

TABLE DES MATIERES

Remerciements	1
Table des figures et des tableaux	4
<u>Liste des abréviations</u>	5
<u>I. Préambule</u>	7
<u>II. Le virus SARS-CoV-2</u>	9
A. Histoire naturelle	9
B. Les protéines virales	10
C. Les récepteurs du virus	13
1. Le récepteur ACE2	13
2. Le co-récepteur TMPRSS2	15
3. CD147	16
D. Spécificité du SARS-CoV-2 par rapport aux autres coronavirus humains	17
E. RéPLICATION	19
<u>III. Diagnostic biologique</u>	21
1. Conditions de prélèvement et de transport	21
2. RT-PCR	22
3. Sérologie	23
4. Les tests antigéniques	24
5. Culture virale	24
6. Test de neutralisation	24
<u>IV. Épidémiologie</u>	25
<u>V. Atteintes cliniques</u>	27
A. Atteinte respiratoire	27
B. Atteinte cardiaque	27
C. Atteintes digestives	30
D. Atteintes hépatiques	31
E. Atteintes rénales	32
F. Atteinte cutanée	33
G. Atteintes rhumatologiques	34
H. Atteintes ophtalmiques	34

I.	Atteintes neurologiques	34
a)	Atteintes du SNC	35
b)	Atteintes du SNP	36
c)	Atteintes musculosquelettiques	36
VI.	Impact de la COVID-19 dans la prise en charge des pathologies neurologiques	37
1.	Épilepsie	37
2.	Sclérose en plaques	38
3.	Maladie de Parkinson	39
4.	Maladie d'Alzheimer	40
5.	Pathologies neuromusculaires	41
6.	Les migraines	41
7.	Autisme	42
8.	Douleurs chroniques	42
VII.	Manifestations neurologiques connues des autres coronavirus	42
A.	MERS-CoV	42
B.	Le SARS-CoV-1	43
C.	Autres coronavirus	44
VIII.	Hypothèses physiopathologiques des atteintes neurologiques de la COVID-19	45
A.	Hypothèses virologiques	46
B.	Hypothèses immunologiques	50
C.	Hypothèse immuno-virologiques	54
IX.	Conclusion et perspectives	57
X.	Bibliographie	60

Table des figures et des tableaux

Figure 1. Classification des coronavirus après analyse par comparaison de leurs séquences d'ARN (Woo et al. 2010)	9
Tableau 1. Les différents ORF avec le nom des protéines codées (Helmy et al. 2020).....	10
Figure 2. Le génome du SARS-CoV-2 et la traduction protéique correspondante (Helmy et al. 2020).....	11
Figure 3. Structure virale du SARS-CoV-2 (Dhama et al. 2020)	13
Figure 4. Le système rénine angiotensine aldostérone et (Bossu et al. 2020).....	14
Figure 5. Immunomarquage d'ACE2 respectivement au niveau rénal, intestin grêle et muqueuse olfactive (Hikmet et al. 2020).....	15
Figure 6. Distribution relative (en fonction de l'intensité de la couleur) respectivement d'ACE2 en rouge et de TMPRSS2 en bleu.....	16
Figure 7. Comparaison des séquences au des sites de clivage par la furine et TMPRSS2 de protéine S des coronavirus humains.....	18
Figure 8. L'infection nécessite l'action des 2 protéases (i). L'inhibition de la furine avec ou sans clivage par la TMPRSS2 (ii) ou l'inhibition de TMPRSS2 (iii) inhibe l'infection. Une double stratégie (iv) est synergique (Bestle et al. 2020)	19
Figure 9. représentant les étapes du cycle viral du SARS-CoV-2 au sein de la cellule hôte (Machhi et al. 2020).	20
Tableau 2. Caractéristiques des différentes technologies utilisées pour le diagnostic du SARS-CoV-2 (Younes et al. 2020).....	21
Figure 10. Fenêtres sérologique et nucléique en fonction de l'évolution symptomatologique dans le temps de la COVID-19 (Younes et al. 2020).....	22
Figure 11. Fenêtre de positivité des différents biomarqueurs du SARS-CoV-2	23
Figure 12. Carte mondiale issue des données de l'Organisation mondiale de la santé et du Centre européen de prévention et contrôle des maladies montrant le nombre de cas de la COVID-19 au 30 avril 2020 (« ABOOTALEBI S. 05 2020 Description épidémiologique des atteintes cerebrovasculaires du COVID.pdf », s. d.).....	26
Figure 13. Liens potentiels entre l'infection par le SARS-CoV-2 et les atteintes cardiaques.....	30
Tableau 3. Traitements anti-épileptiques fréquemment utilisés avec leur potentiel d'interactions médicamenteuses (Asadi-Pooya et al. 2020).....	38
Figure 14. Hypothèse d'une action de protéine S1 détachée du Sars-CoV-2 et provoquant les conséquences physiopathologiques observées dans la maladie de la COVID-19	48
Figure 15. Interactions du SARS-CoV-2 avec le système immunitaire humain (Bonny et al. 2020).....	51
Figure 16. Mécanismes possibles dans la survenue de pathologies psychiatriques.	53
Figure 17. Mécanismes possiblement responsables de l'atteinte du système nerveux par le SARS-CoV-2 (Abboud et al. 2020).....	54

Liste des abréviations

ALAT :	Alanine transaminases
AP-1 :	Activator protein 1
ASAT :	Aspartate aminotransférases
ARN :	Acide ribonucléique
ACE2 :	Enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
C5-b9 :	Complexe d'attaque membranaire (complément)
CD16 :	Cluster of differentiation 16
CD32 :	Cluster of differentiation 32
CD64 :	Cluster of differentiation 64
CD 147 :	Cluster of differentiation 147
CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
COVID-19 :	Coronavirus disease 2019
DMEM (milieu de culture) :	Dubecco's modified eagle medium
ECG :	Électrocardiogramme
ELISA :	Ezyme linked immunosorbent assay
FDA :	Food and drug administration
Gamma-GT :	Gamma – glutamyl transferase
Hcov NL63 :	Coronavirus humain NL63
Hcov 229 E :	Coronavirus humain 229 E
Hcov OC43 :	Coronavirus humain OC43
HH(axe) :	Axe hypothalamo-hypophysaire
Ig :	Immunoglobuline
IL-1 :	Interleukine 1
IL-6 :	Interleukine 6
INF-1 :	Interféron 1
IRA :	Insuffisance rénale aigue
IRM :	Imagerie par résonnance magnétique
IRC :	Insuffisance rénale chronique
LB :	Lymphocyte B

LBA :	Liquide broncho alvéolaire
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
LDH :	Lactate déshydrogénase
MERS-Cov :	Coronavirus du syndrome respiratoire du moyen orient
NF-kB :	Nuclear factor kappa B
NSPS :	Protéines non structurales du coronavirus
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PAF :	Paralysie aigue flasque
PCO2 :	Pression partielle en CO2
PGE2 :	Prostaglandine E2
PH :	Potentiel hydrogène
PO2 :	Pression partielle en O2
Pro-BNP :	Peptide cérébral natriurétique
PRR :	Pattern recognition receptor
RBD :	Receptor Biding Domain
RBM :	Receptor Biding Motif
RT-LAMP :	Reverse transcription loop mediated isothermal amplification
RT-PCR :	Reverse Transcription polymerase chain reaction
SARS-Cov 1 :	Syndrome respiratoire aigu du coronavirus de type 1
SARS-Cov 2 :	Syndrome respiratoire aigu du coronavirus de type 2
SCA :	Syndrome coronarien aigue
SNC :	Système nerveux central
SNP :	Système nerveux périphérique
SPECT :	Tomographie par émission monophotonique
TMPRSS2 :	Sérine protéase transmembranaire de type 2
TNF-alpha :	Tumor necrosis factor alpha

I. Préambule

L'objectif de ce travail bibliographique est d'évoquer les hypothèses physiopathologiques, évoquées ou non dans la littérature, responsables des atteintes neurologiques associées à la Covid19.

En décembre 2019 apparaît un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) d'origine zoonotique dans la région de WUHAN (CHINE) provoquant une pandémie sans précédent par sa transmission par voie respiratoire (atteinte de plus de 3,5 millions de personnes dans plus de 200 pays différents). La pathologie a été surnommée COVID-19 pour coronavirus disease 2019. Cette pandémie a été comparée à celle de 1918, dû au virus *influenzae* qui a fait 20 millions de morts.

Plusieurs publications illustrent une atteinte multi-organes qui « s'enrichie » avec l'évolution pandémique (case report, revue, etc.). Parmi ces atteintes, celles du système nerveux sont sous-évaluées. Il est décrit des atteintes du système nerveux central, du système nerveux périphérique ainsi que des manifestations psychiatriques et psychologiques. Il faut, de plus, prendre en compte, l'influence, positive ou négative, du système nerveux, sur les atteintes des autres organes, notamment respiratoires. Enfin, les personnes atteintes de formes symptomatiques, notamment sévères, pourraient présenter des séquelles notamment cognitives et pourraient être exposés à un risque accru de pathologies neurodégénératives.

La présence d'ARN viral dans le système nerveux est décrite (pas fréquemment, même en présence de complications neurologiques), mais l'entrée et le tropisme de ce virus ne sont pas très bien compris. La revue des atteintes neurologiques associées aux autres virus dont le MERS-CoV ayant fait son apparition en 2012 ou encore les SARS-CoV-1 apparu en 2009 est utile pour aider à comprendre les atteintes cérébrales par infection des cellules neurales. Les atteintes neurologiques ne sont pas limitées aux actions neurologiques directes du virus. Nous évoquerons d'autres hypothèses et mécanismes, impliquant le système immunitaire.

Dans une première partie, nous présenterons l'épidémiologie de cette pandémie liée du SARS-CoV-2 et de son histoire virale.

Dans une deuxième partie, sera présentée les atteintes cliniques associées au SARS-CoV2, avec en particulier les atteintes neurologiques avant d'aborder, dans la troisième partie, les hypothèses physiopathologiques (virologique, immunologique et immuno-virologique).

Un chapitre concernera également l'impact de l'infection et de la pandémie sur les pathologies neurologiques chroniques lié par exemple à une carence de prise en charge pendant la pandémie (telle que la maladie d'Alzheimer ou encore la maladie de Parkinson).

Nous conclurons sur les perspectives biologiques diagnostiques et physiopathologiques de ce travail bibliographique potentiellement explorées dans le mémoire de DES de biologie médicale.

II. Le virus SARS-CoV-2

A. Histoire naturelle

Les coronavirus appartiennent à l'ordre des *Nidoviridae*, au sous-ordre des *Cornidovirinae*, de la famille des *Coronaviridae*, dont les sous-familles sont les *Letovirinae* (incluant les *Alphaletovirus*) et les *Orthocoronavirinae* incluant les *Alphacoronavirus* (17 espèces), *Bétacoronavirus* (12 espèces), *Gammacoronavirus* (2 espèces) et *Deltacoronavirus* (7 espèces) (Helmy et al. 2020) (Machhi et al. 2020).

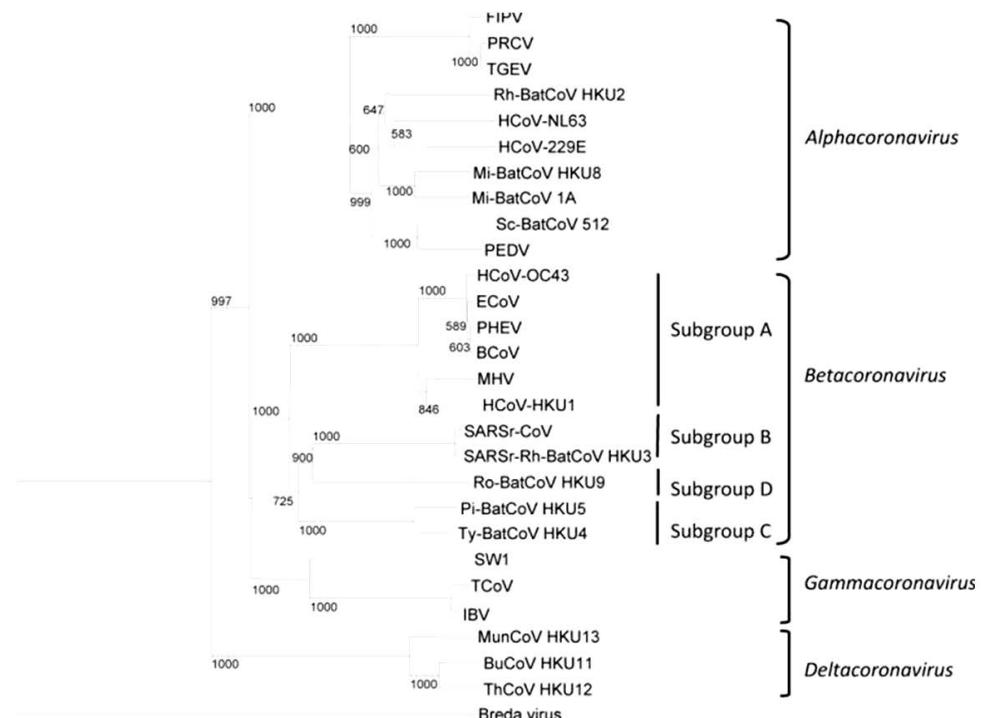


Figure 1.

Classification des coronavirus après analyse par comparaison de leurs séquences d'ARN (Woo et al. 2010).

Les coronavirus sont des virus à ARN ayant plusieurs hôtes possibles (mammifères, oiseaux) dont l'homme (Helmy et al. 2020). Les alpha et bétacoronavirus infectent les mammifères, les gamma et delta touchant plutôt les oiseaux (Wertheim et al. 2013).

Leur origine est à 75 % zoonotique. Ils ont une capacité mutationnelle significative leur conférant un avantage d'adaptation et ceci grâce à une capacité de recombinaison responsable d'une diversification virale (Helmy et al. 2020).

Le premier coronavirus B814 infectant l'homme a été isolé dans les années 1960 dans des prélèvements respiratoires d'un patient ayant eu une pneumonie (Kahn et McIntosh 2005).

Le SARS-CoV-2 fait partie des 7 coronavirus qui sont transmis à l'homme dont trois pouvant provoquer un syndrome de détresse respiratoire assez sévère (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 et MERS-CoV). L'analyse moléculaire du génome de ce virus a permis de savoir que 79 % et 51,8 % des séquences nucléotidiques sont partagées entre le SARS-CoV-2 et respectivement le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV (Machhi et al. 2020). Il a aussi 89 % d'homologie de séquence avec le CoV RaTG13 retrouvé chez la chauve-souris, ce qui soutient son origine zoonotique (Helmy et al. 2020). Le pangolin serait l'intermédiaire nécessaire au passage de ce coronavirus à l'homme, car des études récentes ont montré l'existence d'un virus spécifique avec un nucléotide de différence avec le SARS-CoV-2.

B. Les protéines virales

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN de 30K bases (29 903 nucléotides) (Helmy et al. 2020). Il est sphérique, avec un diamètre de 80 à 160 nm (Machhi et al. 2020). Le génome est composé de deux régions non transcrtes en 5' et 3' et onze cadres de lectures (ORF ou open reading frames au nombre de 6) codant pour 27 protéines différentes .

Gene	From	To	Gene Length (Nucleotide)	Protein	Protein Length (Amino Acid)
<i>5' UTR</i>	1	265	265	Untranslated	–
<i>orf1ab</i>	266	21,555	21,290	pp1ab pp1a	7096 4405
<i>S</i>	21,563	25,384	3822	S	1273
<i>orf3a</i>	25,393	26,220	828	orf3a	275
<i>E</i>	26,245	26,472	228	E	75
<i>M</i>	26,523	27,191	669	M	222
<i>orf6</i>	27,202	27,387	186	orf6	61
<i>orf7a</i>	27,394	27,759	366	orf7a	121
<i>orf7b</i>	27,756	27,887	132	orf7b	43
<i>orf8</i>	27,894	28,259	366	orf8	121
<i>N</i>	28,274	29,533	1260	N	419
<i>orf10</i>	29,558	29,674	117	orf10	38
<i>3' UTR</i>	29,675	29,903	229	Untranslated	–

Tableau 1. Les différents ORF avec le nom des protéines codées (Helmy et al. 2020).

Ainsi, le gène ORF 1ab constitue les deux tiers du génome du SARS-CoV-2 et code pour 16 protéines non structurales (NSPS). Le tiers restant code pour 4 protéines structurales (protéines S, M, N et E) et 6 protéines accessoires.

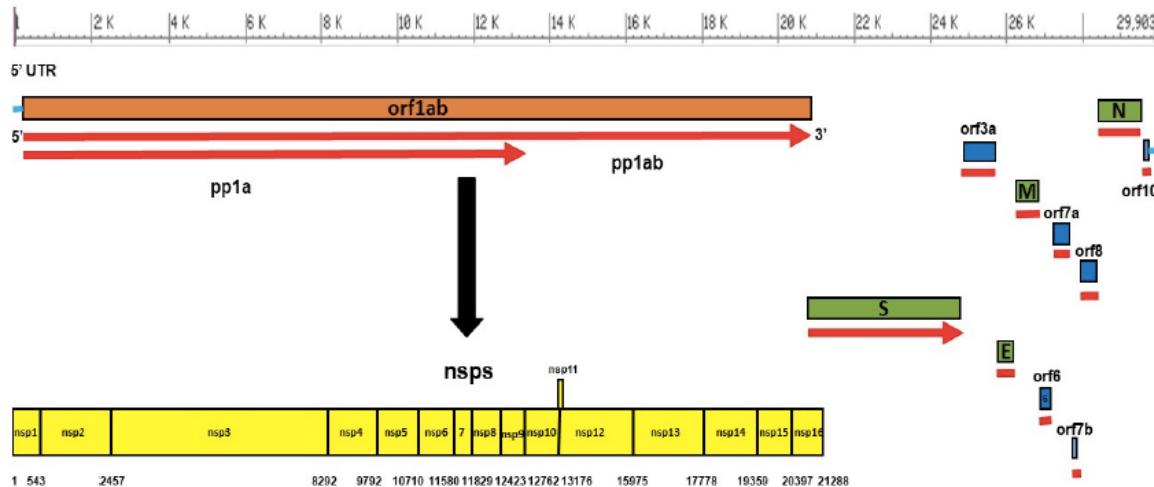


Figure 2.

Le génome du SARS-CoV-2 et la traduction protéique correspondante (Helmy et al. 2020).

La glycoprotéine S ou Spike est une glycoprotéine transmembranaire (hétéro-trimère) aux fonctions multiples et retrouvée dans de nombreux virus (Dhama et al. 2020). Sa taille varie entre 1 160 et 1 400 acides aminés (Belouzard et al. 2012). Elle a un aspect de couronne et de ce fait est responsable du nom de coronavirus tiré de cette constatation faite sur microscope électronique (Dhama et al. 2020).

Elle est impliquée dans le mécanisme d'entrée du virus d'entrer en contact avec d'une cellule hôte. Différents récepteurs à cette protéine ont été évoqués (Beniac et al. 2006). Elle est ainsi capable d'induire une réponse immunitaire de l'hôte (F. Li 2016). Elle est divisée en deux parties : S1 et S2 (Belouzard et al. 2012). Chaque partie possède une fonction distincte. La sous-unité S1 est responsable de l'interaction du virus avec la cellule, la partie S2 porte le rôle du processus de fusion avec la membrane de la cellule hôte. La sous-unité S1 est divisée en deux sous-domaines : C-terminal et N-terminal. Le domaine C-terminal (RBM) contient le motif de liaison à **l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2)**. La substitution d'acides aminés dans la séquence du RBM permet de modifier le tropisme du SARS-CoV-2 pour son hôte (Dhama et al. 2020). La transmission virale d'une personne à l'autre peut être

responsable de substitutions nucléotidiques dans le génome du virus et ainsi être modifiée, peut-être à cause de son affinité pour la cellule hôte si cela touche le domaine de liaison au récepteur (Dhama et al. 2020).

La protéine M est la protéine la plus abondante de la particule virale. Elle donne la forme sphérique à l'enveloppe virale (Neuman et al. 2011). Elle se lie à la nucléocapside. Sa composition en acides aminés est très variable, mais sa structure reste constante tout au long des différentes générations, et cela permet l'assemblage efficace du nouveau virion formé (Arndt, Larson, et Hogue 2010). Elle possède trois domaines transmembranaires : sa partie N-terminale étant située à l'extérieur de la membrane, sa partie C-terminale à l'intérieur (Dhama et al. 2020).

La protéine E du coronavirus est la plus petite des protéines structurales, son rôle n'étant pas tout à fait compris (Dhama et al. 2020) (Schoeman et Fielding 2019b). Elle aurait un rôle dans la pathogénicité, l'assemblage et la libération de virion après multiplication intra-hôte. Elle serait en réalité une porine et permettrait un flux ionique non négligeable. Elle possède trois domaines, N-terminal hydrophile, un domaine transmembranaire hydrophobe et un domaine C-terminal efficient (Schoeman et Fielding 2019b). Sa composition en acide nucléique est conservée chez le SARS-CoV-2(A. Wu et al. 2020).

La protéine N forme un complexe avec le génome viral, il facilite l'interaction avec la protéine M, essentielle lors de l'assemblage du virion, et permet une transcription plus facile du génome viral (Dhama et al. 2020). Elle possède trois domaines : le N-terminal lié à la région 3' du génome via des interactions électrostatiques, le C-terminal et un domaine de liaison à l'ARN riche en sérine et arginine capables d'interagir directement avec l'ARN et étant responsables de signalisation cellulaire (McBride, Van Zyl, et Fielding 2014). Il module également la réponse antivirale de l'hôte en ayant une activité anti-interféron et permet de dissimuler l'ARN du virus dans la cellule sans qu'elle ne soit détectée comme étrangère (Cui et al. 2015). En comparant la séquence de cette protéine par rapport à celle du SARS-CoV-1, il existe 5 substitutions en acides aminés dispersées dans les différents domaines citées (Dhama et al. 2020).

Le SARS-CoV-2 possède finalement 15 protéines non structurelles et 8 protéines accessoires dont le rôle se définit essentiellement dans la réplication virale (Dhama et al. 2020).

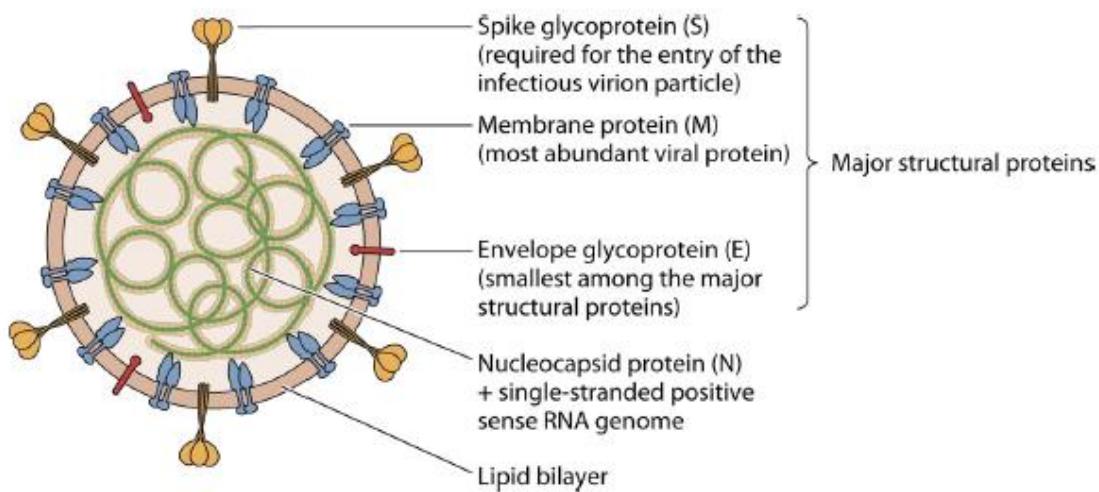


Figure 3. Structure virale du SARS-CoV-2 (Dhama et al. 2020).

C. Les récepteurs du virus

1. Le récepteur ACE2

L'entrée du virus dans la cellule hôte dépend de la liaison du virus à l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), protéine transmembranaire. Ce récepteur présente aussi une affinité pour les virus SARS-CoV-1 et NL-63 (Bossu et al. 2020a). Cette enzyme, codée par le chromosome X, catalyse physiologiquement la conversion de l'angiotensine I et II en ang (1-7) et ang (1-9), agissant comme vasodilatateur et modulateur du système cardiovasculaire (Hou et al. 2020) en régulant la pression artérielle (Bossu et al. 2020) par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Une expression réduite d'ACE2 est responsable de l'augmentation de l'angiotensine II et peut provoquer de l'hypertension. Ceci participerait à l'aggravation des patients atteints de la COVID-19 (Bossu et al. 2020) (F. Zhou et al. 2020).

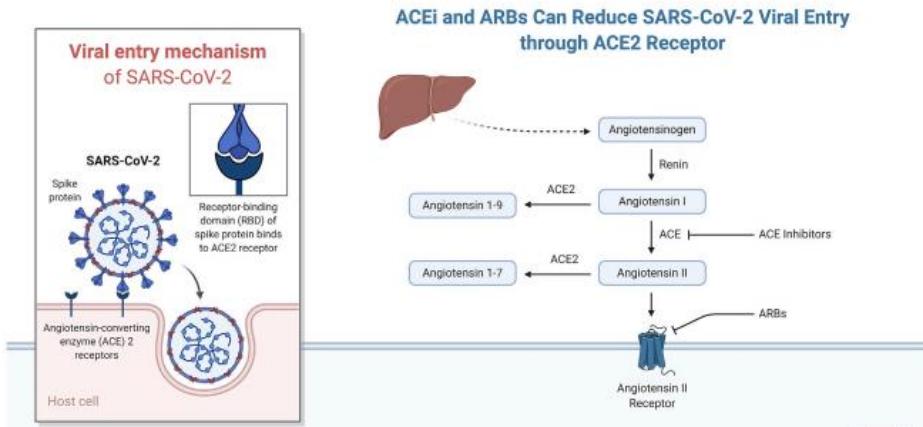


Figure 4. Le système rénine angiotensine aldostérone et (Bosso et al. 2020).

Ces observations ont conduit à supposer un effet néfaste des inhibiteurs de l'enzyme de conversion utilisé pour l'hypertension sur le risque infectieux et à proposer une explication des complications hypertensives dans la COVID-19. En fait, ces hypothèses n'ont pas été confirmées et il n'est pas indiqué d'arrêter le traitement en cas d'infection.

Les premières données concernant l'expression d'ACE2 par les différents types cellulaires ont été déduites de données de transcriptomiques et de RNAseq. Les transcrits sont majoritaires dans tout le tissu digestif (notamment l'intestin grêle, la vésicule biliaire) le rein, les testicules, le cœur. L'expression au niveau pulmonaire est proportionnellement plus faible.

Le point le plus important à considérer est qu'il existe une très grande différence entre l'expression des transcrits et l'expression protéique et notamment membranaire de la protéine (Hikmet et al. 2020). Il existe une très faible expression au niveau des cellules ciliées nasales et bronchiques. Les autres cellules pulmonaires sont négatives. À noter, au niveau olfactif, que ni les neurones olfactifs, ni les neurones du bulbe olfactif n'expriment ACE2 (Brann et al. 2020). Ce sont les cellules souches et les cellules périvasculaires qui l'expriment. Il existe une expression faible au niveau des cellules endothéliales des glandes endocrines et du cœur. L'expression est importante au niveau des entérocytes à tous les niveaux. Le niveau d'expression protéique le plus intense est observé au niveau du rein et exclusivement au niveau des cellules tubulaires proximales, au niveau apical, exposé à l'urine. À noter également une expression importante au niveau des conjonctives.



Figure 5. Immunomarquage d'ACE2 respectivement au niveau rénal, intestin grêle et muqueuse olfactive (Hikmet et al. 2020).

Ces observations évoquent une infection par un autre récepteur. Il est en effet décrit, *in vivo* comme *in vitro*, des cellules infectées en l'absence d'expression d'ACE2.

2. Le co-récepteur TMPRSS2

TMPRSS2 a été identifiée pour la première fois chez des patients atteints de cancer de la prostate dont l'expression était anormalement élevée en réponse aux androgènes (Lucas et al. 2008).

C'est une protéine de surface cellulaire exprimée au niveau épithélial par différents organes et sa co-expression avec l'ACE2 facilite l'entrée et donc l'infection du sujet ayant contracté ce virus (Lan et al. 2020). On retrouvait déjà dans la littérature le rôle de cette protéine dans l'entrée du SARS-CoV-1 et du virus de la grippe (*influenzae* virus), utilisant les mêmes voies d'entrée (Stopsack et al. 2020). L'inhibition de cette protéine *in vitro* a montré une diminution d'entrée du SARS-CoV dans des cellules d'étude (Hoffmann et al. 2020), ce qui en fait une protéine essentielle dans la pathogénicité du SARS-CoV-2.

C'est une sérine protéase transmembranaire de type 2 indispensable à l'infection par le SARS-CoV-2. Il permet la fusion avec la membrane cellulaire de l'hôte et donc son entrée (Stopsack et al. 2020) en clivant la protéine S du virus. Des polymorphismes du gène de la TMPRSS2 peuvent être responsables d'une augmentation de son expression et ainsi faciliter la fusion du virus (Z. Cheng et al. 2015). L'influence des androgènes sur son expression est une hypothèse pour expliquer que la COVID-19 affecte plus les hommes que les femmes. Sa

co-expression avec l'ACE2 dans un organe permet d'expliquer l'atteinte ciblée ou non (présence des deux protéines dans différents organes comme illustré dans la figure ci-dessous).

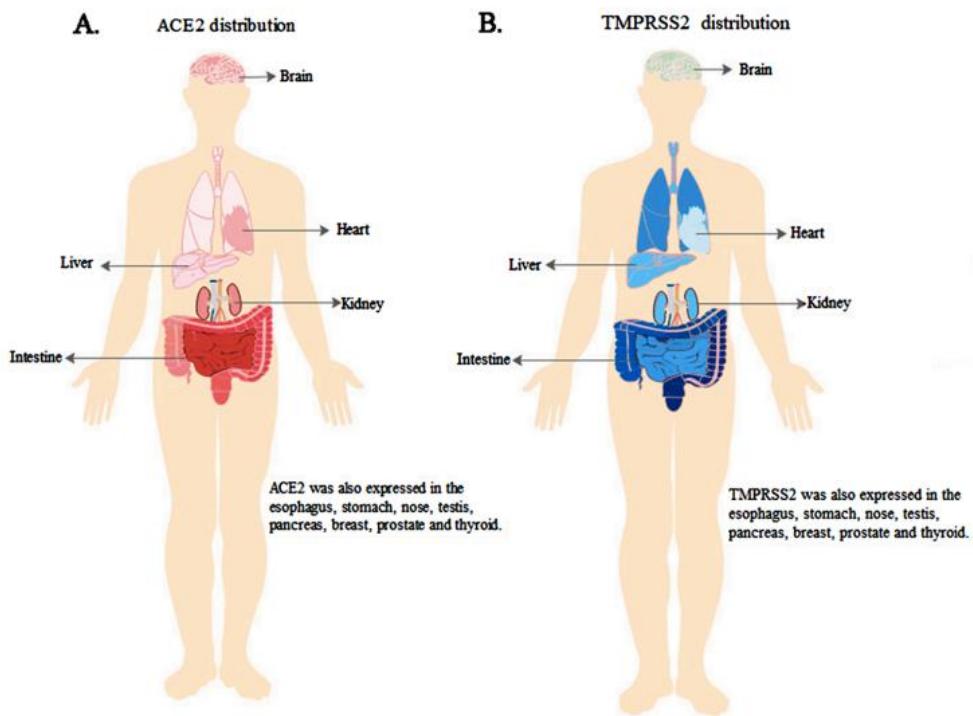


Figure 6.

Distribution relative (en fonction de l'intensité de la couleur) respectivement d'ACE2 en rouge et de TMPRSS2 en bleu.

3. CD147

CD147 (ou basigine) est connu pour être un récepteur pour l'infection par le plasmodium des globules rouges. Il est évoqué dans une publication « on line » (BioRxiv, Wang K et al. 2020) une interaction entre la glycoprotéine S et CD147 en utilisant un anticorps anti-CD147 dans un modèle d'infection in vitro. Cette interaction pourrait être responsable de l'entrée du virus et ainsi expliquer comment des cellules qui ne contiennent pas l'ACE2 ou le binôme ACE2/TMPRSS2 simultanément peuvent être infectées quand même par ce virus. Il est proposé que ceci expliquerait la lymphopénie du fait que les lymphocytes n'expriment ni ACE2, ni TMPRSS2 (Helal et al. 2020, 147). Ces données sont cependant discutées par d'autres équipes qui infirment le rôle de co-récepteur pour le SARS-CoV-2 (BioRxiv, Shilts J et al. 2020)

D. Spécificité du SARS-CoV-2 par rapport aux autres coronavirus humains

Le SARS-CoV-2 est le dernier coronavirus humain apparu en décembre 2019. Il existe déjà six autres coronavirus appartenant aux bétacoronavirus (comme le SARS-CoV-1 ou MERS-CoV) ou les alphacoronavirus (Comme le Hcov NL63 ou encore le HCov -229 E) (Woo et al. 2010). Le SARS-CoV-2, part son homologie de séquence à 80 % avec le SARS-CoV 1, 52 % avec le MERS-CoV, a été classé comme un bétacoronavirus (Machhi et al. 2020).

Comme les deux derniers virus, il va provoquer un syndrome respiratoire sévère pouvant conduire au décès du patient. Comme le SARS-CoV-1, il a été retrouvé pour la première fois chez des patients atteints de pneumonies atypiques en Chine. 8 096 personnes ont été infectées avec 774 morts. Les signes cliniques sont similaires à ceux rencontrés dans la COVID-19. Apparu en 2012 au Moyen orient, le MERS-CoV donnera les mêmes signes cliniques que le SARS-CoV-1 avec 35 % (2 519 cas et 866 morts dont 80 % en Arabie Saoudite) de mortalité estimée (Machhi et al. 2020). Pour ces trois virus, il a été rapporté que leur transmission à l'homme venait d'animaux intermédiaires (origine zoonotique) à partir de coronavirus initialement retrouvé chez la chauve-souris (recombinaison de coronavirus de chauve-souris capable d'infecter d'autres espèces animales (Helmy et al. 2020)). Pour le MERS-CoV, il s'agit du chameau, pour le SARS-CoV-1, il s'agit de la civette de palmier asiatique, et pour le SARS-CoV-2, on suppose qu'il y a une transmission à partir d'un coronavirus retrouvé chez le pangolin qui a muté et s'est adapté à l'espèce humaine (Helmy et al. 2020). Concernant les autres coronavirus (OC43,229 E, NL63, HKU1), ils provoquent des symptômes moins sévères, syndromes pseudo-grippaux et gastro-intestinaux (Helmy et al. 2020). Ils ont une tendance de saisonnalité. Le SARS-CoV-2 se caractérise du MERS-CoV et du SARS-CoV-1 en premier lieu son haut potentiel de transmission. Elle se fait pour ce virus entre une personne asymptomatique et a lieu par manuportage, gouttelettes d'aérosol (éternuement, postillon) ou encore par voie fécale-orale lors de la période d'incubation (Helmy et al. 2020). Il ne faut pas oublier que ces virus attaquent plus facilement les personnes susceptibles (co-morbidités, âge, etc...)

Comme le SARS-CoV-2, le MERS-CoV et le SARS-CoV 1 possèdent les quatre protéines structurales essentielles à la réplication de virion au sein de l'hôte (S, M, N et E).

Contrairement aux deux autres, le MERS-CoV entre dans la cellule hôte en utilisant le DDP4 (Dipeptidyl peptidase 4), alors que Les SARS-CoV utilisent plutôt les ACE2.

La caractéristique particulière du SARS-CoV-2 par rapport aux autres coronavirus pouvant infecter l'homme et le clivage protéolytique par la furine au niveau d'un site S1-S2 en amont du site de clivage par TMPRSS2 qui est, lui, commun avec les autres virus. La convertase furine est une protéine transmembranaire de type I qui est exprimée de manière ubiquitaire dans les tissus et cellules eucaryotes. Elle clive, pendant leur transport au cours de leur biosynthèse, les précurseurs de nombreuses protéines incluant des hormones, des facteurs de croissance, des cytokines, des récepteurs membranaires et des molécules d'adhésion. La séquence consensus optimale comprend des motifs multibasiques R-X-R/K-R.

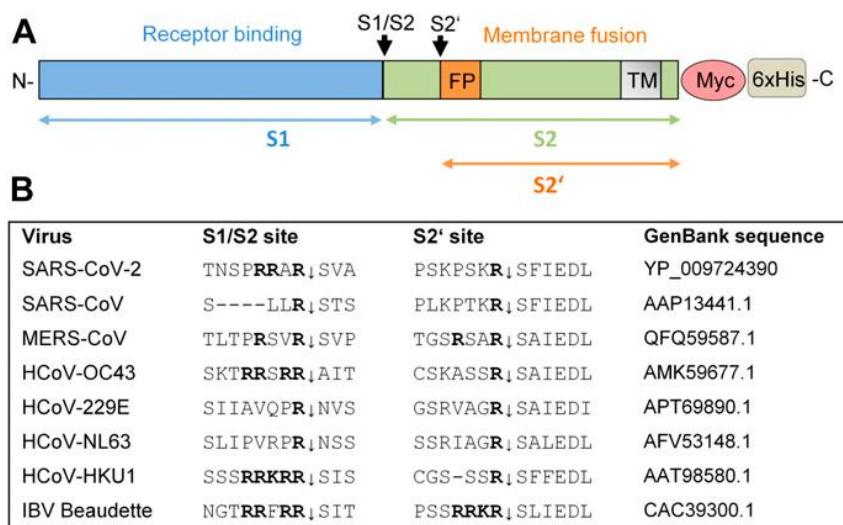


Figure 7. Comparaison des séquences au des sites de clivage par la furine et TMPRSS2 de protéine S des coronavirus humains.

L'inhibition au niveau du site S1/S2 est suffisant pour inhiber l'infection et la fusion dépendante du motif « signal peptide » induit par le clivage par la TMPRSS2, qui est responsable de la fusion du SARS-CoV-2 avec la cellule hôte (Hoffmann, Kleine-Weber, et Pöhlmann 2020).

Elle clive la glycoprotéine S au niveau d'une jonction entre la sous-unité S1 et S2. Ce site contiendrait une répétition de plusieurs arginines permettant ce clivage (Hoffmann, Kleine-Weber, et Pöhlmann 2020). Un site similaire existe pour le MERS-CoV mais il est dix fois moins sensible à la furine. Le clivage furine est la première étape qui semble nécessaire pour

induire une déformation conformationnelle nécessaire pour le clivage par la TMPRSS2 (Kleine-Weber et al. 2018). Ce mécanisme a été observé dans les cellules pulmonaires. Lorsque la TMPRSS2 est absente d'une cellule hôte, la cathepsine L vient cliver ce domaine de façon non spécifique. Ce domaine de répétition d'arginine (site de clivage multibasique) est retrouvé dans les coronavirus humains (OC43, HKU1, MERS-CoV(Hoffmann, Kleine-Weber, et Pöhlmann 2020). Il peut également être activé par un ensemble de convertases ubiquitaires favorisant ainsi une atteinte plus sévère. L'acquisition de ce domaine pourrait être liée à une recombinaison de virus zoonotiques (Iwata-Yoshikawa et al. 2019) favorisant l'infection chez l'homme. L'inhibition de cette protéase peut être retenue comme hypothèse d'un futur traitement contre le Sars-CoV-2 (Bestle et al. 2020).

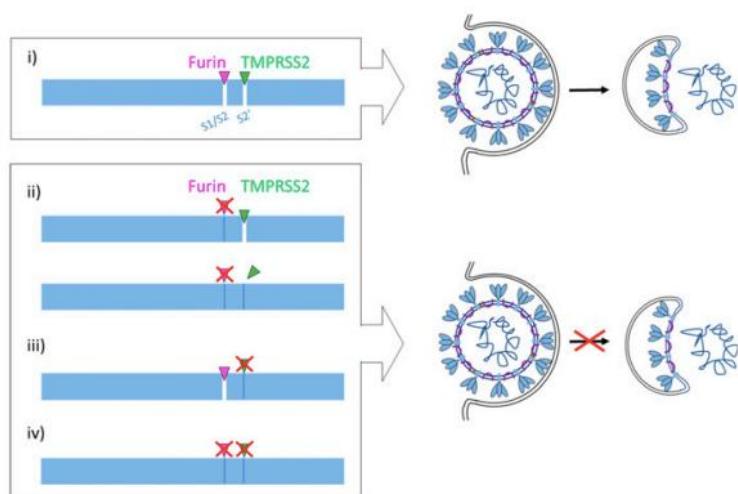


Figure 8. L'infection nécessite l'action des 2 protéases (i). L'inhibition de la furine avec ou sans clivage par la TMPRSS2 (ii) ou l'inhibition de TMPRSS2 (iii) inhibe l'infection. Une double stratégie (iv) est synergique (Bestle et al. 2020).

E. RéPLICATION

Comme tous les virus, le SARS-CoV-2 utilise les différents organites cellulaires pour se répliquer. Cette réPLICATION débute par l'interaction de la sous-unité S1 (présence d'un élément de liaison au récepteur RBD) avec l'ACE2 puis s'en suit un clivage de cette sous-unité au profit de la S2 (par la TMPRSS2) responsable de la fusion du virus avec la membrane cellulaire (Ortiz-Prado et al. 2020). Ce RBD est l'un des éléments des variables du génome du SARS-CoV-2 (Andersen et al. 2020).

Après fusion de S2 avec la membrane cellulaire, on observe une endocytose et une libération du contenu viral dans le cytosol cellulaire (Ortiz-Prado et al. 2020). La libération de l'ARN permet la traduction des orf1a et ORF1b en polyprotéines pp1a et pp1b qui sont traités par des protéases virales en répliques qui vont ensuite s'assembler en complexe de réPLICATION-transcription responsable de la duplication et l'expression de l'ensemble des éléments nécessaires à la synthèse de nouveaux virions. Les protéines sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique cellulaire. L'interaction des différentes protéines néosynthétisées permet l'assemblage du nouveau virion qui est transporté dans des vésicules prêtes à l'exocytose.

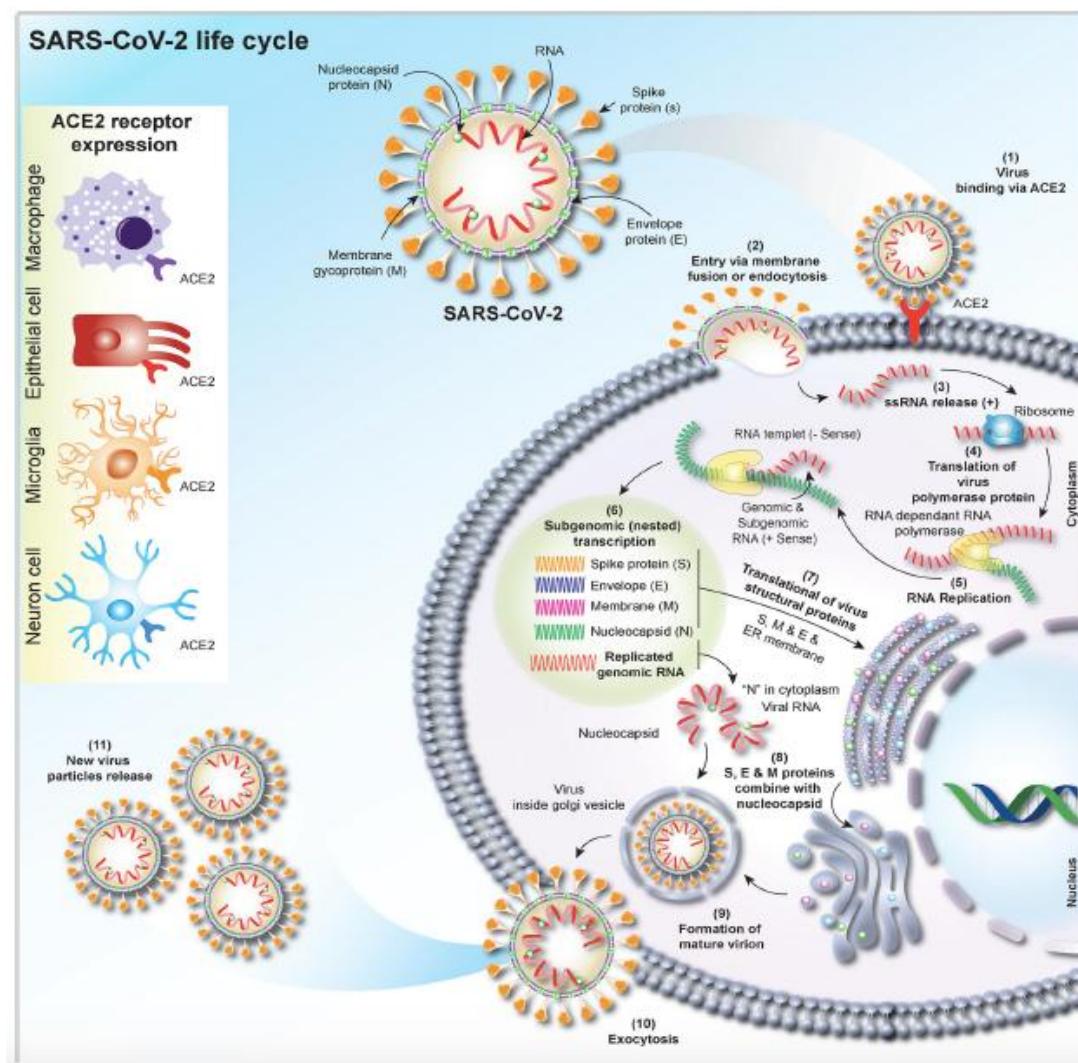


Figure 9.
représentant les étapes du cycle viral du SARS-CoV-2 au sein de la cellule hôte
(Machhi et al. 2020).

III. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique, élément majeur de détection de la COVID-19, est une étape majeure dans la prise en charge et l'isolement rapide des personnes atteintes.

Les principales approches et leurs caractéristiques sont portées dans le tableau ci-dessous

Technology	Molecular Tested	Laboratory or Point of Care	Time to Results	Typical Sample Site	Number of Samples/Batches
rRT-PCR	Viral RNA	Laboratory-based	3-4 h	Nasopharyngeal swab, sputum	Up to 96 samples
LAMP	Viral RNA	POC	2-3 h	Nasopharyngeal swab, sputum	1-4 samples
Lateral Flow	Antibody or Antigen	POC	15-20 min	Blood	1 patient sample
ELISA	Antibody or Antigen	Laboratory-based	1-3 h	Blood	Up to 96 samples

Tableau 2. Caractéristiques des différentes technologies utilisées pour le diagnostic du SARS-CoV-2 (Younes et al. 2020).

1. Conditions de prélèvement et de transport

Les prélèvements liés à la COVID-19 au laboratoire sont essentiellement les prélèvements nasopharyngés et oropharyngés grâce à un écouvillonnage (par des personnes protégées pour éviter la contamination pour réalisation de RT-PCR (Zhai et al. 2020a) ou réalisation de culture (recherche de nouvelle souche). Le prélèvement oropharyngé a une sensibilité de 53 % (Zhai et al. 2020a) et donc devrait être complété par un examen clinique et radiologique. Le transport du prélèvement est un élément limitant dans le diagnostic puisque la rapidité du transport conditionne la rapidité de diagnostic.

Les erreurs liées aux prélèvements peuvent être responsables de 46 à 68,2 % d'erreurs diagnostiques (Plebani 2006). Il est préférable de prélever les patients (sang ou nasopharyngé/oropharyngé) à des périodes différentes et assez spécifiques afin d'éviter les faux négatifs, car cela pourrait participer à la diffusion du virus par manque diagnostic. Les faux positifs quant à eux ont des conséquences sociales puisqu'ils impliquent un isolement des personnes finalement non malades. Le personnel médical doit donc être au point sur ces risques afin de les éviter au maximum.

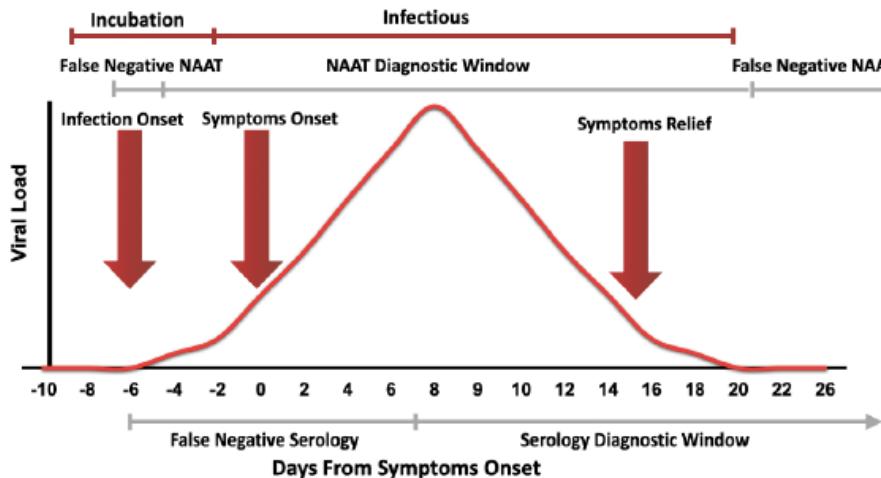


Figure 10. Fenêtres sérologique et nucléique en fonction de l'évolution symptomatologique dans le temps de la COVID-19 (Younes et al. 2020).

Les erreurs liées à des prélèvements en quantité insuffisante, les mauvaises conditions de transport (prolongement du temps de transport), la présence de substances interférentes (composants cellulaires présents dans le prélèvement) ou bien le mauvais pipetage et le mélange de deux échantillons peuvent avoir des conséquences directes sur la santé du patient et de la société (Lippi et al. 2017).

2. RT-PCR

La RT-PCR reste le gold standard (Mathuria, Yadav, et Rajkumar 2020) au laboratoire pour le diagnostic du SARS-2 (Younes et al. 2020) avec un délai de rendu de résultat autour de 3-4h.

La RT-PCR peut être utilisée sur un ensemble de prélèvements (nasal, oropharyngé, biopsies, sang, LBA, expectorations...) et donc demeure assez pratique (Wenling Wang et al. 2020).

La RT-PCR porte un intérêt diagnostic évident lors de l'apparition des premiers symptômes de la COVID-19 contrairement à la sérologie. Cependant, la sensibilité est significativement inférieure au scanner pulmonaire (Younes et al. 2020b). Le résultat de la RT-PCR peut être affecté par la manipulation de l'échantillon, la source et le moment du prélèvement, et les performances du kit lui-même (Younes et al. 2020b). De ce fait, la FDA avait conclu qu'un test RT-PCR SARS-CoV-2 négatif n'excluait pas la maladie et qu'il faut utiliser d'autres tests. Vu le besoin évident de diagnostic rapide et fiable, des techniques par amplification d'acides nucléiques ont été développées. Ainsi, RT-LAMP (REVERSE TRANSCRIPTION LOOP MEDIATED

ISOTHERMAL AMPLIFICATION) permet un dépistage rapide. Technique automatisée, elle permet d'amplifier l'ARN du virus dans le prélèvement en température constante (contrairement à la RT-PCR) avec un résultat qui peut être visible directement. La sensibilité est comparable à la RT-PCR (Younes et al. 2020).

3. Sérologie

Les tests sérologiques ont fait leur apparition à la suite de la RT-PCR. L'objectif étant de détecter des anticorps viraux afin de confirmer l'exposition de l'individu au virus. Ces tests sont essentiellement faits par ELISA (manuel ou automatisé). La présence d'anticorps est testée contre deux molécules : la molécule spike et la nucléocapside. Les anticorps sont beaucoup plus stables que l'ARN ce qui permet une manipulation plus aisée. Ainsi, ils permettent d'avoir une idée de la prévalence de l'infection dans la population en s'intéressant aux types d'anticorps et à leur spécificité.

Après une primo-infection récente, les IgM sont détectables après quelques jours seulement. Les IgG sont détectables 3 jours (moins de 40 % des individus sont positifs à ce délai) après le début des symptômes et jusqu'à 7-10 jours après (Lauer et al. 2020). Il existe une corrélation entre les titres des anticorps et la sévérité de la pathologie. La présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2 ne garantit pas la protection contre ce virus, d'une part car ils ne sont pas systématiquement neutralisants, d'autant plus qu'ils sont présents à faible titre.

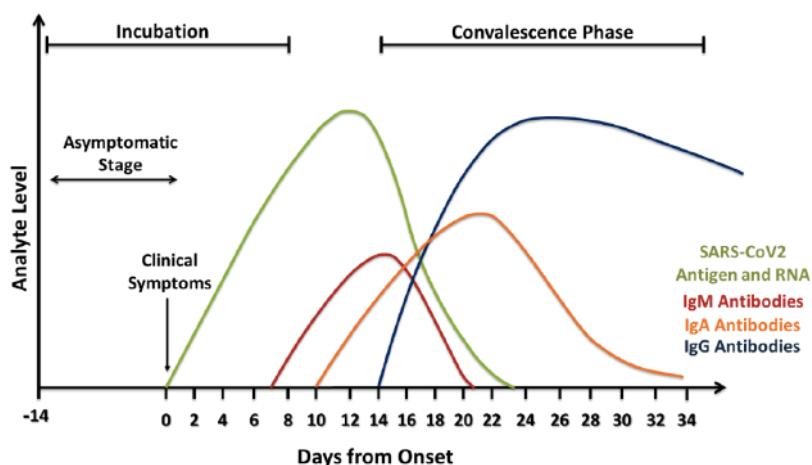


Figure 11. Fenêtre de positivité des différents biomarqueurs du SARS-CoV-2

4. Les tests antigéniques

Le premier coronavirus a été identifié pour la première fois dans les années 60 dans les sécrétions nasales d'un patient infecté. Pour le SARS-CoV 2 , la première technique de diagnostic rapide approuvée par l'OMS est la RT-PCR (Abduljalil 2020). L'approche antigénique pourrait être une bonne alternative à la PCR et la sérologie de Point-of-care pour les laboratoires. Cela permettrait d'avoir un résultat rapide (avec une certaine sensibilité). Il est basé sur la détection de domaines protéiques conservés chez le SARS-CoV2 (Abduljalil 2020). Ces techniques seraient recommandées pour le diagnostic précoce et rapide de la maladie (Diao et al. 2020) car cela permettra un isolement (quarantaine) et une prise en charge rapide des patients (Yan, Chang, et Wang 2020). L'analyse des différents tests antigéniques existants illustrent que les sensibilités de ces tests sont très variables (entre 15 et 94% avec une moyenne autour des 56%) mais des spécificités autour de 99,5% (Mak et al. 2020) (Dinnes et al. 2020). Ceci est probablement lié à un problème de seuil de détection. Cette approche antigénique au niveau oro-pharyngé est donc proposée pour compléter la stratégie diagnostique. **Cependant, jusqu'à présent, aucun test ne recherche l'antigénémie dans les liquides biologiques.**

5. Culture virale

La culture cellulaire est utilisée afin de déterminer les nouvelles souches virales, diagnostiquer la pathologie ou tester des médicaments, des vaccins et détecter les anticorps neutralisants (Younes et al. 2020). Il s'agit d'un milieu DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium) supplémenté avec 2 % de sérum de veau foetal et incubé à 37°C avec 5 % de CO2 (Mathuria, Yadav, et Rajkumar 2020) utilisé pour l'inoculation virale à partir de prélèvements oropharyngés ou nasopharyngés. On observe ainsi un effet cytopathogène après 3 jours de culture (Mathuria, Yadav, et Rajkumar 2020). Ainsi, la présence du virus peut être confirmée par réalisation d'une RT-PCR. Des cellules épithéliales respiratoires ont été utilisées en Chine afin d'étudier la physiopathologie virale (Zhu et al. 2020).

6. Test de neutralisation

Cette méthode est utilisée pour connaître la réponse des anticorps face à un virus ainsi que l'étude de l'inhibition virale par ces derniers. Il s'agit d'une méthode sensible et spécifique. Il

va détecter ainsi uniquement les anticorps capables de neutraliser le virus et non tous les anticorps dirigés contre les antigènes viraux (Payne 2017) . Cette technique a un intérêt dans le développement de vaccin par sélection des anticorps neutralisants(Younes et al. 2020). Le titre de ces anticorps est déterminé par effet cytopathogène sur culture cellulaire.

IV. Épidémiologie

Des cas de pneumopathies atypiques ont été relevés dans la province de WUHAN (Chine)(Benedetti et al. 2020) dès la fin décembre 2019 révélant un nouveau type de coronavirus responsable de ce que déclarera l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme pandémie le 11 mars 2020 (« ABOOTALEBI S. 05 2020 Description épidémiologique des atteintes cerebrovasculaires du COVID.pdf », s. d.). Ce virus sera génotypé le 12 Janvier 2020 (Ortiz-Prado et al. 2020) et sera nommé SARS-CoV-2. La COVID-19 est la plus grande pandémie observée depuis celle de 1918 du virus *Influenzae* (Osuchowski et al. 2020).

Les données récentes (12 août 2020) montrent que plus de 20 millions de personnes ont été infectées par le SARS-CoV-2, causant 740 000 morts dans le monde entier (Dong, Du, et Gardner 2020). Ainsi, le R0 (nombre de reproductivité basique) déterminant la transmission intrinsèque du virus au sein d'une population (Zhai et al. 2020) est *a priori* de 3 pour ce virus (Osuchowski et al. 2020) avec un temps de doublement de la taille pandémique au bout de 7,4 jours (Zhai et al. 2020). De ce fait, la distanciation sociale et la quarantaine ont été largement mises en place par les différents gouvernements pour pallier ce fléau.

La transmission de ce virus se fait principalement par voie respiratoire, mais aussi par contact étroit ou contact avec des surfaces contaminées, d'où le nombre de contaminations en forte augmentation dans le monde. Ceci est probablement lié aux transactions humaines par différentes voies (aérienne, maritime, etc.) avec une incubation entre 2 et 14 jours et une moyenne estimée à 5,2 jours. La forte incidence de symptomatologie ressemblant à la grippe a causé une saturation rapide des services hospitaliers (urgences et réanimation) (Osuchowski et al. 2020). Le premier épicentre de la pandémie était l'Asie et particulièrement la Chine avant d'être transféré en Europe entre mars et avril 2020 (surtout l'Italie, l'Espagne et la France), puis les États-Unis et le Brésil (Simbana-Rivera et al. 2020).

Une étude rapporte des cas plus sévères et une mortalité plus élevée chez les patients hommes ou femmes âgées. En Chine, de rares cas ont été observés chez les enfants (Ortiz-Prado et al. 2020). La mortalité liée à la COVID était inférieure à 0,5 % chez les patients de moins de 50 ans, 2 % chez les patients de 50-59 ans, 4 % chez les 60-69 ans, 8 % chez les 70-79 ans, et 16 % chez les plus de 80 ans. Cependant 80,9 % des cas de COVID-19 n'auront pas besoin d'hospitalisation. Les chiffres espagnols (2^e pays le plus touché en Europe après l'Italie), pays dont la population est semblable à la France, nous montrent que 23 % des patients testés positifs font des complications liées à la maladie, et 7 % de cette population testée se retrouve dans un état critique (détresse respiratoire, choc septique, défaillance multi-organes). Le nombre de cas détectés est variable selon chaque pays et chaque période de la pandémie, mais aussi en rapport avec la population et les moyens diagnostics disponibles. Selon les régions du monde, la gravité ne sera pas la même. La présence de comorbidité chez les patients (diabète, hypertension, obésité, maladies pulmonaires ou cardiovasculaires, tumeurs) en plus de l'âge (certaines études parlent de sexe masculin) (Benedetti et al. 2020) augmentent le risque de complications chez ces patients (Ortiz-Prado et al. 2020). Le développement de différents modèles mathématiques (comme celui de ARIMA) a permis de comprendre l'évolution de cette pandémie dans certains pays comme l'Italie, la France ou encore l'Espagne, en suggérant une prédition de prévalence et de l'incidence à partir des données acquises (Ceylan 2020)

S. ABOOTALEBI ET AL.

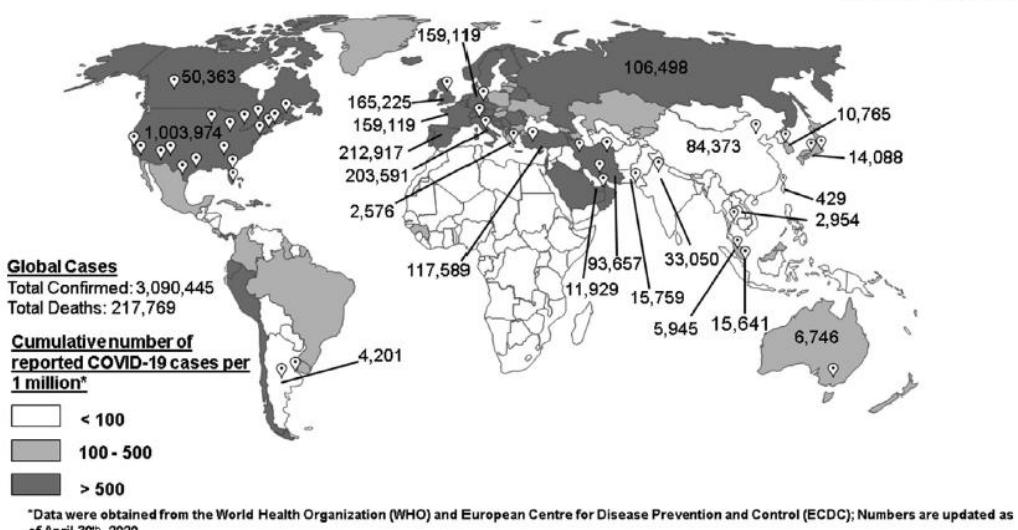


Figure 12. Carte mondiale issue des données de l'Organisation mondiale de la santé et du Centre européen de prévention et contrôle des maladies montrant le nombre de cas de la COVID-19 au 30 avril 2020 (« ABOOTALEBI S. 05 2020 Description épidémiologique des atteintes cerebrovasculaires du COVID.pdf », s. d.).

V. Atteintes cliniques

A. Atteinte respiratoire

L'infection causée par le SARS-CoV-2 a été observée pour la première fois chez des patients atteints de pneumonies spécifiques contagieuses. Cette infection a d'abord porté le nom de pneumonie de WUHAN, puis de COVID-19 (Y.-C. Wu, Chen, et Chan 2020).

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont les signes respiratoires avec la toux, une respiration difficile, des crépitements, voire une détresse respiratoire.

Ils sont un indicateur de l'évolution infectieuse de la COVID-19 (Villapol 2020). L'invasion du virus sur le parenchyme pulmonaire provoque une inflammation et ainsi des signes radiologiques spécifiques au scanner de type verre dépoli (Dhama et al. 2020). Des biopsies pulmonaires ont montré des dommages alvéolaires diffus, la formation de membrane hyaline et la desquamation des pneumocytes indiquant un syndrome de détresse respiratoire (Dhama et al. 2020). Les sujets ayant déjà des comorbidités de type maladies respiratoires chroniques et les fumeurs sont plus sensibles à ce virus (Baj et al. 2020).

B. Atteinte cardiaque

Voir pour revue (Nishiga et al. 2020). L'atteinte cardiaque du SARS-CoV-2 avait déjà été observée avec le SARS 1 (prévalence de 10 %) et le MERS-CoV (prévalence de 30 %). Cette atteinte est aussi plus souvent présente chez les patients avec des comorbidités de type diabète ou hypertension (prévalence des comorbidités de 32 % chez les patients ayant la COVID le 2 janvier 2020. Les différentes atteintes observées sont de type atteinte myocardique, arythmie, syndrome coronarien aigu et enfin les manifestations thrombo-emboliques qui peuvent être les premières manifestations de la COVID-19.

L'atteinte myocardique se révèle par l'augmentation de marqueurs spécifiques cardiovasculaires (élévation de la troponine hypersensible) ou une perturbation à l'ECG. L'élévation des marqueurs cardiaques (troponine T) prédirait l'hospitalisation pour les patients COVID-19 positifs. Une étude portant sur 112 patients hospitalisés pour COVID

montre que 14 d'entre eux avaient une élévation de la troponine sans signes de myocardite à l'échographie ou à l'IRM, mais d'autres études démontrent avec certitude la présence de ces signes (notamment la réduction de la fraction d'éjection ventriculaire). Le SARS-CoV-2 aurait un rôle d'atteinte myocardique direct, mais ceci n'a pas été prouvé (certaines biopsies faites sur les cœurs de patients morts de la COVID montrent une inflammation du myocarde et la présence d'ARN viral à ce niveau-là).

Le syndrome coronarien aigu (SCA) peut être également observé après atteinte par le SARS-CoV-2 et ceci est confirmé par l'élévation du segment ST, mais son incidence n'est pas vraiment connue pour le moment. Le mécanisme probablement lié à cette atteinte serait une rupture de plaque athéromateuse avec ou sans spasmes coronaires. La participation de macrophages activés ne serait pas à oublier (relargage de collagénases responsables de rupture de plaque athéromateuse ou sécrétion de facteur tissulaire responsable de thrombose. Par ailleurs, soulignons qu'une étude observationnelle menée en Italie a démontré une augmentation d'incidence de SCA hors cadre hospitalier parallèlement à l'augmentation des cas de COVID-19.

L'insuffisance cardiaque figurait parmi les premières complications liées au COVID-19 dans les études chinoises avec une incidence de 24 % sachant que la pro-BNP était élevée chez 49 % des 799 cas observés à WUHAN. Le mécanisme n'étant pas compris, il peut être en lien avec l'âge, des pathologies coronariennes, du diabète, de l'obésité ou encore avec les patients ayant une fonction diastolique réduite.

L'arythmie et l'arrêt cardiaque sont également des manifestations observées chez les patients atteints de la COVID-19. Chez les patients sans fièvre ni toux, les palpitations cardiaques sont les manifestations les plus significatives. Les traitements antibiotiques et antiviraux testés sur les patients peuvent induire des arythmies.

Les patients atteints de COVID-19 sont susceptibles de développer des thromboses (Benedetti et al. 2020), caractérisées notamment par l'élévation des D-dimères, une thrombopénie et un allongement du Temps de Quick. Ceci pourrait être amplifié par l'hypoxie induite après atteinte respiratoire (augmentation de la viscosité sanguine)

(Benedetti et al. 2020) Une étude a montré une élévation des D-dimères ($>0,5$ mg/L) chez 46 % des patients atteints de COVID-19 et hospitalisés à WUHAN (60 % de ceux qui étaient en soins intensifs). Mais ces anomalies de coagulation n'aboutissent pas forcément sur une CIVD selon la Société internationale d'hémostase et thrombose. Encore une fois, le mécanisme n'est pas tout à fait clair, mais des hypothèses sont suggérées : dommage endothérial lié à une inflammation intense induite par le SARS-2 combiné à des comorbidités (Benedetti et al. 2020). L'administration de médicaments antiviraux pourrait promouvoir la survenue d'évènements thrombo-emboliques par interaction médicamenteuse avec les plaquettes. Dans une étude rétrospective menée à New York sur 2 773 patients, 786 d'entre eux avaient reçu une anticoagulation préventive dès le diagnostic de la COVID-19. La médiane de survie était plus longue comparée à celle des patients ne l'ayant pas reçue (21 jours versus 14 jours), mais la mortalité était similaire (22,5 % versus 22,8 %). Récemment, des anticorps anti-phospholipides ont été rapportés chez des patients COVID positifs (Benedetti et al. 2020) avec une corrélation avec les formes sévères pour les anti-cardiolipine IgG (Bertin et al. 2020).

Les enfants étant moins touchés que les adultes (Ortiz-Prado et al. 2020), la majorité des cas de COVID-19 sont asymptomatiques, mais certains peuvent développer une forme similaire de la maladie de KAWASAKI liée à un état inflammatoire sévère. Une étude anglaise rapporte 5 cas d'enfants âgés de 4 à 14 ans testés positifs à la COVID-19 avec fièvre, rash, conjonctivites, œdèmes périphériques, symptômes gastro-intestinaux et douleurs. À l'échographie cardiaque, on a retrouvé chez certains patients des anomalies artérielles et coronaires.

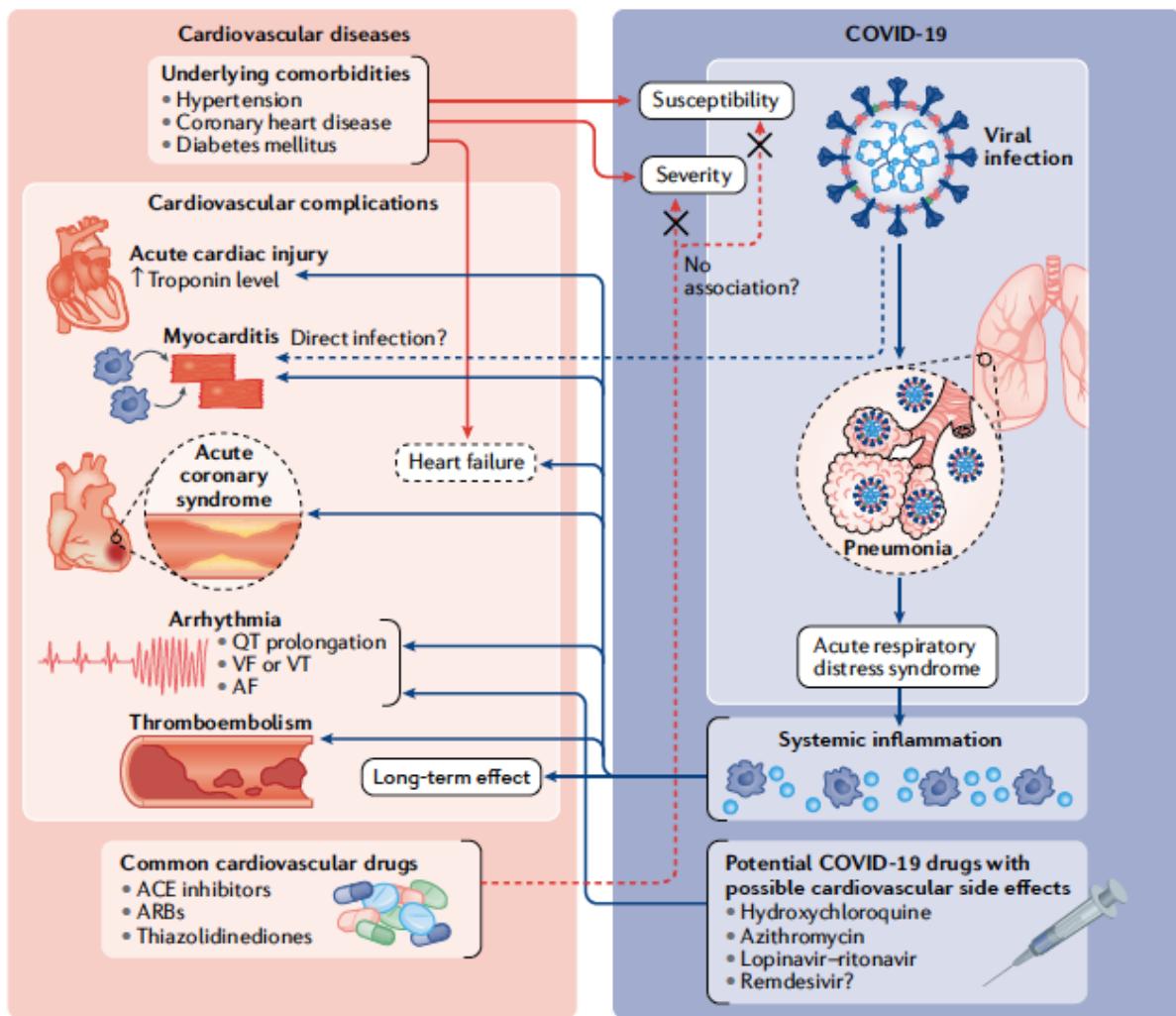


Figure 13. Liens potentiels entre l'infection par le SARS-CoV-2 et les atteintes cardiaques.

C. Atteintes digestives

Plusieurs études indiquent une multiplication du SARS-CoV-2 dans le tractus digestif liée à la présence de ACE2 dans les cellules épithéliales digestives. Les manifestations digestives sont présentes au début de la symptomatologie. Elles incluent des nausées, des vomissements, des diarrhées, de l'anorexie, une diminution de l'appétit, une dysgueusie, des saignements digestifs, une distension abdominale et des ténèses. La sévérité de la COVID-19 pourrait être corrélée au nombre de symptômes digestifs (Pan et al. 2020) qui peuvent être présents avant l'apparition des autres (Baj et al. 2020). D'autre part, les patients ayant des symptômes digestifs étaient hospitalisés plus longtemps que les patients qui n'en avaient pas. Cela parce qu'en partie, ces patients n'étaient pas suspectés d'avoir la COVID-19 s'ils

n'avaient pas de symptômes respiratoires. Dans les cas sévères, 83 % des patients avaient des symptômes anorexigènes (Pan et al. 2020).

L'atteinte digestive induit une modification de la flore intestinale (Villapol 2020) par l'inflammation générée. Nous savons depuis quelque temps déjà que le microbiote intestinal est intimement lié au système immunitaire, activant et modulant le système immunitaire inné et adaptatif. Sachant que les signes gastro-intestinaux peuvent précéder les signes respiratoires, il serait intéressant d'améliorer le dépistage de la COVID-19 via cette voie. Par ailleurs, le SARS-CoV-2 n'est pas le seul virus de la famille des coronavirus à provoquer des troubles digestifs : 40 % des patients atteints de SARS-1 (Leung et al. 2003) ont eu des diarrhées et le MERS-CoV provoque des troubles digestifs jusqu'à 50 % des patients infectés (Assiri et al. 2016).

Les patients ayant déjà un déséquilibre de leur flore intestinale pré-existante avec une susceptibilité inflammatoire ou des patients ayant des comorbidités sont plus sujets aux contaminations par ce virus (Darbani 2020).

L'ARN viral du SARS-CoV-2 peut être retrouvé pendant 20 jours (intervalle entre 8 et 37j) après contamination.

D. Atteintes hépatiques

Les patients atteints par le SARS-CoV-2 ont une atteinte hépatique variable. Les ASAT et ALAT peuvent être augmentés comme la bilirubine totale ou les Gamma-GT (Baj et al. 2020). Mais les ASAT's sont un marqueur pronostic de la COVID-19 puisque l'élévation de ces dernières est statistiquement associée à un risque de mortalité lié à ce virus (Lei et al. 2020). D'autre part, les atteintes hépatiques sont plus associées aux cas sévères que modérés (Baj et al. 2020).

Des cas d'hépatites sont décrits dans la littérature (Lagana et al. 2020) sans explication physiopathologique notable, mais des hypothèses semblent émerger : infection directe par

le virus, hépatotoxicité médicamenteuse, liaison aux cholangiocytes via l'ACE 2 ou action du système immunitaire (Zhang, Shi, et Wang 2020).

Une autre étude a montré que la mortalité des patients atteints de la COVID-19 et ayant une cirrhose était de 34 % (50 patients suivis pendant 30 jours, âgés en moyenne de 67 ans, 70 % d'hommes et 96 % ayant eu besoin d'hospitalisation) (Iavarone et al. 2020). La cause de la mort était soit une détérioration des fonctions hépatiques (de type encéphalopathie hépatique) ou le développement de complications respiratoires. Nous pouvons ainsi affirmer que la COVID-19 participe à la détérioration des fonctions hépatiques et constitue un facteur prédictif de mortalité et d'admission en services de soins intensifs chez les patients cirrhotiques ou ayant des pathologies hépatiques chroniques (Grasselli et al. 2020).

E. Atteintes rénales

L'atteinte rénale est une complication fréquente de la COVID-19 voir pour revue (Benedetti et al. 2020). Sur 193 patients atteints de la COVID-19 sévère, une augmentation de l'urée est présente chez 22 % d'entre eux et une élévation de créatinine chez 31 %. 147 patients présentent une protéinurie significative chez 60 % d'entre eux et une hématurie significative chez 48 % des patients. Dans une autre étude rétrospective de 333 patients, 75 % d'entre eux avaient des signes d'insuffisance rénale aiguë avec une incidence estimée de plus de 15 %. Cette IRA est d'autant plus présente chez les patients en services de soins intensifs (Hirsch et al. 2020). Cette atteinte est considérée par certains auteurs comme de mauvais pronostic (Durvasula et al. 2020). Aussi, la plupart de ces patients sont de sexe masculin, ont des co-morbidités et un âge avancé. Ceux qui avaient développé une IRA avaient une mortalité plus élevée.

Concernant l'aspect biologique, sur une étude de 701 patients, 11,9 % d'entre eux ayant une élévation de créatinine développaient une IRA, contre 4 % des patients avec des taux normaux (Y. Cheng et al. 2020). Lors des épidémies de SARS-1 et MERS-CoV, l'hémofiltration et l'hémodialyse ont permis de préserver le rein, ce qui suggère potentiellement un même comportement avec le SARS-CoV-2.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC), le risque d'infection respiratoire est majeur, lié à un état pro-inflammatoire constant et une défaillance du système immunitaire inné et adaptatif (Y. Cheng et al. 2020). La corrélation entre IRC et COVID-19 est encore à démontrer.

Concernant les transplantés rénaux, la prise chronique d'immunosupresseurs serait associée à un risque plus élevé d'infections virales et bactériennes. Cependant, ils sont nécessaires à la prévention du rejet de greffon. Peu de patients IRC avaient des complications spécifiques de la COVID-19 mais l'Association rénale européenne et l'Association européenne de dialyse et transplantation suggèrent une adaptation posologique des immunosupresseurs et de rester vigilant avec les antiviraux (interaction médicamenteuse potentielle). Dans les cas d'atteinte sévère liée au SARS-CoV-2, il est recommandé par ses associations la mise sous hydrocortisone avec un risque non négligeable de rejet de greffon. Ainsi, la suppression totale ou la réduction posologique des immunosupresseurs reste à l'appréciation du médecin.

Chez les patients dialysés, 37 patients dialysés sur 230 (16,09 %) ont présenté des symptômes liés à une infection par le SARS-CoV-2. Ils présentaient des symptômes modérés et aucun n'a eu à être transféré en service de soins intensifs. Parmi ces patients, 7 sont décédés durant l'étude, dont 6 infectés par le SARS-CoV-2 sans pour autant que le virus en soit la cause. Ainsi, la mortalité était plutôt reliée à l'atteinte cardiaque, l'hyperkaliémie et l'atteinte cérébro-vasculaire. Dans une autre étude multicentrique rétrospective portant sur 7 154 patients hémodialysés, 2 % avaient la COVID avec 50 % d'entre eux qui avaient de la fièvre et 20 % étaient asymptomatiques (parmi les patients infectés). La mortalité chez ces patients reste élevée (autour de 31 %). Ainsi, chez les patients dialysés, on retrouve moins de lymphocytes CD4-CD8-NK et moins de cytokines pro-inflammatoires donc la symptomatologie est moins sévère chez ces patients (Su et al. 2020).

F. Atteinte cutanée

Différentes formes cutanées ont été rapportées dans la littérature scientifique. De l'erythème à l'urticaire en passant par les vésicules type varicelle ou encore les pétéchies, le

rash papulovésiculaire, le livedo reticularis, exanthème maculopapulaire, surtout au niveau du tronc (Recalcati 2020), chez 20 % des 148 patients auscultés par les dermatologues italiens.

Cela suggère que les manifestations cutanées sont possibles, mais à des stades tardifs (Baj et al. 2020), probablement dues à des réactions immunitaires (Recalcati et al. 2020). Des cas de purpura thrombocytopénique immunitaires ont été rapportés (Zulfiqar et al. 2020).

G. Atteintes rhumatologiques

Les manifestations rhumatologiques demeurent assez limitées. Des arthralgies sont rapportées dans la littérature comme manifestation initiale de la COVID-19 confondue avec les manifestations cliniques de la dengue (Joob et Wiwanitkit 2020) chez des patients thaïlandais. Aussi, les patients atteints de lupus sont plus susceptibles au SARS-CoV2 et peuvent même subir des complications. D'autres études affirment une plus grande susceptibilité chez les patients atteints d'arthrites rhumatoïdes que la population générale.

H. Atteintes ophtalmiques

En général, nous retrouvons dans la littérature plusieurs types d'atteintes oculaires liées aux coronavirus comme les conjonctivites, les uvéites, rétinites ou névrites optiques (Seah et Agrawal 2020). La prévalence des atteintes optiques liées à la COVID-19 sont extrêmement faibles et pourraient survenir de façon précoce chez des patients fragilisés ou dans des états sévères d'infection. Ainsi, cette prévalence pourrait varier de 2 à 32 % (Ulhaq et Soraya 2020).

I. Atteintes neurologiques

Dès les premières séries chinoises en Janvier, des atteintes neurologiques ont été décrites avec une fréquence d'autant plus élevée que l'atteinte était sévère (46% vs 30 pour les formes modérées) (Mao et al. 2020). Elles sont classifiées en atteinte du SNC, du SNP et du système musculosquelettique (Nepal et al. 2020).

a) Atteintes du SNC

Les premiers et plus fréquents symptômes sont les vertiges et les céphalées.

Un nombre croissant de données montrent que les patients infectés peuvent développer une coagulopathie importante avec thrombose veineuse profonde avec ou sans embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et des accidents ischémiques cérébraux (Reddy et al. 2020). Il est moins fréquemment décrit des atteintes hémorragiques. Dans une série, les auteurs mettent en avant l'âge relativement jeune des patients et l'atteinte lobaire notamment frontale (Benger et al. 2020). Il est difficile d'affirmer le lien direct. Les consignes d'anticoagulation préventive des patients atteints de COVID-19 sévères pourraient augmenter l'incidence de ces complications. Enfin, il est décrit quelques tableaux nécrosant qui sont peut-être liés à une action directe du virus du fait de la détection dans ce cas du virus dans le LCR (Virhammar et al. 2020).

De rares cas d'encéphalite (Andriuta et al. 2020) ou encéphalomyélite démyelinisante (Zoghi et al. 2020) ont été rapportés. Un cas original a été décrit à Marseille (Grimaldi et al. 2020). Le cas décrit se caractérise par un tableau de confusion associé à des troubles majeurs de l'équilibre et des mouvements anormaux. Le tableau s'est amélioré sous corticothérapie. Il est notamment caractérisé une association avec des anticorps anti-neuronaux dont le pattern n'a jamais été décrit jusqu'à présent avec une corrélation entre les neurones reconnus, les signes cliniques et la localisation de l'hypermétabolisme cérébral au SPECT. Les anticorps ont disparu à distance de l'épisode infectieux (non publié). L'identification de la cible antigénique est indispensable pour évaluer s'il existe un processus de « mimicry » entre l'antigène et une protéine virale. Il faut noter que la présence du virus, dans le LCR ou dans le tissu est très rarement rapporté, même en cas d'encéphalite (Nepal et al. 2020). Très peu de données sont disponibles sur les analyses du LCR. Il est le plus souvent décrit une augmentation de cellules, de cytokines, mais pas d'oligoclonalité des Immunoglobulines (Neumann et al. 2020). Une équipe a étudiée la présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2 dans le LCR et a montrée des taux élevés dans 3 cas sur 8 (Alexopoulos et al. 2020).

L'incidence des troubles psychiatriques est difficile à évaluer. Une large étude américaine rapporte que les manifestations psychiatriques les plus courantes sont l'anxiété et d'autres

troubles connexes (4,6 %) et les troubles de l'humeur (3,8 %). Moins de 1 % de toutes les manifestations psychiatriques comprenaient des symptômes d'état émotionnel. Les idées suicidaires sont rares (0,2%) (Nalleballe et al. 2020). Il est de plus difficile d'évaluer les conséquences indirectes des consignes sanitaires sur les troubles psychiatriques (Jasti et al. 2020) et les dépressions post-COVID-19 (Yuan et al. 2020).

b) Atteintes du SNP

La première atteinte concerne l'anosmie et l'agueusie partielle ou totale. Ces symptômes apparaissent au début de l'histoire clinique. Leur durée est très variable. Les symptômes peuvent disparaître après 15 jours, mais ils peuvent persister plusieurs mois.

D'autres atteintes sont décrites et apparaissent avec un délai d'une à deux semaines. L'atteinte la plus fréquemment publiée concerne des syndromes de Guillain et Barré. Les formes cliniques sont très variées allant d'atteinte sensitives isolées et des atteintes motrices sévères en passant par des syndromes ophtalmoplégiques (Miller Fisher) (Abu-Rumeileh et al. 2020) (Dalakas 2020). Il actuellement difficile de déterminer le lien de cause à effet direct entre les syndromes de Guillain et Barré et l'infection virale. On ne peut exclure, d'une part, une association fortuite ou d'autre part, un déclenchement d'une pathologie du SNP par l'infection, au même titre que d'autres infections virales. Il a été décrit la présence d'anticorps anti-gangliosides notamment GD1b dans une série (Guilmot et al. 2020) et la présence d'anticorps Neurofascine 155 dans un cas Lillois exploré à Marseille (Tard C., sous presse).

c) Atteintes musculosquelettiques

Beaucoup de patients présente des myalgies. Ce signe est cependant considéré comme peu spécifique. Quelques cas de rhabdomyolyse ont été rapportés sans pouvoir clairement différencier une atteinte musculaire spécifique de complications musculaires iatrogènes, notamment en réanimation (Alrubaye et Choudhury 2020) (Valente-Acosta et al. 2020).

VI. Impact de la COVID-19 dans la prise en charge des pathologies neurologiques

Les personnes atteintes de pathologies neurologiques chroniques (incluant les démences, les mouvements anormaux, les AVC avec séquelles, les pathologies neuromusculaires, les cancers du système nerveux central, les encéphalopathies chroniques, les pathologies neuro-inflammatoires et les pathologies neurodégénératives) sont plus sensibles à une infection par le SARS-CoV-2 (García-Azorín et al. 2020) car plus sujets à la malnutrition (Espuela et al. 2019), aux comportements délirants (Mao et al. 2020), à l'absence d'auto-prise en charge (Rae-Grant et al. 2011). D'autant plus qu'ils sont sujets à un état inflammatoire chronique, une immuno-sénescence et une lymphopénie (García-Azorín et al. 2020). Certaines études relataient la présence de co-morbidités (hypertension, diabète, pathologies cardiovasculaires et pulmonaires) (García-Azorín et al. 2020) favorisant les complications d'infection par SARS-CoV-2.

Cette catégorie de patients montre généralement moins de symptômes évidents de la COVID-19 (moins de toux, moins d'asthénie ou de douleurs thoraciques) (Mao et al. 2020), suggérant une attention particulière de la part des cliniciens sur ces patients afin qu'ils ne soient pas exposés au virus et que la prise en charge de leur pathologie ne soit pas impactée par l'épidémie.

Nous allons voir ainsi quelques exemples de prises en charge de patients atteints de pathologies neurologiques pour comprendre comment les médecins ont pu gérer leurs patients durant la pandémie.

1. Épilepsie

Les patients atteints d'épilepsie ne sont pas plus vulnérables à la COVID-19 que les patients normaux (Mao et al. 2020). Mais généralement, ces patients sont traités avec des anti-épileptiques au long court. Un ensemble de médicaments a été proposé pour lutter contre le virus (hydroxychloroquine, remdesivir, lopinavir/ritonavir, tocilizumab...) et il faut une surveillance accrue lors de l'administration de ces traitements chez ces patients, car il y a un risque non négligeable d'effets indésirables (notamment cardiaques (Dhatt et al. 1979)) et

d'interactions médicamenteuses (Asadi-Pooya et al. 2020) qui peuvent diminuer l'efficacité des anti-épileptiques en diminuant le taux plasmatique des anti-épileptiques (exemple de la combinaison de lopinavir/ritonavir avec la lamotrigine) ou augmenter leurs effets indésirables.

Drug interaction potential	Anti-seizure medications
No significant drug interactions	Levetiracetam, brivaracetam*, pregabalin, vigabatrin, and gabapentin
Mild to moderate potential for drug interactions	Eslicarbazepine acetate, oxcarbazepine, lacosamide, lamotrigine, clobazam, perampanel, rufinamide, tiagabine, topiramate, and zonisamide
Significant drug interactions	Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, primidone, cannabidiol, cenobamate, and valproate

Tableau 3. Traitements anti-épileptiques fréquemment utilisés avec leur potentiel d'interactions médicamenteuses (Asadi-Pooya et al. 2020).

Ainsi, en cas d'infection par la COVID-19 (risque d'atteinte cardiaque et respiratoire) chez ces patients, un monitoring particulier doit être réalisé afin de ne pas perdre l'équilibre pharmacologique des traitements antiépileptiques, surtout si une co-administration de traitement antiviral potentiel est prévue (une surveillance des taux plasmatiques, de l'ECG et de l'ionogramme est recommandée chez ces patients) avec adaptation posologique si besoin. Les mêmes recommandations de suivi de taux plasmatique sont faites pour les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ainsi que pour ceux ayant eu recourt à l'ECMO (réduction de la liaison protéine-médicaments) après infection.

2. Sclérose en plaques

Les patients atteints de sclérose en plaques sont régulièrement suivis à l'hôpital et ont comme traitement des immunosuppresseurs/immunomodulateurs comme le fingolimod ou le di methyl fumarate (Crescenzo et al. 2020). Dans une cohorte rétrospective suivie dans un centre italien, des patients atteints de sclérose en plaques ont été suivis afin de savoir si la COVID peut avoir un impact négatif sur la pathologie chronique et sur la prise en charge de ces patients. Ainsi, peu de patients étaient concernés par une hospitalisation en service de soins intensifs liée au SARS-CoV-2 et aucun décès n'a été constaté. La prise de traitements immunosuppresseurs n'a pas eu d'impact dans la survenue de complications chez les patients COVID-19 positifs et le confinement de ces patients n'a pas eu de conséquences sur

leur prise en charge. Certains auteurs suggèrent même une protection contre le SARS-CoV-2 via cette immunosuppression (Chen et al. 2020). Le jeune âge des patients (moyenne d'âge de la cohorte autour de 45 ans) a peut-être également été un élément protecteur. Certains patients sont cependant traités par rituximab et un risque sérieux d'infection a été démontré dans de récentes études (Willis et Robertson 2020).

Il faut cependant constater l'absence de données sur les interactions médicamenteuses possibles entre ces immunosupresseurs et les traitements récemment proposés pour lutter contre le virus (hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir). Mais il est établi que certains traitements (IFN-béta) peuvent avoir des effets bénéfiques protecteurs contre la COVID-19 (Shalhoub 2020).

3. Maladie de Parkinson

L'ARN et des anticorps dirigés de coronavirus ont déjà été retrouvés chez des patients atteints de maladie de Parkinson dans le système nerveux central (les anticorps ont été retrouvés dans le LCR des patients) (Matías-Guiu et al. 2020). L'incidence de cette maladie pourrait augmenter tant la perturbation indirecte par le virus d'orage cytokinique capable de perturber le métabolisme des neurotransmetteur et la présence d'ACE2 dans les neurones dopaminergiques au niveau du striatum (Doobay et al. 2007).

Ces patients ne sont pas plus susceptibles d'être infectés que les patients de même âge avec les mêmes comorbidités, mais sans la maladie neurodégénérative.

La mortalité chez ces patients n'est encore une fois pas différente en termes statistiques par rapport à la population générale dans une étude italienne.

Mais par l'âge moyen élevé chez ce type de population, les comorbidités et la rigidité des muscles respiratoires en font des personnes plus vulnérables (Ferini-Strambi et Salsone 2020).

Chez les patients ayant été infectés, les principaux symptômes sont la fatigue (Antonini et al. 2020). Les fonctions cognitives sont conservées dans leur état initial, mais la cinétiques des médicaments dopaminergiques est modifiée, imposant une surveillance pharmacologique et clinique de ces patients (Cilia et al. 2020).

Ainsi, la réduction de l'activité physique (Helmich et Bloem 2020), l'isolement, le stress et l'anxiété vont significativement détériorer le pronostic de ces patients (Ferini-Strambi et Salsone 2020).

Les visites virtuelles (télémédecine) ont peut-être alors un impact dans l'évolution de la santé mentale et physique de ces patients (Shalash et al. 2020).

Durant la pandémie, l'accès à l'hôpital a été limité uniquement aux patients atteints par la COVID-19 (Ferini-Strambi et Salsone 2020). Ainsi, certains médecins ont eu recours à la télémedecine, aux appels téléphoniques, messagerie, emailing afin de garder contact avec leurs patients. Il a été prouvé que la télémedecine n'était pas inférieure à la consultation physique dans la prise en charge de maladies (Cubo et al. 2020).

4. Maladie d'Alzheimer

L'âge (estimation d'âge moyen de mortalité par la COVID-19 est de 81 ans avec un taux de plus de 20 %) (Onder, Rezza, et Brusaferro 2020) et la démence (Covino et al. 2020) sont deux facteurs de susceptibilité de complication à la suite d'une infections par SARS-CoV-2 (Ferini-Strambi et Salsone 2020). La pandémie a imposé aux personnes une distanciation sociale et un confinement incompatible avec la prise en charge de patients atteints d'Alzheimer. La mortalité chez cette catégorie de patients n'a pas été liée à l'âge, mais à la démence (étude rétrospective italienne montrant 40 % de mortalité (Bianchetti et al. 2020) chez les patients atteints de démences comparés à des personnes non démentes).

Une augmentation significative de syndrome dépressif, anxieux, d'apathie, d'agitation peut être observée chez ces malades (non pris en charge ou confinés et ce d'autant plus que le confinement est long) avec une augmentation de la progression de la maladie et une altération de la réponse aux traitements (Lyketsos et al. 2001). Comme pour les malades atteints de la maladie de Parkinson, la qualité de vie chez ces patients est significativement touchée.

Mais chez les patients ayant été infectés, on remarque la faible fréquence de symptômes classiques de la COVID-19 (toux, dyspnée, fièvre) au détriment de syndromes diarrhéiques (Covino et al. 2020).

La prise en charge multidisciplinaire par télémédecine est applicable également pour ces patients et pourrait limiter les effets de l'isolement de ces patients.

5. Pathologies neuromusculaires

Les pathologies neuro-musculaires incluent les myasthénies, les maladies des motoneurones et les neuropathies auto-immunes ou inflammatoires. Ces patients sont généralement sous immunosupresseurs et ont des défaillances au niveau des muscles respiratoires, faisant d'eux des patients à risque de complication de la COVID-19 (Jacob et al. 2020). Certains patients ont même recours à une ventilation artificielle avec un besoin de maintenance hospitalière régulière. Ainsi, la Société américaine de la médecine du sommeil recommande à ces patients un isolement avec un maintien à domicile des appareils. Certains d'entre eux ont besoin de perfusions (notamment d'immunoglobuline) à l'hôpital. Ainsi, les recommandations vont dans le sens de remplacer ces perfusions par des corticoïdes ou mettre en place de la télémédecine afin de permettre aux patients de s'auto-administrer les traitements convenablement (Bhaskar et al. 2020) tout en respectant une hygiène stricte et une distanciation sociale.

6. Les migraines

Les patients migraineux sont fréquents en neurologie (Bhaskar et al. 2020). L'objectif était pour ces patients une diminution de fréquentation hospitalière au profit d'une prise en charge et d'un suivi à domicile (télémédecine) (Bhaskar et al. 2020). Ces patients ont tendance à utiliser notamment des anti-inflammatoires stéroïdiens ou des bétabloquants qui ont montré un mauvais pronostic dans la sévérité d'infection par la COVID-19 (MaassenVanDenBrink, de Vries, et Danser 2020). Les triptans étaient associés à un risque élevé de thrombose, surtout chez les hommes âgés, et doivent être évités et remplacés durant une pandémie comme celle du SARS-CoV-2 (Raschi, Poluzzi, et Ponti 2016). Les

recommandations penchent plutôt vers du PARACÉTAMOL associé des anti-émétiques afin de maîtriser les nausées et les vomissements (Derry et Moore 2013).

7. Autisme

Le défi pour ces patients est leur maintien à domicile loin de toute activité scolaire ou para-scolaire (Bhaskar et al. 2020). La mise en place de télémédecine est essentielle pour les enfants et les parents afin de garder un lien avec le personnel soignant durant des pandémies comme celle du SARS-CoV-2. La venue à l'hôpital est réservée uniquement aux cas urgents.

8. Douleurs chroniques

Les personnes souffrant de douleurs chroniques ont une qualité de vie limitée qui peut être aggravée par une pandémie comme la COVID-19. Cette dernière a poussé les services médicaux à orienter leur énergie dans la prise en charge des patients COVID-19 et à mettre de côté les personnes non infectées. Il est donc essentiel de poursuivre le suivi de ces patients par la télémédecine avec un aspect psychologique qui doit être de mise. L'évaluation de l'urgence de la situation permettrait aux médecins d'autoriser ou non l'hospitalisation de ces patients afin d'éviter les séquelles (Shanthanna et al. 2020).

VII. Manifestations neurologiques connues des autres coronavirus

Les coronavirus humains, en plus de causer un syndrome respiratoire, envahissent également le système nerveux (Y.-C. Li, Bai, et Hashikawa 2020). Il est établi qu'il peut exister des similitudes entre la symptomatologie du SARS-CoV-2 ressemblant à celle du MERS et du SARS-CoV-1.

A. MERS-CoV

En 2012, émerge au Moyen Orient un nouveau coronavirus appelé MERS-CoV (pour Middle EAST respiratory syndrome) causant un syndrome respiratoire pouvant évoluer vers une

détresse respiratoire ou encore des atteintes cardiaques (Nishiga et al. 2020), voire une atteinte multi-organe (Fani, Teimoori, et Ghafari 2020).

On dénombre 2 494 cas confirmés dont 858 décès (Sikkema et al. 2019). L'origine probable de cette épidémie serait un contact étroit entre l'homme et le dromadaire qui après observation avait des symptômes similaires à celui de l'homme (Fani, Teimoori, et Ghafari 2020). L'incubation peut aller de 5-7 jours jusqu'à 14 jours.

Certains auteurs rapportent des atteintes neurologiques sévères dont 1 cas d'encéphalite aiguë démyélinisante (ADEM) (Arabi et al. 2015). Un syndrome de Guillain barré a été décrit également (Kim et al. 2017).

Les délires, neuropathies et atteintes cérébro-vasculaires sont liés au MERS via des case report uniquement (Kim et al. 2017).

B. Le SARS-CoV-1

Apparue en 2002-2003, l'épidémie de SARS a touché 33 pays avec 8 096 cas et 774 décès (Schoeman et Fielding 2019a). Au niveau séquentiel, il ne ressemblait à aucun autre coronavirus touchant l'homme (Holmes 2003), mais s'apparentait à la séquence d'un coronavirus de chauve-souris muté au niveau de la glycoprotéine S, ce qui en faisait un virus d'origine zoonotique (H.-Y. Li, Ramalingam, et Chye 2006).

Ce dernier fut transmis à l'homme par l'intermédiaire d'animaux domestiques (Ren et al. 2006). Les comorbidités aggravent également la symptomatologie principalement respiratoire, mais peut aussi concerner le cœur, le rein ou le foie par sa liaison spécifique au récepteur ACE2 (Ren et al. 2006).

L'atteinte cérébrale du SARS-CoV-1 a été observée chez l'animal et l'homme (Y.-C. Li, Bai, et Hashikawa 2020). Ainsi, son entrée au cerveau via le bulbe olfactif est une hypothèse bien établie (Khateb, Bosak, et Muqary 2020). Ceci cause une défaillance des centres de contrôle cardio-respiratoire dans la medulla (Khateb, Bosak, et Muqary 2020).

Ainsi, il pourrait être en cause dans la survenue de méningo-encéphalites virales (Hung et al. 2003).

Durant l'épidémie du SARS, des troubles psychiatriques ont été rapportés comme la dépression, le comportement suicidaire, l'anxiété, les délires, des agitations et des symptômes psychotiques (Carvalho et al. 2020). 35 % des survivants après épidémie du SARS ont eu des dépressions et de l'anxiété (Davydow et al. 2008).

Dans une étude portant sur 206 patients atteints de SARS, 5 cas d'atteinte cérébro-vasculaire ont été rapportés (Umapathi et al. 2004).

Certains case reports parlent de myopathies (Lau et al. 2004).

C. Autres coronavirus

D'autres sous-types de coronavirus existent chez l'homme. Il s'agit du E229, de l'OC43, NL63 et HKU1. Ils provoquent un syndrome grippal modéré, mais ne sont pas fatals comme le SARS 1-2/MERS.

Ils touchent certainement plus les personnes âgées et les patients atteints de comorbidités cardiaques ou respiratoires (de Groot et al. 2013).

L'ARN du E229 a été retrouvé chez 4 patients atteints de sclérose en plaques (sur 11) (Stewart, Mounir, et Talbot 1992).

Ceci suggère à la fois un neutropisme de ce virus et confirme le pouvoir démyélinisant des coronavirus (Lassmann et Bradl 2017) déjà indiqué dans de précédentes études. Ainsi, l'injection de coronavirus dans le cerveau directement induirait une pathologie démyélinisante chez le primate (Murray et al. 1992).

Mais on ne peut pas affirmer que les coronavirus causent effectivement la sclérose en plaques. L'OC43 serait aussi associé à une démyélinisation et son inoculation intracérébrale

chez l'animal a causé une encéphalite aiguë démyélinisante (ADEM en anglais) (Jacomy et al. 2006).

Concernant la paralysie aiguë flasque (AFP), 1 cas d'une jeune fille avec AFP avait également une co-infection de L'OC43 et de l'E229 (mais ceci reste rare) (Turgay et al. 2015).

Les troubles psychiatriques associés à ces coronavirus demeurent rares. Ainsi, un cas de troubles de l'humeur a été rapporté avec une sérologie positive contre le NL63 (Okusaga et al. 2011).

VIII. Hypothèses physiopathologiques des atteintes neurologiques de la COVID-19

Plusieurs manifestations cliniques ont été relevées durant l'épidémie du SARS-CoV-1, MERS, OC43 et E229, suggérant une atteinte neurologique directe (viro-induite) ou indirecte de cette famille virale.

La diffusion de la pandémie de la Covid-19 a permis d'identifier des atteintes du système nerveux très diversifiées en termes de moment de survenue, de sévérité, de symptomatologie. Il est évident que chaque type d'atteinte est en relation avec des hypothèses physiopathologiques différentes. L'objectif à ce stade du mémoire est de proposer quelques éléments explicatifs des différentes atteintes neurologiques du SARS-CoV-2, allant des troubles cognitifs frustres ou sévères, jusqu'à des tableaux d'encéphalite et cérébro-vasculaires sans ignorer qu'une atteinte neurologique peut participer aux atteintes des différents organes, notamment le système respiratoire et digestif puisque tous les organes, à travers notamment l'innervation est sous le contrôle du système nerveux.

L'exposé présente des hypothèses virologiques, des hypothèses immunologiques et des hypothèses immuno-virologiques, sachant qu'elles se combinent probablement pour dans le temps de l'évolution pathologique chez un même patient.

A. Hypothèses virologiques

L'hypothèse virologique concerne l'infection des cellules neurales par le Sars-CoV-2 et pose la première question des voies d'entrée du virus et de l'expression dans le système nerveux des récepteurs du virus.

Deux voies principales de l'atteinte neurologique directe (Zhiqiang Zhou et al. 2020) peuvent être proposées la dissémination par voie hématogène ou la voie rétrograde à partir d'un axe neuronal (Lahiri et Ardila 2020).

Concernant la voie hématogène, l'entrée par voie respiratoire et le passage par les alvéoles semblent être une hypothèse plausible. La dissémination se fait par voie sanguine jusqu'à atteindre les capillaires juxtaposés avec la barrière hématoencéphalique (BHE), suivi d'une entrée après avoir infecté les cellules endothéliales (Zhiqiang Zhou et al. 2020) via l'ACE2 et qui serait facilitée par les mouvements de turbulence sanguine (Baig et al. 2020). Le virus traverserait la barrière encéphalique par leur petite taille pour infecter les astrocytes ou les macrophages périvasculaires composant la BHE.

L'entrée peut également être directe depuis les capillaires sanguins jusqu'au SNC sans passer par la BHE. Une voie non explorée concerne implique une atteinte via les plexus choroïdes et les organes circum-ventriculaires qui ne possèdent pas de BHE.

Le rôle des méninges, impliquées dans des infections virales cérébrales, caractérisées par la présence de nombreuses cellules immunitaires et au contact du liquide céphalo-rachidien, n'est pas encore étudiée.

L'ACE2 est exprimée dans différentes régions du cerveau et est donc une cible potentielle pour le virus. Il s'agit du cortex, de l'hypothalamus, organe sub-fornical, medulla rostral ventro-latéral, le noyau paraventriculaire, le noyau du tractus solitaire.

Comme certains virus à tropisme neuronal, le SARS-CoV-2 peut aussi utiliser le transport axonal antérograde ou rétrograde via les afférences ou efférences nerveuses pour atteindre

système nerveux (comme le virus de la rage par exemple). Ceci concerne notamment le bulbe olfactif (Raony et al. 2020). L'instillation nasale de SARS-CoV-2 conduit à une invasion cérébrale chez des cobayes (Raony et al. 2020)). Ceci expliquerait la perte d'odorat en l'absence d'inflammation locale (Baig et al. 2020) chez les patients atteints de la COVID-19. Les récepteurs olfactifs vont venir projeter des terminaisons dendritiques. Des études parlent déjà d'une entrée olfactive du virus et non respiratoire. Cette hypothèse n'est pas incompatible avec l'absence de la protéine ACE2 sur les neurones olfactifs. Il peut y avoir infection de cellules ACE2 négative. D'autre part les cellules souches neurales olfactives au sein de la muqueuse nasale, à l'origine du renouvellement des neurones olfactifs expriment ACE2.

L'axe hypothalamo-hypophysaire peut aussi être atteint par le virus avec des conséquences psychiatriques pour le patient (Raony et al. 2020). On sait que l'hypothalamus humain contient des récepteurs ACE2 (Raony et al. 2020), surtout dans les neurones producteurs de CRH (corticotropin releasing hormone) diminuant ainsi son taux et le taux des corticoïdes naturels dans l'organisme luttant contre le stress. Ce mécanisme induirait une hyperactivation ou hypoactivation de l'axe et donc des conséquences psychiatriques chez les patients comme la survenue de stress, d'anxiété, de dépression ou même la schizophrénie (Raony et al. 2020). L'hypoactivation de l'axe HH a été confirmée chez 61 patients survivants du SARS-CoV-1 liée à la production de cytokines pro-inflammatoires et au dysfonctionnement du système immunitaire. La perturbation du métabolisme des neurotransmetteurs et de leur synthèse permettrait d'expliquer en partie les troubles psychiatriques et neurologiques relevés.

L'atteinte du système de contrôle respiratoire dans le SNC (noyau du tractus solitaire contenant les chémorécepteurs sensibles au PH, PCO₂ et PO₂ (Coen et al. 2020) serait impliquée dans les symptômes respiratoires conduisant à une hypoxie, elle-même potentiellement responsables d'atteintes neurologiques par manque d'oxygène.

Si dans la présence du virus du SARS-CoV-1 dans le LCR, le cortex cérébral ainsi que l'hypothalamus a été également montré (J. Huang et al. 2020)), les évidences de la présence

du virus entier dans le LCR et les tissus nerveux est rare dans le cas du SARS-CoV-2. La présence d'ARN (ou de trace d'ARN) ne prouvant pas la présence de particules virales.

De plus, la faible expression de l'ACE 2 et du second récepteur essentiel TMPRSS2 dans le cerveau ne sont pas en faveur d'une infection directe de ce virus (Bridwell, Long, et Gottlieb 2020).

On peut proposer une autre hypothèse d'action du virus, encore non explorée. Cette hypothèse impliquerait un rôle de la protéine S1 clivée dans l'induction et l'entretien d'atteintes neurologiques. La liaison du SARS-CoV-2 au récepteur ACE 2 induirait une endocytose, donc une diminution du récepteur. En périphérie, il est proposé que le taux d'angiotensine 2 soit ainsi augmenté avec pour conséquence une vasoconstriction, une promotion d'inflammation, une augmentation de pression artérielle, des risques de thrombose et d'œdème (Letarov et Babenko 2020). La production de S1 soluble serait produite lors de la synthèse de nouveau virions par les cellules infectées ou l'endocytose des particules virales. Une hypothèse non encore explorée est basé sur le clivage intracellulaire des particules virales et la libération par les cellules infectées en même temps, de particules entières, de particules clivées exposant la partie S2 de spike et la séquence de fusion impliquée dans l'infection des cellules proches, et la partie S1 clivée pouvant diffuser à distance. La taille de la molécule S1 soluble est compatible avec son passage dans le LCR et son action dans le système nerveux, par exemple au niveau des centres respiratoires.

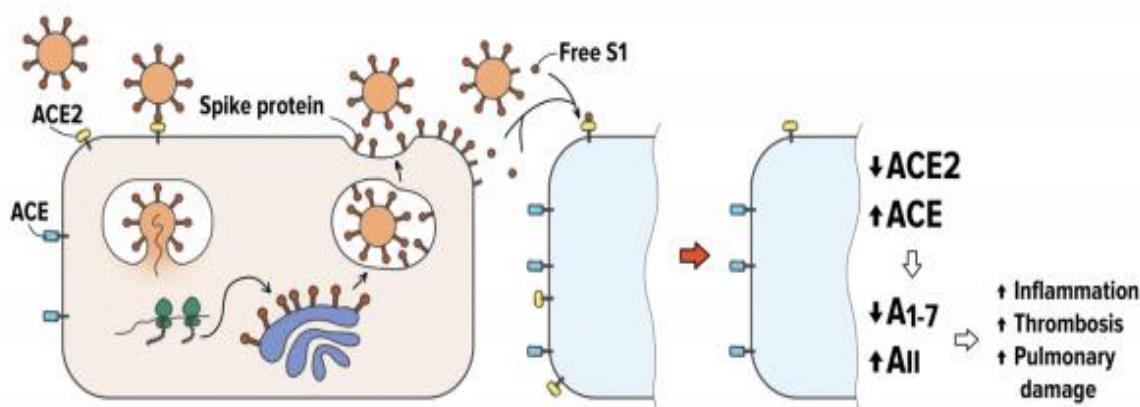


Figure 14. Hypothèse d'une action de protéine S1 détachée du Sars-CoV-2 et provoquant les conséquences physiopathologiques observées dans la maladie de la COVID-19

Par ailleurs, du fait que l'action de la furine est surtout intracellulaire, on peut proposer que la protéine S1 clivée soit libérée par les cellules infectées.

Le SARS-CoV-2 est associé à la survenue de thrombose avec un taux de prothrombine, des LDH, D-dimères (réflétant un état d'hypercoagulabilité du sang) et créatine kinase augmentés (Fan et al. 2020) et la plupart des patients en recourt à une oxygénothérapie. Les patients ayant eu des événements thrombotiques ont généralement des facteurs de risque type hypertension, diabète, obésité, et donc une inflammation chronique (Fan et al. 2020). L'infection déclenche ainsi une accumulation de cellules inflammatoires augmentant ainsi la perméabilité de la BHE et une dysfonction endothéiale par diminution de l'ACE2 (Kuba et al. 2005) dans ces cellules, car ces enzymes ont montré un effet protecteur du système cardiovasculaire (Ferrario Carlos M. 2006) et un effet sur la pression artérielle (J. Huang et al. 2020) avec un effet protecteur contre la neuro-inflammation (J. Huang et al. 2020) notamment favorable à la survenue d'événement athéromateux (Fan et al. 2020).

L'hypoxie provoquée par l'infection respiratoire (exsudations inflammatoires au niveau alvéolaire et interstitiel (Abboud et al. 2020)) va induire une acidose métabolique conduisant (en l'absence de prise en charge rapide) à des vasospasmes et une perméabilité des vaisseaux cérébraux causant un œdème interstitiel et une hypertension intracrânienne. Ceci concourt également à l'augmentation du calcium intra neuronal et au niveau des oligodendrocytes du glutamate, conduisant à une apoptose cellulaire avec risque neurodégénératif. Il faut noter que cette hypoxie est aggravée par une probable altération du contrôle nerveux de la respiration. En effet, de nombreux patients hypocapniques ne présentent pas de dyspnée. Ceci est nommé « happy dyspnea » (González-Duarte et Norcliffe-Kaufmann 2020) . Ceci peut expliquer les difficultés de l'oxygénothérapie amenant dans les premiers temps de l'épidémie à intuber par excès certains patients devant « l'échec » de l'oxygénothérapie. Il faut aussi noter que des patients se plaignent de dyspnée sans qu'ils soient hypoxiques. Ceci peut être lié soit à des processus d'anxiété, soit à des troubles au niveau des terminaisons nerveuses pulmonaires ou du tronc cérébral (Nouri-Vaskeh et al. 2020). Ceci démontre la complexité des processus et la difficulté de prise en charge de patients en détresse respiratoire (Berezin et al. 2020).

B. Hypothèses immunologiques

Quelle que soit la voie d'entrée du virus, une réponse immunitaire se met en place et peut être, par elle-même, à l'origine des atteintes pathologiques.

Les signaux de danger générés après liaison des éléments viraux (ARN, protéines de surface virale) aux récepteurs de danger (PRR's pour Pattern recognition Receptors) activent ainsi des facteurs de transcriptions (notamment NF-kB ou AP-1) conduisant à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1, IL-6). Ces cytokines entraînent une perméabilité capillaire et l'attraction d'autres cellules inflammatoires et l'IFN-1 (réponse antivirale) (Vabret et al. 2020) . L'interféron IFN-1 possède une action dans l'inhibition de la réplication virale et dans la stimulation de l'immunité lymphocytaire antivirale (Commins, Borish, et Steinke 2010). Le virus est ensuite intégré aux cellules présentatrices de l'antigène pour être présenté aux lymphocytes CD4, CD8 et LB résultant sur une immunité antivirale. Des mécanismes d'échappement du virus sont décrits ou probables.

- Via la protection vis à vis des récepteurs PRR's en formant une vésicule (Versteeg et al. 2007) ;
- Diminution de signalisation intracellulaire des PRR's (Hu et al. 2017) ;
- Inhibition de la voie de synthèse des interférons (Mesev, LeDesma, et Ploss 2019) ;
- Blocage de signalisation des interférons (Minakshi et al. 2009) ;
- Blocage de signalisation du NF-kB (Canton et al. 2018).

L'orage cytokinique observé chez les patients sévèrement atteints est en grande partie responsable des défaillances multi-organes et notamment le syndrome de détresse respiratoire (C. Huang et al. 2020). Certaines études pointent l'IL-6 et le TNF-alpha significativement associés à des formes sévères (Hadjadj et al. 2020). Et cette augmentation des taux de l'IL-6 serait induite par l'hyperactivation de la voie NF-kB (initialement activée par le virus). Le TNF-alpha est induit quant à lui à la suite de la liaison de la glycoprotéine S à l'ACE2 (Wei Wang et al. 2007).

Une étude rapporte que la stimulation antigénique continue induite par le virus serait responsable d'une activation lympho-histiocytaire avec un syndrome d'activation macrophagique qui peut apparaître (Mehta et al. 2020).

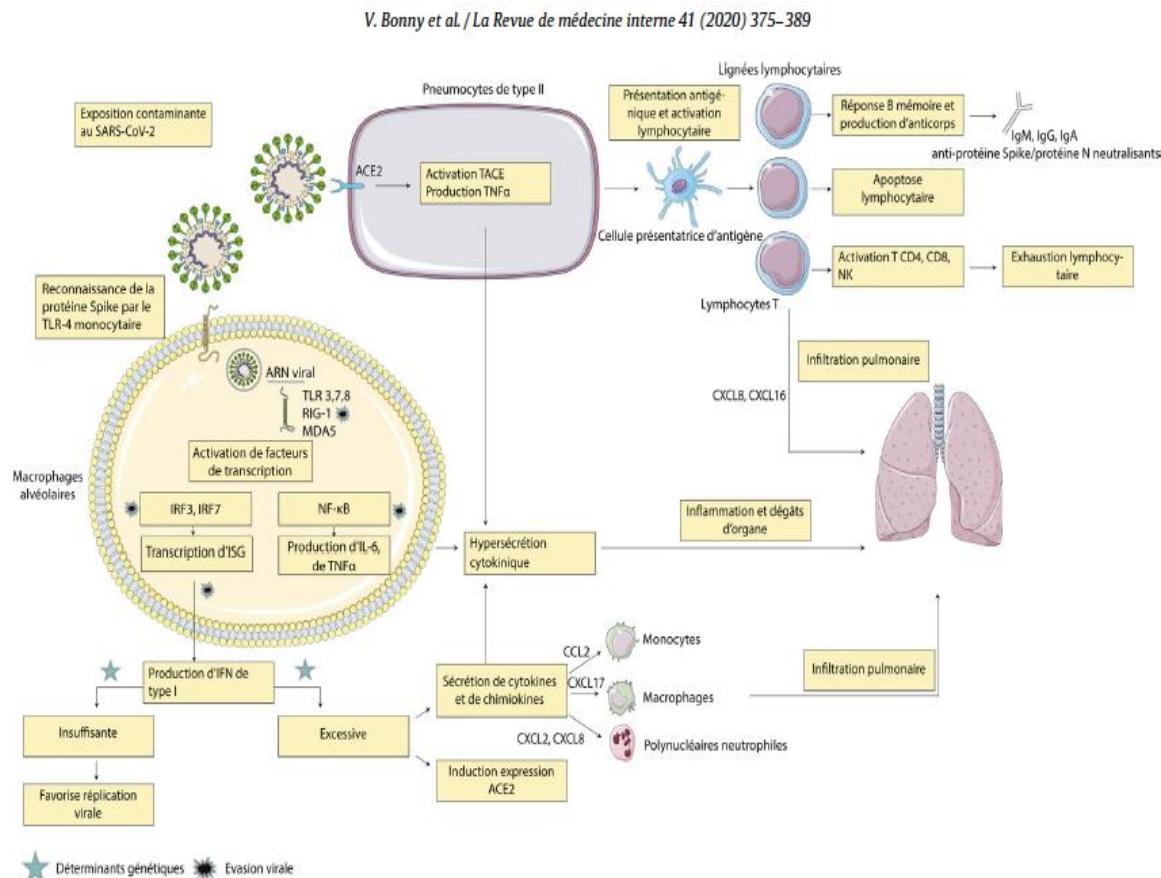


Figure 15.

Interactions du SARS-CoV-2 avec le système immunitaire humain (Bonny et al. 2020).

Des études supposent qu'une réponse insuffisante de l'IFN-1 serait en partie responsable des formes sévères, car favorisant la réplication virale (Blanco-Melo et al. 2020). D'autres contredisent ces faits en affirmant une surexpression des gènes de l'IFN-1 avec une induction d'ACE2 et un entretien de l'inflammation responsable du syndrome de détresse respiratoire (Zhuo Zhou et al. 2020). On suppose alors que l'expression des gènes de l'INF expliquerait la variabilité et la gravité des symptômes de la COVID-19.

Le système du complément, composant majeur du système immunitaire inné, est activé dans les maladies infectieuses et participe au processus inflammatoire de défense immunitaire. Il peut également participer aux lésions et aggraver la pathologie. Le dosage de

ces protéines montre une augmentation significative de la fraction terminale du complément (C5b-9), du C4d ou encore le C3bBbP de la voie alterne dans le sang chez les patients COVID-19 positifs. Ces fractions sont significativement plus élevées chez les patients ayant une atteinte respiratoire sévère. Nous savons également que le complément induit une activation des plaquettes qui pourrait conduire à un état d'hypercoagulabilité pouvant se compliquer par des événements thrombotiques comme le syndrome des anti-phospholipides (Holter et al. 2020). Ce constat a été fait chez des patients atteints de la COVID-19 et ayant une détresse respiratoire (Holter et al. 2020) et/ou, pour certains un purpura cutané.

Il est ainsi proposé de traiter les formes sévères de COVID-19 avec des biothérapies ciblant les -fractions de complément. **Actuellement aucune donnée concernant l'activation du complément dans le tissu nerveux et/ou le LCR ne sont publiées.**

L'augmentation de l'IL-1, IL-6 et TNF-alpha peuvent affecter l'hypothalamus responsable de la régulation de température corporelle (Vallamkondu et al. 2020). Ces cytokines pourraient augmenter la synthèse de PGE2 et ainsi augmenter la température corporelle (Vallamkondu et al. 2020). L'hypoxie (possiblement induite par atteinte directement du virus des centres de contrôles respiratoires) ainsi que la tachycardie réflexe induite par le système sympathique augmenteraient la réponse inflammatoire avec survenue de choc septique ou de défaillance multi-organes.

Aussi, cette vague cytokinique atteignant le système nerveux peut modifier le métabolisme des différents neurotransmetteurs et induire des symptômes psychiatriques sévères. Certains vont même jusqu'à supposer une inhibition de la plasticité synaptique, des capacités d'apprentissage et des capacités de mémorisation.

L'état inflammatoire chronique augmenterait ainsi la virulence du SARS-CoV-2 (Lahiri et al. 2020) d'autant plus qu'une lymphopénie est souvent citée dans la littérature (Lahiri et al. 2020). Ces cytokines peuvent également être responsables de l'activation de récepteurs au glutamate et provoquer des épilepsies aiguës (Lahiri et al. 2020).

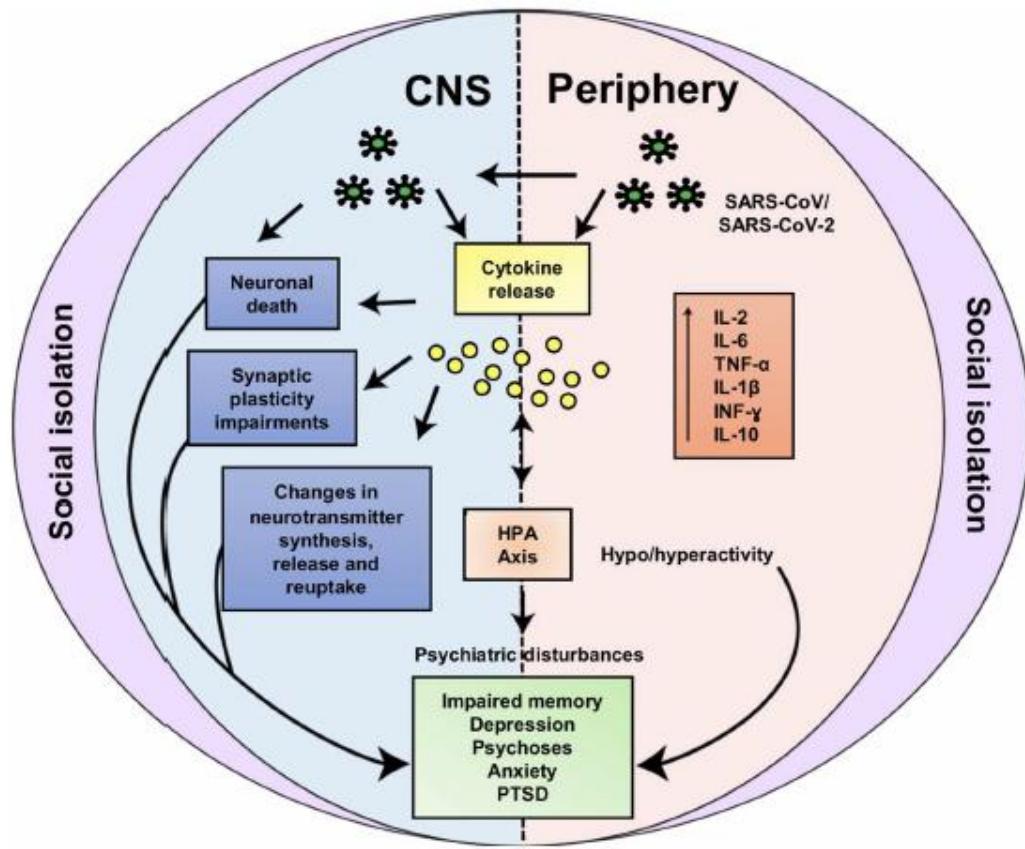


Figure 16. Mécanismes possibles dans la survenue de pathologies psychiatriques.

Il est proposé (sans avoir d'argument fort) que l'infection par le SARS-CoV-2 des femmes enceintes et la réponse à l'infection par activation du système immunitaire maternel puisse affecter le neuro-développement du fœtus (Raony et al. 2020). Ainsi, au vu de la modification du métabolisme des neurotransmetteurs par augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires, la survenue de maladies d'ordre psychiatriques (comme l'autisme) n'est pas à exclure (Raony et al. 2020). Mais des investigations plus approfondies sont nécessaires afin d'étayer ces hypothèses.

En conclusion de ces deux chapitres, le SARS-CoV-2 peut induire des complications neurologiques à court, à moyen et à long terme par des mécanismes directs et indirects.

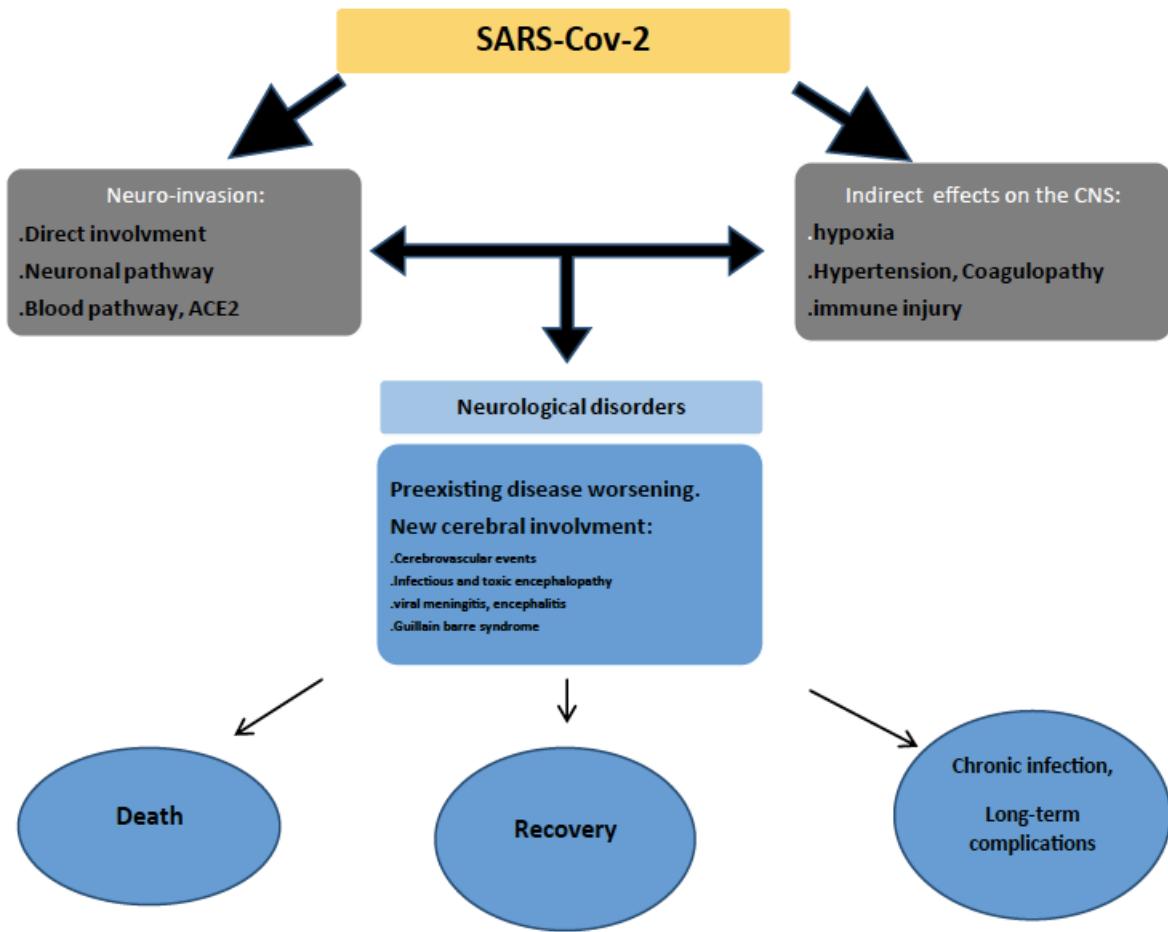


Figure 17. Mécanismes possiblement responsables de l'atteinte du système nerveux par le SARS-CoV-2 (Abboud et al. 2020).

C. Hypothèse immuno-virologiques

Enfin, il faut défendre l'hypothèse que les atteintes neurologiques ne sont pas liées, soit à une atteinte virale, soit à la réaction immunitaire, mais que les atteintes neurologiques pourraient dépendre d'une interaction entre les deux groupes de mécanismes.

Nous proposons ainsi quelques hypothèses à explorer.

L'infection virale pourrait révéler des pathologies neurologiques asymptomatiques au moment de l'infection. L'orage cytokinique induit par le virus peut endommager les barrières BHE pour le système nerveux central et barrière hémato-nerveuse pour le système nerveux périphérique conduisant à une encéphalite nécrotique aiguë, une encéphalite

autoimmune à des polyradiculonévrites aigues ou chroniques sans intervention directe du virus (Needham et al. 2020)).

Il a été rapporté une association entre l'infection et une déficience en Vitamine D (Carpagnano et al. 2020). Inversement les patients atteints de Parkinson ou de Sclérose en Plaques traités avec de la vitamine D présentent moins de formes sévères que les patients « sains » de même âge (Bergman 2020). Nous avons observé, chez les patients en réanimation, une fuite majeure dans les urines de VitD binding protein du fait d'un dysfonctionnement des tubules proximaux. Ceci pourrait induire, du fait de l'absence de recyclage de cette protéine, à un déficit en vitamine D. Du fait des actions immunomodulatrices de la vitamine D (Charoenngam et Holick 2020), l'induction d'un déficit en vitamine D par l'infection pourrait favoriser l'émergence de complications immunologiques.

On peut également explorer l'hypothèse de la mimicry. La réponse anti-virale induirait une réponse auto-immune, du fait de l'homologie de séquences de protéines virales ou de glycosylation avec des antigènes du système nerveux. Ceci est proposé par exemple pour les cas de Guillain et Barré associés aux anticorps anti-GD1b (Guilmot et al. 2020).

Enfin, on peut interpréter différemment l'association entre des taux élevés d'anticorps anti-S1 et les formes graves de la Covid19, associées ou non à des atteintes neurologiques. Si on peut concevoir que des anticorps bloquants l'interaction avec ACE2, seraient associés à une amélioration clinique des patients, il peut être proposé, à l'inverse, que des anticorps non-bloquant puissent, en se fixant sur des molécules S1 immobilisées sur les cellules endothéliales ou des cellules neurales qui expriment ACE2 puissent activer le système immunitaire inné en se liant à des récepteurs Fc-gamma (RI CD64, RIIA CD32 ou RIII ou CD16) induisant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. La liaison aux récepteurs FC-gamma RIIB participerait inversement l'inhibition de cette synthèse inflammatoire. L'hypothèse d'une activation de l'inflammation par des anticorps anti-spike a été proposée pour l'atteinte pulmonaire des cellules infectées par le SARS-Cov exprimant la protéine S à la surface (Liu et al. 2020). Cependant, dans le SARS-Cov, la protéine S n'est pas clivée. L'action reste donc locale. Cette hypothèse n'est pas, pour l'instant, démontrée (ou prouvée) pour la COVID-19.

Il existe cependant des arguments indirects. En effet, les études histologiques d'atteintes cutanées ou pulmonaires montrent une co-localisation entre un marquage anti-S1 et des fractions du complément (Magro et al. 2020).

L'autre hypothèse est la formation de complexe immuns entre les anticorps anti-S1 non bloquant et la protéine S1 soluble. Ceci pourrait expliquer la corrélation, récemment rapportée, entre l'activation de la cascade du complément et la sévérité de la COVID-19 (Holter et al. 2020).

IX. Conclusion et perspectives

Le SARS-CoV-2 présente des similitudes avec les SARS-CoV-1 et le MERS-CoV quant à leur origine zoonotique et leur transmission à l'homme. Contrairement à ces virus qui étaient caractérisé par une mortalité plus importante et une diffusion plus limitée, il a provoqué une pandémie sans précédent avec des épicentres qui ont évolué au cours du temps, passant de la Chine à l'Europe, puis en Amérique facilitée par les moyens de transport. Les raisons biologiques de cette « infectivité » plus importante reste inconnues. Une des voies de contamination mal évaluée est celle de la transmission fécale (Nouri-Vaskeh et Alizadeh 2020).

La première caractéristique du SARS-CoV-2 est sa transmission beaucoup plus importante. On peut proposer que la léthalité des précédents virus de la famille a limité sa diffusion. Il est également proposé que les patients atteints de CoV-2 sont contagieux avant les signes cliniques, contrairement aux précédents virus. Enfin, la grande fréquence des cas asymptomatiques a participé à la diffusion.

Les atteintes sévères ont ciblé surtout des personnes âgées, fragilisées par une pathologie (cardiaque, respiratoire, etc.) et souffrant de co-morbidité comme le diabète et l'obésité. Cependant, les populations de patients sous immunosuppresseurs, souffrant de pathologies autoimmunes comme la SEP, d'asthme et également de pathologies psychiatriques sous traitement sont caractérisées par une faible incidence de forme graves. Comprendre ces observations « paradoxales » serait probablement utile pour améliorer la prise en charge des patients.

Le SARS-CoV-2 provoque la COVID-19 : une pathologie multi-organes dont le mécanisme physiopathologique reste complexe. La protéine S du virus comme celle du SARS-CoV interagit avec AC2. Cependant, des cellules de l'organisme peuvent être infectées en l'absence de ce récepteur. Le clivage décrit pour le Sars-CoV2 mais absent pour le Sarv-CoV par la furine et ensuite par le corécepteur TMPRSS22 expose un site de fusion membranaire impliqué dans l'entrée du virus et donc sa réplication. Cibler ces molécules pourrait

constituer des cibles thérapeutiques intéressantes à l'avenir, mais ce sont des molécules exerçant des rôles ubiquitaires dans l'organisme.

Les atteintes neurologiques sont très variées. Les hypothèses physiopathologiques sont donc probablement diverses. Elles peuvent être liées à un neurotropisme avéré chez les coronavirus précédent le SARS-CoV-2. Cependant la plupart des atteintes neurologiques ne seraient pas liées à des atteintes virales directes. Il est surtout proposé que ces atteintes soient secondaires à des troubles thromboemboliques, des troubles vasculaires, à l'apparition d'une autoimmunité anti-système nerveux et enfin, et surtout, à la réponse inflammatoire. Dans ce cas, le virus induit une réponse immunitaire qui s'emballe, avec notamment la libération de cytokines pro-inflammatoires qui agissent sur les fonctions cognitives.

Le laboratoire a publié 2 cas de complication auto-immune neurologique. Je pourrais contribuer à explorer l'hypothèse d'un phénomène de mimicry en identifiant, par des approches d'immunoprécipitation et de protéomique, la cible des autoanticorps et rechercher une homologie de séquence avec des protéines virales.

L'analyse de la biologie du virus, des observations médicales et notamment du rôle de la cascade du complément dans la genèse des formes graves et des formes neurologiques peuvent également justifier l'exploration de nouvelles hypothèses : (1) celle, virologique, du rôle direct de la forme clivée S1 sur des cellules exprimant ACE2 et, (2), celle immuno-virologique du rôle, non pas protecteur, mais potentiellement délétère de la réponse anti-virale. Cette hypothèse est notamment rendue pertinente par le fait que les complications interviennent dans une deuxième phase de l'histoire de la maladie, concomitante avec la réponse immunitaire.

Pour explorer ces hypothèses, il est nécessaire de constituer des biobanques de sérums, plasma, LCR de cellules sanguines pour corrélérer des critères de sévérité clinique avec : (1) le dosage des anticorps anti-S1 et de leur classe et sous-classes ; (2) leur capacité à bloquer ou pas l'interaction de la protéine S1 avec ACE2 ; (3) l'expression par les cellules immunes de récepteurs pour la partie Fc des immunoglobulines ; (4) les variations de formes clivées

solubles du complément C3a, C4a et C5b9 soluble. Le laboratoire d'immunologie a mis au point, avec un partenaire industriel, une sérologie mesurant dans le même temps les anticorps anti-S1 de différentes classes et leur propriété bloquante ou non bloquante).

La deuxième étape consiste à tester *in vitro* (ou *in vivo* dans des modèles animaux) ces hypothèses en appliquant (ou injectant) de la protéine S1 soluble avec ou sans anticorps anti-S1 et d'étudier l'activation du complément, l'effet du blocage de son activation ou des cellules de l'immunité innée. (Un projet est soumis à l'ANR avec un partenaire au CIML pour explorer ces hypothèses dans un modèle souris transgénique exprimant ACE2 humain).

Enfin, une étape cruciale serait celle de la mise au point d'un dosage sensible de la protéine S1 soluble dans les liquides biologiques : plasma, urine, LCR.

X. Bibliographie

- Abboud, Hilal, Fatima Zahra Abboud, Hanane Kharbouch, Yasser Arkha, Najia El Abbadi, et Abdessamad El Ouahabi. 2020. « COVID-19 and SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System ». *World Neurosurgery* 140 (août): 49- 53. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.193>.
- Abduljalil, J. M. 2020. « Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2: Available Approaches and Limitations. » *New Microbes and New Infections* 36 (juillet): 100713. https://doi.org/10.1016/j_nmni.2020.100713.
- « ABOOTALEBI S. 05 2020 Description épidémiologique des atteintes cerebrovasculaires du COVID.pdf ». s. d.
- Abu-Rumeileh, Samir, Ahmed Abdelhak, Matteo Foschi, Hayrettin Tumani, et Markus Otto. 2020. « Guillain-Barré Syndrome Spectrum Associated with COVID-19: An up-to-Date Systematic Review of 73 Cases. » *Journal of Neurology*, août, 1- 38. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
- Alexopoulos, Harry, Eleni Magira, Kleopatra Bitzogli, Nikolitsa Kafasi, Panayiotis Vlachoyiannopoulos, Athanasios Tzioufas, Anastasia Kotanidou, et Marinos C. Dalakas. 2020. « Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in the CSF, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Neurological Outcome: Studies in 8 Stuporous and Comatose Patients. » *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation* 7 (6). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000893>.
- Alrubaye, Riyadh, et Hasan Choudhury. 2020. « Severe Rhabdomyolysis in a 35-Year-Old Woman with COVID-19 Due to SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. » *The American Journal of Case Reports* 21 (août): e926733. <https://doi.org/10.12659/AJCR.926733>.
- Andersen, Kristian G., Andrew Rambaut, W. Ian Lipkin, Edward C. Holmes, et Robert F. Garry. 2020. « The Proximal Origin of SARS-CoV-2 ». *Nature Medicine* 26 (4): 450- 52. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
- Antonini, Angelo, Valentina Leta, James Teo, et K. Ray Chaudhuri. 2020. « Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19 ». *Movement Disorders*, mai. <https://doi.org/10.1002/mds.28104>.
- Arabi, Y. M., A. Harthi, J. Hussein, A. Bouchama, S. Johani, A. H. Hajer, B. T. Saeed, et al. 2015. « Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV) ». *Infection* 43 (4): 495- 501. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0720-y>.
- Arndt, Ariel L., Blake J. Larson, et Brenda G. Hogue. 2010. « A Conserved Domain in the Coronavirus Membrane Protein Tail Is Important for Virus Assembly ». *Journal of Virology* 84 (21): 11418- 28. <https://doi.org/10.1128/JVI.01131-10>.

- Asadi-Pooya, Ali A., Armin Attar, Mohsen Moghadami, et Iman Karimzadeh. 2020. « Management of COVID-19 in People with Epilepsy: Drug Considerations ». *Neurological Sciences* 41 (8): 2005- 11. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04549-5>.
- Assiri, Abdullah M., Claire M. Midgley, Glen R. Abedi, Abdulaziz Bin Saeed, Malak M. Almasri, Xiaoyan Lu, Hail M. Al-Abdely, et al. 2016. « Epidemiology of a Novel Recombinant Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Humans in Saudi Arabia ». *The Journal of Infectious Diseases* 214 (5): 712- 21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw236>.
- Baig, Abdul Mannan, Areeba Khaleeq, Usman Ali, et Hira Syeda. 2020. « Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms ». *ACS Chemical Neuroscience* 11 (7): 995- 98. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122>.
- Baj, Jacek, Hanna Karakuła-Juchnowicz, Grzegorz Teresiński, Grzegorz Buszewicz, Marzanna Ciesielka, Elżbieta Sitarz, Alicja Form, et al. 2020. « COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge ». *Journal of Clinical Medicine* 9 (6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061753>.
- Belouzard, Sandrine, Jean K. Millet, Beth N. Licitra, et Gary R. Whittaker. 2012. « Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein ». *Viruses* 4 (6): 1011- 33. <https://doi.org/10.3390/v4061011>.
- Benedetti, Claudia, Meryl Waldman, Gianluigi Zaza, Leonardo V. Riella, et Paolo Cravedi. 2020. « COVID-19 and the Kidneys: An Update ». *Frontiers in Medicine* 7 (juillet). <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00423>.
- Benger, Matthew, Owain Williams, Juveria Siddiqui, et Laszlo Sztriha. 2020. « Intracerebral Haemorrhage and COVID-19: Clinical Characteristics from a Case Series ». *Brain, Behavior, and Immunity* 88 (août): 940- 44. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.005>.
- Beniac, Daniel R., Anton Andonov, Elsie Grudeski, et Tim F. Booth. 2006. « Architecture of the SARS Coronavirus Prefusion Spike ». *Nature Structural & Molecular Biology* 13 (8): 751- 52. <https://doi.org/10.1038/nsmb1123>.
- Berezin, Linor, Alice Zhabokritsky, Nisha Andany, Adrienne K Chan, Andrea Gershon, Philip W Lam, Jerome A Leis, et al. 2020. « The Diagnostic Accuracy of Subjective Dyspnea in Detecting Hypoxemia Among Outpatients with COVID-19 ». Preprint. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.20172262>.
- Bergman, P. 2020. « The Link between Vitamin D and COVID-19: Distinguishing Facts from Fiction. » *Journal of Internal Medicine*, juillet. <https://doi.org/10.1111/joim.13158>.
- Bertin, Daniel, Alexandre Brodovitch, Abdou Beziane, Sylvia Hug, Afaf Bouamri, Jean Louis Mege, Xavier Heim, et Nathalie Bardin. 2020. « Anticardiolipin IgG Autoantibody

Level Is an Independent Risk Factor for COVID-19 Severity. » *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, juin. <https://doi.org/10.1002/art.41409>.

Bestle, Dorothea, Miriam Ruth Heindl, Hannah Limburg, Thuy Van Lam Van, Oliver Pilgram, Hong Moulton, David A. Stein, et al. 2020. « TMPRSS2 and Furin Are Both Essential for Proteolytic Activation of SARS-CoV-2 in Human Airway Cells ». *Life Science Alliance* 3 (9). <https://doi.org/10.26508/lsa.202000786>.

Bhaskar, Sonu, Sian Bradley, Simon Israeli-Korn, Bindu Menon, Vijay Kumar Chattu, Pravin Thomas, Jasvinder Chawla, et al. 2020. « Chronic Neurology in COVID-19 Era: Clinical Considerations and Recommendations From the REPROGRAM Consortium ». *Frontiers in Neurology* 11 (juin): 664. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00664>.

Bianchetti, Angelo, R. Rozzini, F. Guerini, S. Boffelli, P. Ranieri, G. Minelli, L. Bianchetti, et M. Trabucchi. 2020. « Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients ». *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, mai, 1- 3. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1389-1>.

Blanco-Melo, Daniel, Benjamin E. Nilsson-Payant, Wen-Chun Liu, Skyler Uhl, Daisy Hoagland, Rasmus Møller, Tristan X. Jordan, et al. 2020. « Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 ». *Cell* 181 (5): 1036-1045.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.

Bonny, V., A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, et Q. Richier. 2020. « COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages ». *La Revue de Médecine Interne* 41 (6): 375- 89. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>.

Bosso, Mira, Thangavel Alphonse Thanaraj, Mohamed Abu-Farha, Muath Alanbaei, Jehad Abubaker, et Fahd Al-Mulla. 2020. « The Two Faces of ACE2: The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19 ». *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development* 18 (septembre): 321- 27. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.06.017>.

Brann, David H., Tatsuya Tsukahara, Caleb Weinreb, Marcela Lipovsek, Koen Van den Berge, Boying Gong, Rebecca Chance, et al. 2020. « Non-Neuronal Expression of SARS-CoV-2 Entry Genes in the Olfactory System Suggests Mechanisms Underlying COVID-19-Associated Anosmia ». *Preprint. Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>.

Bridwell, Rachel, Brit Long, et Michael Gottlieb. 2020. « Neurologic Complications of COVID-19 ». *The American Journal of Emergency Medicine* 38 (7): 1549.e3-1549.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>.

Canton, Javier, Anthony R. Fehr, Raúl Fernandez-Delgado, Francisco J. Gutierrez-Alvarez, Maria T. Sanchez-Aparicio, Adolfo García-Sastre, Stanley Perlman, Luis Enjuanes, et Isabel Sola. 2018. « MERS-CoV 4b Protein Interferes with the NF-KB-Dependent

Innate Immune Response during Infection ». *PLOS Pathogens* 14 (1): e1006838. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006838>.

Carpagnano, G. E., V. Di Lecce, V. N. Quaranta, A. Zito, E. Buonamico, E. Capozza, A. Palumbo, G. Di Gioia, V. N. Valerio, et O. Resta. 2020. « Vitamin D Deficiency as a Predictor of Poor Prognosis in Patients with Acute Respiratory Failure Due to COVID-19 ». *Journal of Endocrinological Investigation*, août, 1- 7. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>.

Carvalho, Poliana Moreira de Medeiros, Marcial Moreno Moreira, Matheus Nogueira Arcanjo de Oliveira, José Marcondes Macedo Landim, et Modesto Leite Rolim Neto. 2020. « The Psychiatric Impact of the Novel Coronavirus Outbreak ». *Psychiatry Research* 286 (février): 112902. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112902>.

Ceylan, Zeynep. 2020. « Estimation of COVID-19 Prevalence in Italy, Spain, and France ». *Science of The Total Environment* 729 (août): 138817. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138817>.

Charoenngam, Nipith, et Michael F. Holick. 2020. « Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. » *Nutrients* 12 (7). <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.

Chen, Nanshan, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, et al. 2020. « Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study ». *The Lancet* 395 (10223): 507- 13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

Cheng, Yichun, Ran Luo, Kun Wang, Meng Zhang, Zhixiang Wang, Lei Dong, Junhua Li, Ying Yao, Shuwang Ge, et Gang Xu. 2020. « Kidney Disease Is Associated with In-Hospital Death of Patients with COVID-19. » *Kidney International* 97 (5): 829- 38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.

Cheng, Zhongshan, Jie Zhou, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Cun Li, Dong Wang, Dong Yang, et al. 2015. « Identification of TMPRSS2 as a Susceptibility Gene for Severe 2009 Pandemic A(H1N1) Influenza and A(H7N9) Influenza ». *The Journal of Infectious Diseases* 212 (8): 1214- 21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv246>.

Cilia, Roberto, Salvatore Bonvegna, Giulia Straccia, Nico Golfrè Andreasi, Antonio E. Elia, Luigi M. Romito, Grazia Devigili, Emanuele Cereda, et Roberto Eleopra. 2020. « Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study ». *Movement Disorders* 35 (8): 1287- 92. <https://doi.org/10.1002/mds.28170>.

Coen, Matteo, Gilles Allali, Dan Adler, et Jacques Serratrice. 2020. « Hypoxemia in COVID-19; Comment on: "The Neuroinvasive Potential of SARS-CoV2 May Play a Role in the Respiratory Failure of COVID-19 Patients" ». *Journal of Medical Virology*, juillet, jmv.26020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26020>.

Commins, Scott P., Larry Borish, et John W. Steinke. 2010. « Immunologic Messenger Molecules: Cytokines, Interferons, and Chemokines ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010 Primer on Allergic and Immunologic Diseases, 125 (2, Supplement 2): S53- 72. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.008>.

Covino, Marcello, Giuseppe De Matteis, Michele Santoro, Luca Sabia, Benedetta Simeoni, Marcello Candelli, Veronica Ojetti, et Francesco Franceschi. 2020. « Clinical Characteristics and Prognostic Factors in COVID-19 Patients Aged ≥ 80 Years ». *Geriatrics & Gerontology International* 20 (7): 704- 8. <https://doi.org/10.1111/ggi.13960>.

Crescenzo, Francesco, Damiano Marastoni, Chiara Bovo, et Massimiliano Calabrese. 2020. « Frequency and Severity of COVID-19 in Multiple Sclerosis: A Short Single-Site Report from Northern Italy ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 44 (septembre): 102372. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102372>.

Cubo, Esther, Anhar Hassan, Bas R. Bloem, Zoltan Mari, et on behalf of the MDS-Telemedicine Study Group. 2020. « Implementation of Telemedicine for Urgent and Ongoing Healthcare for Patients with Parkinson's Disease During the COVID-19 Pandemic: New Expectations for the Future ». *Journal of Parkinson's Disease* 10 (3): 911- 13. <https://doi.org/10.3233/JPD-202108>.

Cui, Lei, Haiying Wang, Yanxi Ji, Jie Yang, Shan Xu, Xingyu Huang, Zidao Wang, et al. 2015. « The Nucleocapsid Protein of Coronaviruses Acts as a Viral Suppressor of RNA Silencing in Mammalian Cells ». *Journal of Virology* 89 (17): 9029- 43. <https://doi.org/10.1128/JVI.01331-15>.

Dalakas, Marinos C. 2020. « Guillain-Barré Syndrome: The First Documented COVID-19-Triggered Autoimmune Neurologic Disease: More to Come with Myositis in the Offing ». *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 7 (5): e781. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000781>.

Darbani, Behrooz. 2020. « The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Different Tissues ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (10). <https://doi.org/10.3390/ijerph17103433>.

Davydow, Dmitry S., Sanjay V. Desai, Dale M. Needham, et O. Joseph Bienvenu. 2008. « Psychiatric Morbidity in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review ». *Psychosomatic Medicine* 70 (4): 512- 19. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31816aa0dd>.

Derry, Sheena, et R. Andrew Moore. 2013. « Paracetamol (Acetaminophen) with or without an Antiemetic for Acute Migraine Headaches in Adults ». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008040.pub3>.

Dhama, Kuldeep, Sharun Khan, Ruchi Tiwari, Shubhankar Sircar, Sudipta Bhat, Yashpal Singh Malik, Karam Pal Singh, Wanpen Chaicumpa, D Katterine Bonilla-Aldana, et Alfonso J Rodriguez-Morales. 2020. « Coronavirus Disease 2019 –COVID-19 ». *Clinical Microbiology Reviews* 33 (4): 48.

Dhatt, Malkiat S., Joseph A. C. Gomes, C. Pratap Reddy, Masood Akhtar, Antonio R. Caracta, Sun H. Lau, et Anthony N. Damato. 1979. « Effects of Phenytoin on Refractoriness and Conduction in the Human Heart ». *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1 (1): 3–18.

Diao, Bo, Kun Wen, Jian Chen, Yueping Liu, Zilin Yuan, Chao Han, Jiahui Chen, et al. 2020. « Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein ». *MedRxiv*, mars, 2020.03.07.20032524. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032524>.

Dinnes, Jacqueline, Jonathan J. Deeks, Ada Adriano, Sarah Berhane, Clare Davenport, Sabine Dittrich, Devy Emperador, et al. 2020. « Rapid, Point-of-Care Antigen and Molecular-Based Tests for Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection. » *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 8 (août): CD013705. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705>.

Dong, Ensheng, Hongru Du, et Lauren Gardner. 2020. « An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time ». *The Lancet. Infectious Diseases* 20 (5): 533- 34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).

Doobay, Marc F., Lauren S. Talman, Teresa D. Obr, Xin Tian, Robin L. Davisson, et Eric Lazartigues. 2007. « Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system ». *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 292 (1): R373- 81. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00292.2006>.

Durvasula, Raghu, Tracy Wellington, Elizabeth McNamara, et Suzanne Watnick. 2020. « COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. » *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation* 76 (1): 4- 6. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.001>.

Espuela, Fidel López, Raúl Roncero-Martín, Juan Diego Pedrera Zamorano, Purificación Rey-Sánchez, Ignacio Aliaga-Vera, Juan Carlos Portilla Cuenca, Ignacio Casado Naranjo, José María Morán-García, et Jesús María Lavado-García. 2019. « Controlling Nutritional Status (CONUT) Score as a Predictor of All-Cause Mortality at 3 Months in Stroke Patients »: *Biological Research For Nursing*, juillet. <https://doi.org/10.1177/1099800419860253>.

Fan, Hongyang, Xiaojia Tang, YuXia Song, Peipei Liu, et Yingzhu Chen. 2020. « Influence of COVID-19 on Cerebrovascular Disease and Its Possible Mechanism ». *Neuropsychiatric Disease and Treatment* Volume 16 (mai): 1359- 67. <https://doi.org/10.2147/NDT.S251173>.

Fani, Mona, Ali Teimoori, et Shokouh Ghafari. 2020. « Comparison of the COVID-2019 (SARS-CoV-2) pathogenesis with SARS-CoV and MERS-CoV infections ». *Future Virology*, août. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0050>.

Ferini-Strambi, Luigi, et Maria Salsone. 2020. « COVID-19 and Neurological Disorders: Are Neurodegenerative or Neuroimmunological Diseases More Vulnerable? » *Journal of Neurology*, juillet. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10070-8>.

Ferrario Carlos M. 2006. « Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Angiotensin-(1-7) ». *Hypertension* 47 (3): 515- 21. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000196268.08909.fb>.

García-Azorín, David, Enrique Martínez-Pías, Javier Trigo, Isabel Hernández-Pérez, Gonzalo Valle-Peñacoba, Blanca Talavera, Paula Simón-Campo, et al. 2020. « Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in Covid-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients ». *Frontiers in Neurology* 11 (juillet): 781. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00781>.

González-Duarte, Alejandra, et Lucy Norcliffe-Kaufmann. 2020. « Is “happy Hypoxia” in COVID-19 a Disorder of Autonomic Interoception? A Hypothesis. » *Clinical Autonomic Research : Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society* 30 (4): 331- 33. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00715-z>.

Grasselli, Giacomo, Alberto Zangrillo, Alberto Zanella, Massimo Antonelli, Luca Cabrini, Antonio Castelli, Danilo Cereda, et al. 2020. « Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy ». *JAMA* 323 (16): 1574- 81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.

Grimaldi, Stephan, Stanislas Lagarde, Jean-Robert Harle, Joseph Boucraut, et Eric Guedj. 2020. « Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS-CoV-2 Infection: Insight from (18)F-FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies. » *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, juillet. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.249292>.

Groot, Raoul J. de, Susan C. Baker, Ralph S. Baric, Caroline S. Brown, Christian Drosten, Luis Enjuanes, Ron A. M. Fouchier, et al. 2013. « Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group ». *Journal of Virology* 87 (14): 7790- 92. <https://doi.org/10.1128/JVI.01244-13>.

Guillon, Patrice, Monique Clément, Véronique Sébille, Jean-Gérard Rivain, Chih-Fong Chou, Nathalie Ruvoën-Clouet, et Jacques Le Pendu. 2008. « Inhibition of the Interaction between the SARS-CoV Spike Protein and Its Cellular Receptor by Anti-Histo-Blood Group Antibodies ». *Glycobiology* 18 (12): 1085- 93. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwn093>.

Guilmot, Antoine, Sofia Maldonado Slootjes, Amina Sellimi, Maroussia Bronchain, Bernard Hanseeuw, Leila Belkhir, Jean Cyr Yombi, et al. 2020a. « Immune-Mediated Neurological Syndromes in SARS-CoV-2-Infected Patients. » *Journal of Neurology*, juillet, 1- 7. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>.

Hadjadj, Jerome, Nader Yatim, Laura Barnabei, Aurelien Corneau, Jeremy Boussier, Helene Pere, Bruno Charbit, et al. 2020. « Impaired Type I Interferon Activity and Exacerbated Inflammatory Responses in Severe Covid-19 Patients ». *MedRxiv*, avril, 2020.04.19.20068015. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>.

Helal, Mohamed A., Shaimaa Shouman, Ahmad Abdelwaly, Ahmed O. Elmehrath, Mohamed Essawy, Shireen M. Sayed, Amr H. Saleh, et Nagwa El-Badri. 2020. « Molecular Basis of the Potential Interaction of SARS-CoV-2 Spike Protein to CD147 in COVID-19 Associated-Lymphopenia. » *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, septembre, 1- 11. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1822208>.

Helmich, Rick C., et Bastiaan R. Bloem. 2020. « The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities ». *Journal of Parkinson's Disease* 10 (2): 351- 54. <https://doi.org/10.3233/JPD-202038>.

Helmy, Yosra A., Mohamed Fawzy, Ahmed Elaswad, Ahmed Sobieh, Scott P. Kenney, et Awad A. Shehata. 2020. « The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control ». *Journal of Clinical Medicine* 9 (4). <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>.

Hikmet, Feria, Loren Méar, Åsa Edvinsson, Patrick Micke, Mathias Uhlén, et Cecilia Lindskog. 2020. « The Protein Expression Profile of ACE2 in Human Tissues. » *Molecular Systems Biology* 16 (7): e9610. <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>.

Hirsch, Jamie S., Jia H. Ng, Daniel W. Ross, Purva Sharma, Hitesh H. Shah, Richard L. Barnett, Azzour D. Hazzan, Steven Fishbane, et Kenar D. Jhaveri. 2020. « Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized with COVID-19. » *Kidney International* 98 (1): 209- 18. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.

Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, et Stefan Pöhlmann. 2020. « A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells ». *Molecular Cell* 78 (4): 779-784.e5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>.

Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, Tobias S. Schiergens, et al. 2020. « SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor ». *Cell* 181 (2): 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

Holmes, Kathryn V. 2003. « SARS Coronavirus: A New Challenge for Prevention and Therapy ». *The Journal of Clinical Investigation* 111 (11): 1605- 9. <https://doi.org/10.1172/JCI18819>.

Holter, Jan C., Soeren E. Pischke, Eline de Boer, Andreas Lind, Synne Jenum, Aleksander R. Holten, Kristian Tonby, et al. 2020. « Systemic Complement Activation Is Associated with Respiratory Failure in COVID-19 Hospitalized Patients ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (40): 25018- 25. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010540117>.

Hou, Yuan, Junfei Zhao, William Martin, Asha Kallianpur, Mina K. Chung, Lara Jehi, Nima Sharifi, Serpil Erzurum, Charis Eng, et Feixiong Cheng. 2020. « New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis ». *BMC Medicine* 18 (juillet). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01673-z>.

Hu, Yong, Wei Li, Ting Gao, Yan Cui, Yanwen Jin, Ping Li, Qingjun Ma, Xuan Liu, et Cheng Cao. 2017. « The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Inhibits Type I Interferon Production by Interfering with TRIM25-Mediated RIG-I Ubiquitination ». *Journal of Virology* 91 (8). <https://doi.org/10.1128/JVI.02143-16>.

Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, et al. 2020. « Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China ». *The Lancet* 395 (10223): 497- 506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

Huang, Jianhan, Meijun Zheng, Xin Tang, Yaxing Chen, Aiping Tong, et Liangxue Zhou. 2020. « Potential of SARS-CoV-2 to Cause CNS Infection: Biologic Fundamental and Clinical Experience ». *Frontiers in Neurology* 11 (juin): 659. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00659>.

Hung, Emily C W, Stephen S C Chim, Paul K S Chan, Yu K Tong, Enders K O Ng, Rossa W K Chiu, Chi-Bon Leung, Joseph J Y Sung, John S Tam, et Y M Dennis Lo. 2003. « Detection of SARS Coronavirus RNA in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Severe Acute Respiratory Syndrome ». *Clinical Chemistry* 49 (12): 2108- 9. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.025437>.

Iavarone, Massimo, Roberta D'Ambrosio, Alessandro Soria, Michela Triolo, Nicola Pugliese, Paolo Del Poggio, Giovanni Perricone, et al. 2020. « High Rates of 30-Day Mortality in Patients with Cirrhosis and COVID-19. » *Journal of Hepatology* 73 (5): 1063- 71. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.001>.

Iwata-Yoshikawa, Naoko, Tadashi Okamura, Yukiko Shimizu, Hideki Hasegawa, Makoto Takeda, et Noriyo Nagata. 2019. « TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection ». Édité par Tom Gallagher. *Journal of Virology* 93 (6): e01815-18, /jvi/93/6/JVI.01815-18.atom. <https://doi.org/10.1128/JVI.01815-18>.

Jacob, Saiju, Srikanth Muppidi, Amanda Guidon, Jeffrey Guptill, Michael Hehir, James F. Howard, Isabel Illa, et al. 2020. « Guidance for the Management of Myasthenia Gravis (MG) and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) during the COVID-19 Pandemic ». *Journal of the Neurological Sciences* 412 (mai). <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116803>.

Jacomy, Hélène, Gabriela Fragoso, Guillermina Almazan, Walter E. Mushynski, et Pierre J. Talbot. 2006. « Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice ». *Virology* 349 (2): 335- 46. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.01.049>.

Jasti, Madhu, Krishna Nalleballe, Vasuki Dandu, et Sanjeeva Onteddu. 2020. « A Review of Pathophysiology and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 ». *Journal of Neurology*, juin. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09950-w>.

Joob, Beuy, et Viroj Wiwanitkit. 2020. « Arthralgia as an Initial Presentation of COVID-19: Observation ». *Rheumatology International* 40 (5): 823- 823. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04561-0>.

Kahn, Jeffrey S., et Kenneth McIntosh. 2005. « History and Recent Advances in Coronavirus Discovery ». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24 (11): S223. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000188166.17324.60>.

Khateb, Mohamed, Noam Bosak, et Maryam Muqary. 2020. « Coronaviruses and Central Nervous System Manifestations ». *Frontiers in Neurology* 11: 715. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00715>.

Kim, Jee Eun, Jae Hyeok Heo, Hye Ok Kim, Sook Hee Song, Sang Soon Park, Tai Hwan Park, Jin Young Ahn, Min Ky Kim, et Jae Phil Choi. 2017. « Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome ». *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 13 (3): 227- 33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>.

Kleine-Weber, Hannah, Mahmoud Tarek Elzayat, Markus Hoffmann, et Stefan Pöhlmann. 2018. « Functional Analysis of Potential Cleavage Sites in the MERS-Coronavirus Spike Protein ». *Scientific Reports* 8 (1): 16597. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34859-w>.

Kuba, Keiji, Yumiko Imai, Shuan Rao, Hong Gao, Feng Guo, Bin Guan, Yi Huan, et al. 2005. « A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury ». *Nature Medicine* 11 (8): 875- 79. <https://doi.org/10.1038/nm1267>.

Lagana, Stephen M., Simona De Michele, Michael J. Lee, Jean C. Emond, Adam D. Griesemer, Sheryl A. Tulin-Silver, Elizabeth C. Verna, Mercedes Martinez, et Jay H. Lefkowitch. 2020. « COVID-19 Associated Hepatitis Complicating Recent Living Donor Liver Transplantation ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, avril. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0186-SA>.

Lahiri, Durjoy, et Alfredo Ardila. 2020. « COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective ». *Cureus*, avril. <https://doi.org/10.7759/cureus.7889>.

Lahiri, Durjoy, Ritwick Mondal, Shramana Deb, Deeba Bandyopadhyay, Gourav Shome, Sukanya Sarkar, et Subhas C. Biswas. 2020. « Neuroinvasive Potential of a Primary Respiratory Pathogen SARS- CoV2: Summarizing the Evidences ». *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (5): 1053- 60. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.062>.

Lan, Jun, Jiwan Ge, Jinfang Yu, Sisi Shan, Huan Zhou, Shilong Fan, Qi Zhang, et al. 2020. « Structure of the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain Bound to the ACE2 Receptor ». *Nature* 581 (7807): 215- 20. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.

Lassmann, Hans, et Monika Bradl. 2017. « Multiple sclerosis: experimental models and reality ». *Acta Neuropathologica* 133 (2): 223- 44. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1631-4>.

Lau, Kwok-Kwong, Wai-Cho Yu, Chung-Ming Chu, Suet-Ting Lau, Bun Sheng, et Kwok-Yuen Yuen. 2004. « Possible Central Nervous System Infection by SARS Coronavirus ». *Emerging Infectious Diseases* 10 (2): 342- 44. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030638>.

Lauer, Stephen A., Kyra H. Grantz, Qifang Bi, Forrest K. Jones, Qulu Zheng, Hannah R. Meredith, Andrew S. Azman, Nicholas G. Reich, et Justin Lessler. 2020. « The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application ». *Annals of Internal Medicine*, mars. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.

Lei, Fang, Ye-Mao Liu, Feng Zhou, Juan-Juan Qin, Peng Zhang, Lihua Zhu, Xiao-Jing Zhang, et al. 2020. « Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China ». *Hepatology* 72 (2): 389- 98. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>.

Letarov, Andrey, et Vladislav Babenko. 2020. « Hypothesis: Free SARS-CoV-2 spike protein S1 particles may act as a factor of COVID-19 pathogenesis. » Preprint. Open Science Framework. <https://doi.org/10.31219/osf.io/wp385>.

Leung, Wai K, Ka-fai To, Paul K.S Chan, Henry L.Y Chan, Alan K.L Wu, Nelson Lee, Kwok Y Yuen, et Joseph J.Y Sung. 2003. « Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection ». *Gastroenterology* 125 (4): 1011- 17. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.08.001>.

Li, Fang. 2016. « Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins ». *Annual Review of Virology* 3 (1): 237- 61. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>.

- Li, Hong-Ye, Sathishkumar Ramalingam, et Mee-Len Chye. 2006. « Accumulation of Recombinant SARS-CoV Spike Protein in Plant Cytosol and Chloroplasts Indicate Potential for Development of Plant-Derived Oral Vaccines ». *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 231 (8): 1346- 52. <https://doi.org/10.1177/153537020623100808>.
- Li, Yan-Chao, Wan-Zhu Bai, et Tsutomu Hashikawa. 2020. « The Neuroinvasive Potential of SARS-CoV2 May Play a Role in the Respiratory Failure of COVID-19 Patients ». *Journal of Medical Virology* 92 (6): 552- 55. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
- Lippi, Giuseppe, Gabriel Lima-Oliveira, Giorgio Brocco, Antonella Bassi, et Gian Luca Salvagno. 2017. « Estimating the Intra- and Inter-Individual Imprecision of Manual Pipetting ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 55 (7): 962- 66. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0810>.
- Liu, Li, Qiang Wei, Qingqing Lin, Jun Fang, Haibo Wang, Hauyee Kwok, Hangying Tang, et al. 2020. « Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection ». *JCI Insight* 4 (4). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>.
- Lucas, J. M., L. True, S. Hawley, M. Matsumura, C. Morrissey, R. Vessella, et P. S. Nelson. 2008. « The Androgen-Regulated Type II Serine Protease TMPRSS2 Is Differentially Expressed and Mislocalized in Prostate Adenocarcinoma ». *The Journal of Pathology* 215 (2): 118- 25. <https://doi.org/10.1002/path.2330>.
- Lyketsos, Constantine G., Jeannie-Marie E. Sheppard, Martin Steinberg, Jo Ann T. Tschanz, Maria C. Norton, David C. Steffens, et John C. S. Breitner. 2001. « Neuropsychiatric Disturbance in Alzheimer's Disease Clusters into Three Groups: The Cache County Study ». *International Journal of Geriatric Psychiatry* 16 (11): 1043- 53. <https://doi.org/10.1002/gps.448>.
- MaassenVanDenBrink, Antoinette, Tessa de Vries, et A. H. Jan Danser. 2020. « Headache medication and the COVID-19 pandemic ». *The Journal of Headache and Pain* 21 (1): 38. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01106-5>.
- Machhi, Jatin, Jonathan Herskovitz, Ahmed M. Senan, Debasish Dutta, Barnali Nath, Maxim D. Oleynikov, Wilson R. Blomberg, et al. 2020. « The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections ». *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, juillet. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>.
- Magro, Cynthia, J. Justin Mulvey, David Berlin, Gerard Nuovo, Steven Salvatore, Joanna Harp, Amelia Baxter-Stoltzfus, et Jeffrey Laurence. 2020. « Complement Associated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19 Infection: A Report of Five Cases. » *Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 220 (juin): 1- 13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.

Mak, Gannon Ck, Peter Kc Cheng, Stephen Sy Lau, Kitty Ky Wong, C. S. Lau, Edman Tk Lam, Rickjason Cw Chan, et Dominic Nc Tsang. 2020. « Evaluation of Rapid Antigen Test for Detection of SARS-CoV-2 Virus. » *Journal of Clinical Virology : The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 129 (août): 104500. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104500>.

Manganotti, Paolo, Giulia Bellavita, Laura D'Acunto, Valentina Tommasini, Martina Fabris, Arianna Sartori, Lucia Bonzi, Alex Buote Stella, et Valentina Pesavento. s. d. « Clinical Neurophysiology and Cerebrospinal Liquor Analysis to Detect Guillain-Barré Syndrome and Polyneuritis Cranialis in COVID-19 Patients: A Case Series », 9.

Mao, Ling, Huijuan Jin, Mengdie Wang, Yu Hu, Shengcui Chen, Quanwei He, Jiang Chang, et al. 2020a. « Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China ». *JAMA Neurology* 77 (6): 683- 90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.

Mathuria, Jitendra Prasad, Ramakant Yadav, et Rajkumar. 2020. « Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2 - A Review of Current Methods ». *Journal of Infection and Public Health* 13 (7): 901- 5. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.005>.

Matías-Guiu, J., U. Gomez-Pinedo, P. Montero-Escribano, P. Gomez-Iglesias, J. Porta-Etessam, et J. A. Matias-Guiu. 2020. « ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? » *Neurología* 35 (3): 170- 75. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.03.001>.

McBride, Ruth, Marjorie Van Zyl, et Burtram C. Fielding. 2014. « The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein ». *Viruses* 6 (8): 2991- 3018. <https://doi.org/10.3390/v6082991>.

Mehta, Puja, Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S Tattersall, et Jessica J Manson. 2020. « COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression ». *The Lancet* 395 (10229): 1033- 34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

Mesev, Emily V., Robert A. LeDesma, et Alexander Ploss. 2019. « Decoding Type I and III Interferon Signalling during Viral Infection ». *Nature Microbiology* 4 (6): 914- 24. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0421-x>.

Minakshi, Rinki, Kartika Padhan, Manjusha Rani, Nabab Khan, Faizan Ahmad, et Shahid Jameel. 2009. « The SARS Coronavirus 3a Protein Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Induces Ligand-Independent Downregulation of the Type 1 Interferon Receptor ». *PLOS ONE* 4 (12): e8342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008342>.

Murray, Ronald S., Guang-Yun Cai, Kristen Hoel, J.-Y. Zhang, Kenneth F. Soike, et Gary F. Cabirac. 1992. « Coronavirus infects and causes demyelination in primate central nervous system ». *Virology* 188 (1): 274- 84. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(92\)90757-G](https://doi.org/10.1016/0042-6822(92)90757-G).

Nalleballe, Krishna, Sanjeeva Reddy Onteddu, Rohan Sharma, Vasuki Dandu, Aliza Brown, Madhu Jasti, Sisira Yadala, et al. 2020. « Spectrum of Neuropsychiatric Manifestations in COVID-19 ». *Brain, Behavior, and Immunity* 88 (août): 71- 74. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.020>.

Needham, Edward J., Sherry H.-Y. Chou, Alasdair J. Coles, et David K. Menon. 2020. « Neurological Implications of COVID-19 Infections ». *Neurocritical Care* 32 (3): 667- 71. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>.

Nepal, Gaurav, Jessica Holly Rehrig, Gentle Sunder Shrestha, Yow Ka Shing, Jayant Kumar Yadav, Rajeev Ojha, Gaurab Pokhrel, Zhi Lan Tu, et Dong Ya Huang. 2020. « Neurological Manifestations of COVID-19: A Systematic Review ». *Critical Care* 24 (1): 421. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03121-z>.

Neuman, Benjamin W., Gabriella Kiss, Andreas H. Kunding, David Bhella, M. Fazil Baksh, Stephen Connelly, Ben Droese, et al. 2011. « A Structural Analysis of M Protein in Coronavirus Assembly and Morphology ». *Journal of Structural Biology* 174 (1): 11- 22. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>.

Neumann, Bernhard, Moritz L. Schmidbauer, Konstantinos Dimitriadis, Sören Otto, Benjamin Knier, Wolf-Dirk Niesen, Jonas A. Hosp, et al. 2020. « Cerebrospinal Fluid Findings in COVID-19 Patients with Neurological Symptoms. » *Journal of the Neurological Sciences* 418 (août): 117090. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117090>.

Nishiga, Masataka, Dao Wen Wang, Yaling Han, David B. Lewis, et Joseph C. Wu. 2020. « COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives ». *Nature Reviews Cardiology*, juillet, 1- 16. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>.

Nouri-Vaskeh, Masoud, et Leila Alizadeh. 2020. « Fecal Transmission in COVID-19: A Potential Shedding Route. » *Journal of Medical Virology*, avril. <https://doi.org/10.1002/jmv.25816>.

Nouri-Vaskeh, Masoud, Ali Sharifi, Neda Khalili, Ramin Zand, et Akbar Sharifi. 2020. « Dyspneic and Non-Dyspneic (Silent) Hypoxemia in COVID-19: Possible Neurological Mechanism. » *Clinical Neurology and Neurosurgery* 198 (septembre): 106217. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106217>.

Okusaga, Olaoluwa, Robert H. Yolken, Patricia Langenberg, Manana Lapidus, Timothy A. Arling, Faith B. Dickerson, Debra A. Scrandis, et al. 2011. « Association of Seropositivity for Influenza and Coronaviruses with History of Mood Disorders and Suicide Attempts ». *Journal of Affective Disorders* 130 (1- 2): 220- 25. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.029>.

Onder, Graziano, Giovanni Rezza, et Silvio Brusaferro. 2020. « Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy ». *JAMA* 323 (18): 1775- 76. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.

Ortiz-Prado, Esteban, Katherine Simbaña-Rivera, Lenin Gómez- Barreno, Mario Rubio-Neira, Linda P. Guaman, Nikolaos C Kyriakidis, Claire Muslin, et al. 2020. « Clinical, Molecular, and Epidemiological Characterization of the SARS-CoV-2 Virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a Comprehensive Literature Review ». *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 98 (1): 115094. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>.

Osuchowski, Marcin F., Federico Aletti, Jean-Marc Cavaillon, Stefanie B. Flohé, Evangelos J. Giamparellos-Bourboulis, Markus Huber-Lang, Borna Relja, Tomasz Skirecki, Andrea Szabó, et Marc Maegele. 2020. « SARS-CoV-2/COVID-19: Evolving Reality, Global Response, Knowledge Gaps, and Opportunities ». *Shock* Publish Ahead of Print (juin). <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001565>.

Pan, Lei, Mi Mu, Pengcheng Yang, Yu Sun, Runsheng Wang, Junhong Yan, Pibao Li, et al. 2020. « Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study ». *The American Journal of Gastroenterology* 115 (avril). <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>.

Payne, Susan. 2017. « Chapter 4 - Methods to Study Viruses ». In *Viruses*, édité par Susan Payne, 37- 52. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00004-0>.

Plebani, Mario. 2006. « Errors in Clinical Laboratories or Errors in Laboratory Medicine? ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 44 (6): 750- 59. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.123>.

Rae-Grant, Alex D., Aaron P. Turner, Alicia Sloan, Deborah Miller, James Hunziker, et Jodie K. Haselkorn. 2011. « Self-Management in Neurological Disorders: Systematic Review of the Literature and Potential Interventions in Multiple Sclerosis Care ». *The Journal of Rehabilitation Research and Development* 48 (9): 1087. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2010.08.0159>.

Raony, Ícaro, Camila Saggioro de Figueiredo, Pablo Pandolfo, Elizabeth Giestal-de-Araujo, Priscilla Oliveira-Silva Bomfim, et Wilson Savino. 2020. « Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health ». *Frontiers in Immunology* 11 (mai): 1170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01170>.

Raschi, Emanuel, Elisabetta Poluzzi, et Fabrizio De Ponti. 2016. « Stroke, Migraine and Triptans: From Bedside to Bench ». *EBioMedicine* 6 (avril): 14- 15. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.03.045>.

Recalcati, S. 2020. « Cutaneous Manifestations in COVID-19: A First Perspective ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34 (5): e212- 13. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>.

Recalcati, S., T. Barbagallo, L. A. Frasin, F. Prestinari, A. Cogliardi, M. C. Provero, E. Dainese, A. Vanzati, et F. Fantini. 2020. « Acral Cutaneous Lesions in the Time of COVID-19 ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34 (8): e346- 47. <https://doi.org/10.1111/jdv.16533>.

Reddy, Sujan T., Tanu Garg, Chintan Shah, Fábio A. Nascimento, Rajeev Imran, Peter Kan, Ritvij Bowry, et al. 2020. « Cerebrovascular Disease in Patients with COVID-19: A Review of the Literature and Case Series ». *Case Reports in Neurology*, juin, 199- 209. <https://doi.org/10.1159/000508958>.

Ren, Wuze, Wendong Li, Meng Yu, Pei Hao, Yuan Zhang, Peng Zhou, Shuyi Zhang, et al. 2006. « Full-Length Genome Sequences of Two SARS-like Coronaviruses in Horseshoe Bats and Genetic Variation Analysis ». *The Journal of General Virology* 87 (Pt 11): 3355- 59. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82220-0>.

Schoeman, Dewald, et Burtram C. Fielding. 2019. « Coronavirus Envelope Protein: Current Knowledge ». *Virology Journal* 16 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.

Seah, Ivan, et Rupesh Agrawal. 2020. « Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals ». *Ocular Immunology and Inflammation* 28 (3): 391- 95. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>.

Shalash, Ali, Tamer Roushdy, Mohamed Essam, Mai Fathy, Noha L. Dawood, Eman M. Abushady, Hanan Elrassas, Asmaa Helmi, et Eman Hamid. 2020. « Mental Health, Physical Activity, and Quality of Life in Parkinson's Disease During COVID-19 Pandemic ». *Movement Disorders* 35 (7): 1097- 99. <https://doi.org/10.1002/mds.28134>.

Shalhoub, Sarah. 2020. « Interferon Beta-1b for COVID-19 ». *The Lancet* 395 (10238): 1670- 71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31101-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31101-6).

Shanthanna, H., N. H. Strand, D. A. Provenzano, C. A. Lobo, S. Eldabe, A. Bhatia, J. Wegener, K. Curtis, S. P. Cohen, et S. Narouze. 2020. « Caring for Patients with Pain during the COVID -19 Pandemic: Consensus Recommendations from an International Expert Panel ». *Anaesthesia* 75 (7): 935- 44. <https://doi.org/10.1111/anae.15076>.

Sikkema, R. S., E. a. B. A. Farag, Mazharul Islam, Muzzamil Atta, C. B. E. M. Reusken, Mohd M. Al-Hajri, et M. P. G. Koopmans. 2019. « Global Status of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Dromedary Camels: A Systematic Review ». *Epidemiology and Infection* 147: e84. <https://doi.org/10.1017/S095026881800345X>.

Stewart, Janet N., Samir Mounir, et Pierre J. Talbot. 1992. « Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients ». *Virology* 191 (1): 502- 5. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(92\)90220-J](https://doi.org/10.1016/0042-6822(92)90220-J).

Stopsack, Konrad H., Lorelei A. Mucci, Emmanuel S. Antonarakis, Peter S. Nelson, et Philip W. Kantoff. 2020. « TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? » *Cancer Discovery* 10 (6): 779- 82. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0451>.

Su, Ke, Yiqiong Ma, Yujuan Wang, Yuan Song, Xifen Lv, Zhongping Wei, Ming Shi, Guohua Ding, Bo Shen, et Huiming Wang. 2020. « How We Mitigated and Contained the COVID-19 Outbreak in a Hemodialysis Center: Lessons and Experience. » *Infection Control and Hospital Epidemiology* 41 (10): 1240- 42. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.161>.

Turgay, Cokyaman, Tekin Emine, Koken Ozlem, S. Paksu Muhammet, et A. Tasdemir Haydar. 2015. « A Rare Cause of Acute Flaccid Paralysis: Human Coronaviruses ». *Journal of Pediatric Neurosciences* 10 (3): 280- 81. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.165716>.

Ulhaq, Zulvikar Syambani, et Gita Vita Soraya. 2020. « The Prevalence of Ophthalmic Manifestations in COVID-19 and the Diagnostic Value of Ocular Tissue/Fluid ». *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 258 (6): 1351- 52. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04695-8>.

Umapathi, T., Ai Ching Kor, N. Venketasubramanian, C. C. Tchoyoson Lim, Boon Chuan Pang, Tseng Tsai Yeo, Cheng Chuan Lee, et al. 2004. « Large Artery Ischaemic Stroke in Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ». *Journal of Neurology* 251 (10): 1227- 31. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0519-8>.

Vabret, Nicolas, Graham J. Britton, Conor Gruber, Samarth Hegde, Joel Kim, Maria Kuksin, Rachel Levantovsky, et al. 2020. « Immunology of COVID-19: Current State of the Science ». *Immunity* 52 (6): 910- 41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.

Valente-Acosta, Benjamin, Francisco Moreno-Sanchez, Omar Fueyo-Rodriguez, et Andres Palomar-Lever. 2020. « Rhabdomyolysis as an Initial Presentation in a Patient Diagnosed with COVID-19. » *BMJ Case Reports* 13 (6). <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236719>.

Vallamkondu, Jayalakshmi, Albin John, Willayat Yousuf Wani, Suguru Pathinti Ramadevi, Kishore Kumar Jella, P. Hemachandra Reddy, et Ramesh Kandimalla. 2020. « SARS-CoV-2 Pathophysiology and Assessment of Coronaviruses in CNS Diseases with a Focus on Therapeutic Targets ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1866 (10): 165889. <https://doi.org/10.1016/j.bbadiis.2020.165889>.

Versteeg, Gijs A., Peter J. Bredenbeek, Sjoerd H. E. van den Worm, et Willy J. M. Spaan. 2007. « Group 2 Coronaviruses Prevent Immediate Early Interferon Induction by Protection of Viral RNA from Host Cell Recognition ». *Virology* 361 (1): 18- 26. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.01.020>.

- Villapol, Sonia. 2020. « Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome ». *Translational Research*, août. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>.
- Virhammar, Johan, Eva Kumlien, David Fällmar, Robert Frithiof, Sven Jackmann, Mattias K. Sköld, Mohamed Kadir, et al. 2020. « Acute Necrotizing Encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA Confirmed in Cerebrospinal Fluid. » *Neurology* 95 (10): 445- 49. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010250>.
- Wang, Wei, Linbai Ye, Li Ye, Baozong Li, Bo Gao, Yingchun Zeng, Lingbao Kong, et al. 2007. « Up-Regulation of IL-6 and TNF- α Induced by SARS-CoV Spike Protein in Murine Macrophages via NF-KB Pathway ». *Virus Research* 128 (1): 1- 8. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.007>.
- Wang, Wenling, Yanli Xu, Ruqin Gao, Roujian Lu, Kai Han, Guizhen Wu, et Wenjie Tan. 2020. « Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens ». *JAMA* 323 (18): 1843- 44. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
- Wertheim, Joel O., Daniel K. W. Chu, Joseph S. M. Peiris, Sergei L. Kosakovsky Pond, et Leo L. M. Poon. 2013. « A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses ». *Journal of Virology* 87 (12): 7039- 45. <https://doi.org/10.1128/JVI.03273-12>.
- Willis, M. D., et N. P. Robertson. 2020. « Multiple Sclerosis and the Risk of Infection: Considerations in the Threat of the Novel Coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2 ». *Journal of Neurology* 267 (5): 1567- 69. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09822-3>.
- Woo, Patrick C. Y., Yi Huang, Susanna K. P. Lau, et Kwok-Yung Yuen. 2010. « Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis ». *Viruses* 2 (8): 1804- 20. <https://doi.org/10.3390/v2081803>.
- Wu, Aiping, Yousong Peng, Baoying Huang, Xiao Ding, Xianyue Wang, Peihua Niu, Jing Meng, et al. 2020. « Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-NCov) Originating in China ». *Cell Host & Microbe* 27 (3): 325- 28. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
- Wu, Yi-Chi, Ching-Sung Chen, et Yu-Jiun Chan. 2020. « The Outbreak of COVID-19: An Overview ». *Journal of the Chinese Medical Association* 83 (3): 217-220. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>.
- Yan, Ying, Le Chang, et Lunan Wang. 2020. « Laboratory Testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-NCov): Current Status, Challenges, and Countermeasures. » *Reviews in Medical Virology* 30 (3): e2106. <https://doi.org/10.1002/rmv.2106>.

- Younes, Nadin, Duaa W. Al-Sadeq, Hadeel AL-Jighefee, Salma Younes, Ola Al-Jamal, Hanin I. Daas, Hadi. M. Yassine, et Gheyath K. Nasrallah. 2020. « Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 ». *Viruses* 12 (6). <https://doi.org/10.3390/v12060582>.
- Yuan, Bo, Weixin Li, Hanqing Liu, Xin Cai, Shuo Song, Jia Zhao, Xiaopeng Hu, et al. 2020. « Correlation between Immune Response and Self-Reported Depression during Convalescence from COVID-19 ». *Brain, Behavior, and Immunity* 88 (août): 39- 43. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.062>.
- Zhai, Pan, Yanbing Ding, Xia Wu, Junke Long, Yanjun Zhong, et Yiming Li. 2020. « The Epidemiology, Diagnosis and Treatment of COVID-19 ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 55 (5): 105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>.
- Zhang, Chao, Lei Shi, et Fu-Sheng Wang. 2020. « Liver Injury in COVID-19: Management and Challenges ». *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 5 (5): 428- 30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
- Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. 2020. « Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study ». *The Lancet* 395 (10229): 1054- 62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Zhou, Zhiqiang, Huicong Kang, Shiyong Li, et Xu Zhao. 2020. « Understanding the Neurotropic Characteristics of SARS-CoV-2: From Neurological Manifestations of COVID-19 to Potential Neurotropic Mechanisms ». *Journal of Neurology* 267 (8): 2179- 84. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>.
- Zhou, Zhuo, Lili Ren, Li Zhang, Jiaxin Zhong, Yan Xiao, Zhilong Jia, Li Guo, et al. 2020. « Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection ». SSRN Scholarly Paper ID 3551623. Rochester, NY: Social Science Research Network. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3551623>.
- Zhu, Na, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, et al. 2020. « A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 ». *New England Journal of Medicine*, janvier. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Zoghi, Anahita, Mahtab Ramezani, Mehrdad Roozbeh, Ilad Alavi Darazam, et Mohammad Ali Sahraian. 2020. « A Case of Possible Atypical Demyelinating Event of the Central Nervous System Following COVID-19 ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 44 (septembre): 102324. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102324>.
- Zulfiqar, Abrar-Ahmad, Noël Lorenzo-Villalba, Patrick Hassler, et Emmanuel Andrès. 2020. « Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19 ». *New England Journal of Medicine* 382 (18): e43. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010472>.