dissémination systémique du SRAS-CoV-2 et de la pénétration ultérieure dans le SNC.

Réaction immunitaire du SNC

Il est actuellement admis que le SRAS-CoV-2 endommage le système nerveux central (SNC) via l'activation de cytokines inflammatoires (principalement l'interleukine-6), appelée Cytokine Storm Syndrome (CSS), de la même manière que de nombreux virus neurotropes sont supposés induire la production d'interleukine-6 (IL-6) à partir de cellules gliales, entraînant un syndrome de tempête cytokinique (16-17). Dans une étude *in vitro*, il a été démontré que les cellules gliales activées provoquent une inflammation chronique et des lésions cérébrales en produisant des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-2, l'IL-5 et le TNF α (8). L'infection du SNC par le SRAS-CoV-2 active les cellules CD4+ du système immunitaire. Ces dernières stimulent à leur tour le macrophage qui va sécréter de l'IL-6 en produisant un facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages. L'IL-6 est un composant prédominant du syndrome de tempête cytokinique et conduit à une défaillance multi-organique qui est une cause majeure de mortalité au cours de la COVID-19 (18). Ceci est en outre étayé par le fait que le traitement par Tocilizumab (inhibiteur des récepteurs de l'IL-6) a entraîné une amélioration des patients grabataires atteints de COVID-19 (19).

Manifestations neurologiques au cours de la COVID-19

Les manifestations et complications neurologiques les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Complications et manifestations neurologiques liées à la COVID-19

Variables	Mao <i>et al.</i> (3)	Helms <i>et al.</i> (20)
Effectif total inclus	214	58
Nombre de cas graves	88	58
Age moyen (années)	58,7	63
Complications neurologiques	45,5 %	84 %
Vertiges	19,3 %	ND
Céphalées	17,1 %	ND
Altération de la conscience	14,8 %	ND
Hypoagueusie	5,6 %	ND
Hyposmie	5,1 %	ND
Atteinte musculaire	19,3 %	ND
Atteinte squelettique		
Agitation	ND	69 %
Délire	ND	65 %
AVC ischémique	5,7 %	23 %
AVC hémorragique	1,13 %	ND

ND : non déterminé

Nous rapportons deux séries de cas décrivant spécifiquement les manifestations et complications neurologiques chez les patients COVID-19. La première est une série de cas rétrospectifs sur les manifestations neurologiques en Chine par Mao *et al.* (3). Les auteurs ont réparti les patients en deux groupes : un groupe de patients atteints de forme sévère de la maladie (41,1 %), et un deuxième groupe atteint d'une forme bénigne (58,9 %). Les patients du premier groupe étaient significativement plus âgés ($58,2 \pm 15$ ans vs $48,9 \pm 14,7$ ans) avec plus de comorbidités, en particulier l'hypertension artérielle (36,4% vs 15,1%). Les signes d'atteinte du système nerveux étaient significativement prépondérants dans les formes graves par rapport aux formes bénignes (45,5% vs 30,2%). Les manifestations neurologiques les plus fréquemment rapportées étaient les vertiges (16,8%) et les céphalées (13,1%). Le deuxième article est une série de cas prospectifs de 58 patients français (20). L'âge médian des patients était de 63 ans et des complications neurologiques ont été observées dans 84% des cas. Dans cette série, l'agitation était le symptôme le plus courant (69%) suivie de la confusion (65%). Des signes d'atteinte du tractus cortico-spinal étaient présents dans 67%

des cas, et un syndrome dysexécutif a été noté dans 36% des cas.

Les manifestations neurologiques de la COVID-19 peuvent être réparties en atteintes centrales et périphériques ci-après :

Manifestations d'atteinte du système nerveux central

Encéphalopathie

Mao *et al.* ont rapporté des céphalées et une encéphalopathie chez 40 % des patients de leur cohorte mais les critères diagnostiques utilisés n'ont pas été décrits (3). Filatove *et al.* ont décrit le cas d'un homme de 74 ans atteint de COVID-19, ayant des antécédents de fibrillation auriculaire, d'accident vasculaire cérébral, de maladie de Parkinson, de broncho-pneumopathie chronique obstructive et de cellulite récente, qui a présenté un tableau d'encéphalopathie (21). Dans une autre étude chinoise rétrospective ayant inclus 113 patients COVID-19, Chen *et al.* ont rapporté une encéphalopathie hypoxique documentée chez 20 patients (22).

Aux Etats-Unis, Poyiadji *et al.* ont présenté le premier cas d'encéphalopathie hémorragique nécrosante aiguë associée à l'infection par COVID-19 (23). Il s'agit d'une quinquagénaire ayant développé une toux avec fièvre et altération des facultés mentales en 3 jours. Le test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) était positif pour COVID-19 et négatif pour les virus Herpes Simplex 1 et 2, West Nile, Varicelle et Zona. L'IRM cérébrale a mis en évidence des lésions hémorragiques bilatérales rehaussant le bord des thalami, des lobes temporaux médiaux et des régions sous-insulaires. L'encéphalopathie hémorragique nécrosante aiguë est une complication rare des infections virales comme la grippe. Le mécanisme proposé est celui d'une tempête cytokinique qui entraîne une altération de la barrière hémato-encéphalique et des lésions du parenchyme cérébral.

Encéphalite

Au Japon, Moriguchi *et al.* ont signalé le premier cas confirmé d'encéphalite virale associée à la COVID-19 (24). Il s'agit d'un

jeune de 24 ans ayant développé une fièvre suivie de crises convulsives généralisées et d'altération de l'état de conscience justifiant l'intubation et la ventilation mécanique. Le scanner cérébral était normal et le scanner thoracique a mis en évidence une pneumonie. Le test PCR à partir d'un écouvillon nasopharyngé était négatif, mais l'échantillon de LCS était positif pour COVID-19. L'IRM cérébrale a mis en évidence un hypersignal le long de la paroi de la corne inférieure du ventricule latéral droit et une atrophie de la région mésiotemporale droite et de l'hippocampe homolatéral, suggérant la possibilité d'une méningite à SRAS-CoV-2. Ce cas met en garde les médecins des patients qui présentent des symptômes du SNC. Les auteurs incitent à rechercher systématiquement une infection par SARS-CoV-2 devant toute altération de la conscience avec signes neurologiques associés.

Myélite aiguë

A Wuhan, Zhao *et al.* ont rapporté un cas de myélite aiguë chez un patient de 66 ans ayant présenté quelques jours auparavant de la fièvre et des courbatures (25). Le patient a développé une paralysie flasque aiguë et bilatérale des membres inférieurs avec troubles sphinctériens. Le test PCR était positif pour l'infection COVID-19 et la sérologie pour tous les autres virus était négative. Les auteurs ont attribué la myélite aiguë à la tempête cytokinique et à la réponse inflammatoire, comme en témoignent les taux élevés de ferritine sérique, de protéine C-réactive, d'amyloïde A sérique et d'interleukine-6.

Accident vasculaire cérébral

En Iran, Sharifi *et al.* ont rapporté un cas d'hémorragie intracrânienne chez un homme de 79 ans atteint de COVID-19 (26). Le patient n'avait aucun facteur de risque vasculaire. Le scanner thoracique a mis en évidence un aspect en verre dépoli évocateur d'une pneumonie virale. Le scanner cérébral a révélé une hémorragie massive dans l'hémisphère droit avec inondation ventriculaire et sous-arachnoïdienne. Le patient ne prenait aucun traitement

susceptible de causer une hémorragie. Le taux de plaquettes et le TP/INR à l'admission étaient normaux. Les auteurs ont émis l'hypothèse de l'implication des récepteurs ACE2 au niveau cérébral, entraînant une perturbation de l'autorégulation ainsi que des pics des hypertensifs responsables d'une rupture de la paroi artérielle.

Dans leur cohorte de 214 patients atteints de COVID-19, Mao *et al.* ont rapporté six cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dont 5 ischémiques et un accident hémorragique (3). Dans la cohorte française, Helms *et al.* ont décrit trois cas d'AVC ischémiques qui ont été détectés en neuroimagerie dans le cadre du bilan d'une encéphalopathie (20). Les patients n'avaient pas de signes neurologiques focaux. Les symptômes ont probablement été masqués par les signes d'encéphalopathie, mais cela souligne l'importance de la neuroimagerie dans l'évaluation de tels cas. Cependant, plus de preuves sont nécessaires pour établir une relation causale entre l'AVC et la COVID-19.

Céphalées et vertiges

Les céphalées et les vertiges ont été rapportés comme des symptômes mineurs associés à la COVID-19 dans différents rapports. Leur incidence varie entre 3 et 12,1% selon les séries (27-28). Leurs mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore élucidés.

Manifestations d'atteinte du système nerveux périphérique

Anosmie

L'anosmie est la perte de l'odorat tandis que l'hyposmie est une diminution de la perception olfactive. La présentation neurologique la plus courante de la COVID-19 est l'anosmie/hyposmie, et peut être le seul symptôme chez de nombreux patients testés positifs pour le SRAS-CoV-2 (29-30).

Eliezer *et al.* ont rapporté le cas d'une femme de la quarantaine ayant comme symptômes majeurs une hyposmie avec des antécédents de toux sèche accompagnée de maux de tête et de fatigue généralisée quelques jours avant son admission. Le test PCR s'est avéré positif (31). Dans une

étude rétrospective, Klopfenstein *et al.* ont trouvé une anosmie chez 47 % (54/114) des patients COVID-19. L'anosmie a débuté $4,4 \pm 1,9$ jours après le début de l'infection et la durée moyenne de l'anosmie était de $8,9 \pm 6,3$ jours (32). De même, Lechien *et al.* ont rapporté un dysfonctionnement olfactif et gustatif, respectivement chez 85,6 et 88% des patients, avec une association significative entre les deux troubles ($p < 0,001$). Chez 11,8% des patients, les symptômes olfactifs sont apparus avant les autres symptômes. En comparaison aux hommes, les dysfonctionnements olfactifs et gustatifs étaient significativement plus fréquents chez les femmes ($p < 0,0001$) (33).

Aux États-Unis, Yan *et al.* ont étudié les troubles de l'odorat et du goût chez 59 patients atteints de COVID-19 et 203 témoins (34). Ils ont constaté que les troubles olfactifs et gustatifs étaient plus fréquents dans le groupe de cas par rapport aux témoins (anosmie: 68% vs 16% et agueusie: 71% vs 17%). La plupart des cas testés positifs dans leur étude étaient ambulatoires et n'ont pas justifié l'hospitalisation ni la ventilation mécanique. Les auteurs ont émis l'hypothèse d'une propagation du virus par voie nasale chez les patients atteints de formes bénignes de COVID-19, et par voie pulmonaire chez les patients atteints de formes graves. Bagheri *et al.* (35) ont réalisé une grande cohorte Iranienne de 10.069 patients en utilisant une enquête en ligne basée sur un questionnaire. Les participants étaient des cas avec des troubles récents de l'odorat (au cours des 4 semaines suivant le début de l'épidémie de COVID-19 en Iran). Dans leur étude, l'anosmie et l'hyposmie ont été signalées par 48,2 % des répondants tandis que 83,3 % avaient également une hypoagueusie. L'apparition de l'anosmie a été brutale dans 76,2 % cas. Les autres manifestations cliniques rapportées par les participants étaient les symptômes grippaux avant l'anosmie (75,5%), les céphalées (48,6%), la congestion nasale (43,7%) et la fièvre (37,3%).

Syndrome de Guillain Barre (SGB)

Le syndrome de Guillain Barré provoque des lésions immunitaires des nerfs périphériques qui

surviennent généralement après des infections virales gastro-intestinales ou respiratoires. Les germes les plus souvent mis en cause sont le *Campylobacter jejuni* (36), le virus Zika (4,37) et le virus de la grippe (38). Plusieurs cas de SGB associés à la COVID-19 ont été décrits en Chine, en Iran et en Italie. Zhao *et al.* (39) ont signalé le premier cas de SGB chez une femme de 61 ans qui s'était rendue à Wuhan. Elle a présenté une paraparésie flasque aiguë avec fatigue intense suivie de détresse respiratoire. L'exploration électroneuromyographique (ENMG) a confirmé le diagnostic de SGB et la PCR COVID-19 est revenue positive. Le tableau clinique s'est amélioré sous immunoglobulines intraveineuses et antiviraux. En Iran, Sedaghat *et al.* ont rapporté le cas d'un homme de 61 ans, diabétique, ayant consulté pour une toux avec fièvre et dyspnée, suivie deux semaines plus tard d'une paralysie ascendante conduisant à une tétraplégie flasque avec diplégie faciale (40). L'étude ENMG a mis en évidence une polyneuropathie sensitivomotrice axonale aiguë. Les auteurs ont suggéré que le SGB devrait être considéré comme une complication neurologique de la COVID-19 puisque l'atteinte respiratoire est courante dans la COVID-19 et peut être un facteur de risque de développement du SGB. Aux Etats-Unis, Virani *et al.* (41) ont signalé un cas de SGB chez un homme de 54 ans qui a eu une diarrhée suivie d'une tétraparésie ascendante d'installation rapide avec difficultés respiratoires, sans troubles sphinctériens. Les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis et l'IRM médullaire était normale. Il a été testé positif à la COVID-19 et traité par immunoglobulines intraveineuses et Hydroxychloroquine avec une bonne évolution. Au nord de l'Italie, Toscano *et al.* (42) ont rapporté cinq cas de COVID-19 ayant présenté un SGB confirmé par l'ENMG et traités par immunoglobulines ou plasmaphérèses. D'autres études à grande échelle sont nécessaires pour prouver la relation de cause à effet entre COVID-19 et SGB. Dans une revue de littérature récente, Sriwastava *et al.* (43) ont analysé les données démographiques, cliniques et électrophysiologiques de 50 cas de SGB avec COVID-19 répertoriés à partir de 37

études menées dans 13 pays. Sur les 50 cas de SGB identifiés, 33 (66%) avaient une polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë typique tandis que 17 (34%) présentaient d'autres variantes dont 7 cas de syndrome de Miller-Fisher, 6 cas de neuropathie sensitivomotrice axonale aiguë, 2 cas de diplégie faciale avec paresthésies, et un cas de neuropathie motrice axonale aiguë avec paralysie des nerfs crâniens. Par ailleurs, des cas de SGB post-Covid ont été signalés avec installation du tableau neurologique 15 à 30 jours après le début de la symptomatologie de la COVID-19 (44).

Manifestations musculaires squelettiques

Mao *et al.* (3) ont rapporté des atteintes musculaires squelettiques chez dix-sept patients (19,3%) atteints d'une forme sévère de Covid-19 et six patients (4,8%) avec forme bénigne. Ils ont défini l'atteinte musculaire squelettique par l'association de myalgies et d'une augmentation du taux de créatine kinase sérique au-dessus de 200 U/L. Les auteurs ont évoqué deux mécanismes : l'effet direct du virus sur le tissu musculaire, et la réponse immunitaire médiée par l'infection qui provoquerait une élévation des cytokines pro-inflammatoires dans le sérum, entraînant des lésions musculaires. Cependant, il est important de noter que les patients atteints d'une forme grave avaient également des enzymes hépatiques élevées et des fonctions rénales perturbées pouvant expliquer le tableau clinique. De plus, aucun bilan diagnostique spécifique pour confirmation comme l'ENMG ou la biopsie musculaire n'a été réalisé. Par conséquent, il est difficile d'exclure que ces patients puissent souffrir de myopathie et de neuropathie en plus des lésions musculaires squelettiques.

Conclusion

La COVID-19 affecte principalement le système respiratoire et cardiovasculaire. Cependant, l'atteinte neurologique n'est pas rare et peut entraîner des complications graves si elle n'est pas diagnostiquée et prise en charge précocement. Ces complications sont surtout

observées chez les patients présentant des formes graves de COVID-19. Dans certains cas, les complications neurologiques peuvent même précéder les symptômes respiratoires ou bien être les seuls symptômes chez les patients atteints de COVID-19.

Un examen neurologique rigoureux ainsi que des explorations neurophysiologiques devraient faire partie intégrante du bilan de tout patient atteint de COVID-19. En cas de manifestations neurologiques, une analyse du liquide cébrospinal incluant une PCR pour le SARS-CoV-2 paraît indispensable durant cette période de pandémie.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Contribution des auteurs

AC et MG ont contribué à part égale à la rédaction de cet article.

Références

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; **109**: 102433.
2. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2020; **12**(1):14.
3. Mao L, Jin H, Wan M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; **77** (6):683-690.
4. Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, Zogbi HE, Calvet GA, de Souza RV, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *Lancet*. 2016; **387**:1482.
5. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2005; **14**:113-119.
6. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014; **29**: 301-306.
7. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID 19 and intra cerebral hemorrhage: causative or coincidental. *New Microbes New Infect* 2020; **27**: 100669.
8. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020; **11**(7): 991-998.
9. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(5): 756-759.
10. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004; **25**: 291-294.
11. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008; **82**: 7264-75
12. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; **367**: 1260-1263.
13. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol* 2015; **11**: 44-54.
14. Li YC, Bai WZ, 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**: 552-555.
15. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; **35**: 744-748.
16. Alenquer M, Amorim MJ. Exosome biogenesis, regulation, and function in viral infection. *Viruses* 2015; **7**: 5066-5083.
17. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020;02.10.20021832.
18. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2020; **36**: E005.
19. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105954.
20. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2268-2270.
21. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020; **12** (3): e7352.

22. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; **368**: m1091.
23. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19- associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020; 201187.
24. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al.* A first case of meningitis/ encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infectious Dis* 2020; **94**:55-58.
25. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv.* 2020
26. Schoeman D, Fielding BC. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology* 2019; **16**: 69.
27. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395** (10223):497-506.
28. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y, Shang J, Zhou L, *et al.* Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J.* 2020;1
29. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020; **130** (7) :1787.
30. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020; **58**: 299-301.
31. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, *et al.* Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; **146** (7):674-675.
32. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royera PY, Lepillerb Q, Gendrin V, *et al.* Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 2020; **50** (5):436-439.
33. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; **277** (8):2251-2261.
34. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; **10** (7):806-813.
35. Bagheri SH, Asghari AM, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, *et al.* Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2020; **34**:62
36. Nyati KK, Nyati R. Role of Campylobacter jejuni infection in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome: an update. *Biomed Res Int* 2013; **2013**:852195.
37. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med.* 2016; **375**: 1513-1523.
38. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, *et al.* Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: 48-56.
39. Zhao Hua, Shen Dingding, Zhou Haiyan, Liu Jun, Chen Sheng. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *Lancet Neurol* 2020; **19** (5):383-384.
40. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci* 2020; **76**:233-235.
41. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, *et al.* Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases* 2020; **20**: e00771.
42. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, *et al.* Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; **382**(26): 2574-2576.
43. Sriwastava S, Kataria S, Tandon M, Patel J, Patel R, Jowkar A, *et al.* Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. *J Neurol Sci* 2020; **420**: 117263.
44. Diaz P, Mitrofan A, Martinot M, Hauteclouque G. Syndrome de Guillain-Barré et COVID-19 : case report. *Med Mal Infect* 2020; **50** (6): S79-S80.

Voici comment citer cet article : Chentouf A, Gourine M. Manifestations neurologiques de la COVID-19 : Revue de littérature. *Ann Afr Med* 2021; **14** (2) : e4133-e4140.