

COVID-19 et liens possibles avec la maladie de Parkinson et le parkinsonisme: du banc au chevet

[David Sulzer](#), ¹ [Angelo Antonini](#), ² [Valentina Leta](#), ^{3,4} [Anna Nordvig](#), ⁵ [Richard J. Smeyne](#), ⁶ [James E. Goldman](#), ⁷ [Osama Al-Dalahmah](#), ⁷ [Luigi Zecca](#), ⁸ [Alessandro Sette](#), ^{9,10} [Luigi Bubacco](#), ¹¹ [Olimpia Meucci](#), ^{12,13,14} [Elena Moro](#), ^{15,16,17} [Ashley S. Harms](#), ¹⁸ [Yaqian Xu](#), ¹⁹ [Stanley Fahn](#), ⁵ ans et [K. Ray Chaudhuri](#) ^{3,4}✉

¹Departments of Psychiatry, Neurology, Pharmacology, Columbia University Medical Center, New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032 USA

²Department of Neuroscience, Parkinson and Movement Disorders Unit, University of Padua, Padua, Italy

³King's College London, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, De Crespigny Park, London, SE5 8AF UK

⁴Parkinson's Foundation Centre of Excellence, King's College Hospital, Denmark Hill, London, SE5 9RS UK

⁵Department of Neurology, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University and the New York Presbyterian Hospital, New York, NY 10032 USA

⁶Department of Neurosciences, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107 USA

⁷Department of Pathology and Cell Biology, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University and the New York Presbyterian Hospital, New York, NY 10032 USA

⁸Institute of Biomedical Technologies, National Research Council of Italy, Segrate, Milan, Italy

⁹Division of Vaccine Discovery, La Jolla Institute for Allergy and Immunology, La Jolla, CA 92093 USA

¹⁰Department of Medicine, University of California, San Diego, CA 92093 USA

¹¹Department of Biology, University of Padova, Padova, Italy

¹²Department of Pharmacology and Physiology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA 19102 USA

¹³Center of Neuroimmunology and CNS Therapeutics, Institute of Molecular Medicine and Infectious Diseases, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA 19102 USA

¹⁴Department of Microbiology and Immunology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA 19102 USA

¹⁵Department of Neurology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

¹⁶Grenoble Institute of Neurosciences GIN-INSERM U1216/CEA/UGA, Grenoble, France

¹⁷Grenoble Alpes University, Grenoble, France

¹⁸Department of Neurology, Center for Neurodegeneration and Experimental Therapeutics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294 USA

¹⁹Department of Psychiatry, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY 10032 USA

K. Ray Chaudhuri, Email: ray.chaudhuri@kcl.ac.uk.

✉Corresponding author.

Received 2020 May 27; Accepted 2020 Jul 20.

[Copyright](#) © The Author(s) 2020

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not

included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Abstrait

Ce point de vue discute des informations issues de la science fondamentale et des perspectives cliniques sur la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) / infection par le syndrome respiratoire aigu sévère-coronavirus-2 (SRAS-CoV-2) dans le cerveau, avec un accent particulier sur la maladie de Parkinson. Les principaux points comprennent que les études de neuropathologie n'ont pas répondu à la question centrale de savoir si le virus pénètre dans les neurones du système nerveux central, les astrocytes ou la microglie, et les types de cellules vasculaires cérébrales qui expriment le virus n'ont pas encore été identifiés. À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve claire de l'expression neuronale ou astrocytaire humaine de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), le principal récepteur de l'entrée virale, mais l'expression de l'ACE2 peut être activée par l'inflammation, et une comparaison des cerveaux sains et infectés est importante. Contrairement à la pandémie de grippe de 1918 et à la grippe aviaire, les rapports d'encéphalopathie dans COVID-19 ont été lents à émerger, et il n'y a jusqu'à présent aucun rapport documenté de parkinsonisme en dehors d'un seul rapport de cas. Nous recommandons des lignes directrices consensuelles pour le traitement clinique des patients atteints de la maladie de Parkinson atteints de COVID-19. Bien qu'un rôle du virus dans la cause ou l'aggravation de la maladie de Parkinson semble peu probable pour le moment, une aggravation de symptômes moteurs et non moteurs spécifiques a été signalée et il sera important de surveiller les sujets après la guérison, en particulier ceux qui présentent une hyposmie persistante.

Termes du sujet: Recherche translationnelle, Recherche translationnelle, Recherche translationnelle, Recherche translationnelle

introduction

Au cours des vingt dernières années, de nouvelles épidémies virales, y compris la grippe, le syndrome respiratoire sévère aigu (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen - Orient (MERS) de, ont fait leur apparition, probablement par zoonose ¹⁻⁶. Il existe peu ou pas d'options thérapeutiques pour traiter ces troubles et elles peuvent entraîner une mortalité importante ^{7,8}. En 2019, une nouvelle épidémie de coronavirus, connue sous le nom de COVID-19, a été signalée en Chine et, en mai 2020, elle s'était étendue à 229 pays ⁹.

Ce coronavirus, connu sous le nom de SARS-CoV-2, est un grand virus à ARN sens positif non segmenté enveloppé ¹⁰. Lorsque le virus SARS-CoV-2, et en particulier sa protéine Spike (S), entre en contact avec des cellules, il se lie à un certain nombre de protéines hôtes (appelées récepteurs du virus) qui aident à son entrée ¹⁰.

Symptômes

Comme les membres de sa famille apparentés, le SRAS-CoV et le MERS-CoV, le SRAS-CoV-2 se présente initialement comme une maladie respiratoire, caractérisée par la toux, la dyspnée, la fièvre et d'autres manifestations des systèmes respiratoires supérieurs et inférieurs ¹¹. Cependant, le COVID-19 est associé à une variété d'autres symptômes et manifestations cliniques en raison de sa propagation à de nombreux autres organes et systèmes ¹¹.

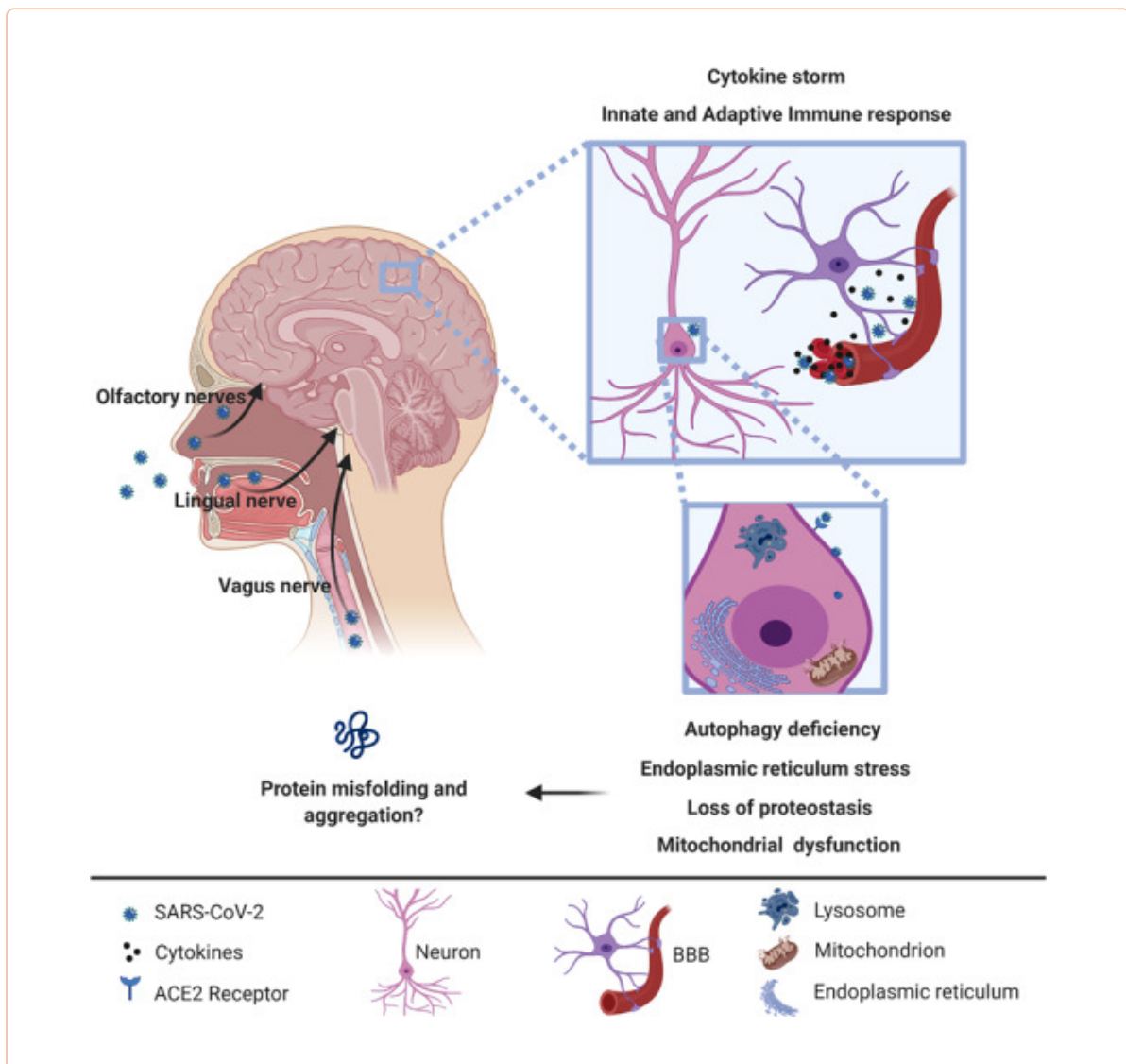
À l'heure actuelle, il semble que tous les sujets qui se sont rétablis du COVID-19 ont développé des cellules T qui reconnaissent des épitopes viraux spécifiques, y compris la protéine S ¹². La gamme extrêmement large de symptômes et de gravité, y compris de nombreux sujets infectés présentant des effets légers ou nuls, peut être due à la réactivité croisée des cellules T précédemment développées en réponse à des infections antérieures à coronavirus qui réagissent de manière croisée avec le SRAS-CoV-2, et il est remarquable que près de la moitié des personnes testées à partir d'échantillons de sang avant 2019 possèdent de telles cellules ¹². Il est également possible que différentes voies d'infection, y compris via le tractus gastro-intestinal, puissent entraîner des symptômes différents ¹³.

Des études épidémiologiques et de santé publique indiquent que l'infection par le SRAS-CoV-2 affecte toutes les données démographiques, mais a de graves implications pour les sujets plus âgés et fragiles ¹⁴, en particulier ceux qui présentent des comorbidités ainsi que les sujets noirs, asiatiques et appartenant à une minorité ethnique (BAME) dans une proportion disproportionnée. manière (<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/workforce/addressing-impact-of-covid-19-on-bame-staff-in-the-nhs/>). Ce n'est pas toujours le cas pour les troubles viraux, car certains, comme la polio, sont généralement plus dangereux pour les jeunes ¹⁵. L'impression que l'infection par le SRAS-CoV-2 était particulièrement pathogène chez les sujets âgés fragiles a été confirmée par des taux de mortalité élevés, en particulier chez les patients à domicile au Royaume-Uni, en Italie, aux États-Unis et dans de nombreux autres pays ^{16, 17}. De plus, d'autres comorbidités et facteurs ont été associés à une infection plus grave, comme le diabète, l'obésité, une maladie des organes terminaux préexistants, l'hypertension et le sexe masculin ^{18, 19}. Il a été suggéré que la tempête de cytokines se déclenche plus facilement chez les patients souffrant d'inflammation chronique, tels que ceux atteints de diabète, d'obésité et de maladie cardiaque ²⁰. La cause de la mortalité élevée chez les sujets BAME plus âgés rapportée au Royaume-Uni et aux États-Unis reste incertaine, bien que le rôle des comorbidités telles que le diabète, l'hypertension et l'obésité ainsi que la privation sociale soient impliqués (<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/effectif/adressage-impact-of-covid-19-on-bame-staff-in-the-nhs/>).

Alors que la majorité des personnes infectées présentent des symptômes légers ou modérés et ne nécessitent pas d'hospitalisation, les patients plus sévères doivent être hospitalisés et parfois intubés en raison d'une détresse respiratoire sévère ²¹. Les autres conséquences graves du COVID-19 comprennent une lésion rénale aiguë, une coagulopathie similaire à la coagulation intravasculaire disséminée ²², la thrombose ²³ et un syndrome post-infectieux nouvellement reconnu chez les enfants, connu sous le nom de syndrome inflammatoire multi-système chez les enfants potentiellement associé au COVID-19 ²⁴. Les séquelles de chacun de ces syndromes peuvent entraîner une défaillance multi-organes ^{11, 25}.

Un nombre important de personnes diagnostiquées avec le COVID-19 ont signalé un large éventail de conséquences neurologiques ^{26 - 32}. Les symptômes neurologiques comprennent ceux associés à un dysfonctionnement du système central (fatigue, céphalées, confusion, accident vasculaire cérébral ³³, étourdissements, syncope ³⁴, convulsions, anorexie et insomnie) ^{35 - 38}, périphérique (anosmie, agueusie, myoclonie ³⁹, douleur neuropathique et myalgies) ^{26, 35, 40}, système nerveux central-périphérique combiné (syndrome de Guillain Barré ⁴¹) et entérique (diarrhée ¹³). Certaines manifestations gastro-intestinales, dont la diarrhée, peuvent être liées à l'expression du récepteur viral ACE2 et d'une sérine protéase, la sérine protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2), impliquée dans l'amorçage de la protéine S, dans le petit épithélium intestinal et le côlon ⁴².

Jusqu'à 65% des personnes atteintes de COVID-19 ont signalé une hyposmie et une agueusie ⁴³, caractéristiques qui suggèrent la possibilité d'une propagation trans-synaptique via les nerfs olfactif, lingual et glossopharyngien (Fig.1), secondaire à une voie respiratoire d'infection. L'hyposmie est maintenant officiellement reconnue comme un symptôme du COVID-19 par le gouvernement britannique et peut être un signe chez les porteurs «asymptomatiques» qui peuvent ne pas avoir de symptômes des voies respiratoires supérieures.



[Ouvrir dans une fenêtre séparée](#)

Fig.1

Voies d'entrée possibles du SRAS-CoV-2 dans le système nerveux central et conséquences intracellulaires potentielles.

Il existe des preuves de l'invasion du système vasculaire par le SRAS-CoV-2 dans le cerveau, mais peu de preuves du SRAS-CoV-2 dans le parenchyme cérébral pour le moment: cette question deviendra plus claire avec les résultats des études d'autopsie en cours. Que le virus soit présent ou non dans les neurones ou les astrocytes, il peut y avoir de multiples conséquences pour les cellules cérébrales, en partie à travers des réponses intracellulaires à l'inflammation qui pourraient conduire à un mauvais repliement des protéines, une caractéristique des troubles neurodégénératifs.

Un examen récent de 43 cas confirmés de COVID-19 dans un hôpital de Londres, au Royaume-Uni, a suggéré l'émergence de présentations neurologiques spécifiques, y compris des encéphalopathies, des syndromes inflammatoires du système nerveux central, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des troubles neurologiques périphériques, bien que le parkinsonisme et les taux d'hyposmie ou d'ageusie n'aient pas été rapporté⁴⁴.

Nous et d'autres avons déjà signalé des inquiétudes concernant le COVID-19 chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (MP), en particulier pour les sujets plus âgés et fragiles atteints de MP avancée qui peuvent être particulièrement vulnérables^{45, 46}.

Aspects historiques des virus et du parkinsonisme

Il est remarquable qu'une relation entre la présence d'anticorps dirigés contre les coronavirus responsables du rhume, coronavirus OC43 et 229E, dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et la maladie de Parkinson ait été signalée près de vingt ans avant la pandémie actuelle par Stanley Fahn et ses collègues ⁴⁷. On a parfois signalé que des coronavirus antérieurs présentaient des manifestations neurologiques et une invasion du LCR ⁴⁸, y compris chez les enfants ^{49, 50}.

Les antécédents médicaux fournissent des observations étayant les liens entre les infections virales et le parkinsonisme ⁵¹. L'exemple le plus connu est le parkinsonisme post-encéphalitique observé lors de l'épidémie d'encéphalite léthargique qui a coïncidé avec la pandémie de grippe espagnole (virus de la grippe A H1N1) en 1918 ⁵². Cependant, après 100 ans, la cause de l'encéphalite léthargique reste encore un mystère ⁵³. Bien que le rôle causal du virus grippal A H1N1 dans le développement du parkinsonisme post-encéphalitique ne soit pas confirmé ⁵², une association entre l'infection par le virus grippal A et le développement d'un parkinsonisme transitoire est rapportée ⁵⁴. Notamment, la grippe aviaire a entraîné le parkinsonisme chez de nombreux survivants ⁵⁵. D'autres infections virales ont été associées au développement d'un parkinsonisme transitoire ou, plus rarement permanent, y compris Epstein-Barr, l'encéphalite japonaise, le Coxsackie, le Nil occidental, l'encéphalomyélite équine occidentale et le virus de l'immunodéficience humaine, principalement en raison de l'induction d'une neuroinflammation et / ou lésion cérébrale hypoxique avec lésions structurelles / fonctionnelles dans les noyaux gris centraux ^{51, 54} (tableau 1). De plus, des preuves débattues suggèrent qu'une infection antérieure par l'herpès simplex 1, Epstein-Barr, la varicelle-zona, l'hépatite C et le virus de la grippe A peut augmenter le risque de développer la MP à long terme ⁵⁴. Bien que «l'hypothèse virale» ait été généralement ignorée après la découverte de mutations génétiques impliquées dans la pathogenèse de la MP, le rôle des facteurs «environnementaux» agissant comme déclencheurs périphériques du processus neurodégénératif chez les individus sensibles est de plus en plus reconnu ⁵⁶.

Tableau 1

Mécanismes impliqués dans la pathogenèse du parkinsonisme d'origine virale.

Mécanisme	Type de lésion neuronale
Tropisme viral pour les noyaux gris centraux, la réplication et la lyse neuronale ultérieure	Direct
Activation de la microglie et libération de facteurs pro-inflammatoires et réponse des lymphocytes T	Indirect
Hypercytokinémie et perte d'intégrité vasculaire	Indirect
Lésion cérébrale hypoxique	Indirect

Récepteurs du SRAS-CoV-2 et absorption cellulaire

Il existe une grande diversité de protéines, en particulier les glycoprotéines, qui agissent comme des récepteurs cellulaires pour les protéines de pointe de coronavirus ⁵⁷.

Le SRAS-CoV-2 partage 70 à 80% de son génome avec le SRAS-CoV et une homologie plus petite mais significative avec le MERS-CoV ⁵⁸. Cette homologie s'étend à la protéine S ⁵⁸ qui est le point de fixation aux protéines de la membrane plasmique qui agissent comme des récepteurs viraux pour l'infection cellulaire. On pense que la protéine S nécessite une étape d'amorçage dans laquelle elle est clivée par une protéase cellulaire, qui pour le SRAS-CoV et le SARS-CoV-2 est la sérine protéase cellulaire, TMPRSS2 ⁵⁹.

Les recherches approfondies consacrées à la détermination de la manière dont la liaison du virus conduit à l'endocytose cellulaire du virus, conduisant finalement à la traduction de l'ARN, à la transcription et à la réplication virale, ne seront pas examinées ici.

À l'heure actuelle, il semble que la principale protéine responsable de l'accumulation cellulaire du SRAS-CoV-2 est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [27](#), [60](#), [61](#), une enzyme qui convertit l'angiotensine II en angiotensine. ACE2 agit également en tant que récepteur pour plusieurs autres coronavirus, y compris SARS-CoV [62](#), [63](#). La distribution de l'ACE2 dans tout le corps et le cerveau est discutée ci-dessous.

Des études *in silico* récentes [64](#), [65](#) suggèrent qu'en plus de l'ACE2, un second mécanisme pourrait permettre l'endocytose cellulaire du SRAS-CoV-2. Semblable au MERS-CoV, et contrairement au SARS-CoV, le SARS-CoV-2 semble présenter une affinité de liaison élevée aux résidus d'acide sialique, fournissant un candidat supplémentaire pour la liaison. Les résidus d'acide sialique se trouvent sur les protéines de la membrane plasmique de nombreux types de cellules, y compris les neurones, et sont très fortement exprimés dans les voies respiratoires supérieures.

Des observations supplémentaires qui peuvent tester les prédictions des rapports *in-silico* impliquant un rôle des résidus d'acide sialique en tant que récepteurs du SRAS-CoV-2 comprennent (1) l'efficacité de l'utilisation thérapeutique de la lactoferrine [66](#), un agent antiviral qui interagit avec les résidus d'acide sialique; (2) un essai clinique en cours de DAS181 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324489>), un médicament conçu pour bloquer l'accès viral en clivant l'acide sialique; (3) que le modèle d'excrétion de l'infection par le SRAS-CoV-2 est différent de celui du SRAS-CoV et plus similaire à celui de la grippe «standard» [66](#), où les récepteurs de l'acide sialique jouent un rôle majeur; (4) une étude bioinformatique rapporte la liaison de la protéine S aux glycanes de l'acide sialique dans une région proche de celle identifiée par les études *in silico* [65](#), [67](#). À notre connaissance, alors que des liens entre l'acide sialique et le neurotropisme pour le virus de l'hépatite de la souris [68](#) et les adénovirus [69](#) ont été suggérés, il n'y a pas d'études publiées sur cette voie alternative pour l'interaction SRAS-CoV-2 dans le système nerveux.

Il existe d'autres candidats forts pour les récepteurs du virus, notamment la lectine CD209L (également connue sous le nom de L-SIGN), qui agit comme un récepteur pour le virus du SRAS [62](#), [70](#). Cela devrait être analysé à la fois dans le système nerveux et dans les tissus supplémentaires, ainsi que dans d'autres récepteurs de coronavirus candidats suggérés, dont la plupart sont hautement chargés et glycosylés [57](#).

Neurotropisme potentiel du virus COVID-19

À l'heure actuelle, nous en savons très peu sur le SRAS-CoV-2 dans le cerveau. Des études post-mortem sur des patients atteints du SRAS ont toutefois suggéré la présence de particules virales dans les tissus du système nerveux central (SNC) [71](#), [72](#).

Une publication récente examinant la localisation du SRAS-CoV-2 chez 27 personnes décédées du COVID-19 a démontré que 36% avaient des niveaux apparemment bas d'ARN et de protéines du SRAS-CoV-2 dans le cerveau, bien qu'ils n'aient pas signalé la localisation cellulaire. ou des régions examinées, et les signaux peuvent ne pas avoir été présents dans le parenchyme cérébral [73](#). Une deuxième étude rapporte de la même manière de l'ARN du SRAS-CoV-2 détectable dans quatre des 12 échantillons de cerveau, bien que là encore le signal ne provienne peut-être pas de cellules parenchymateuses cérébrales [74](#).

Bien qu'il y ait, à l'heure actuelle, peu de preuves que le SRAS-CoV-2 pénètre dans le parenchyme cérébral, il existe plusieurs moyens par lesquels le virus pourrait être en mesure de le faire [75](#). Des études précliniques sur des animaux (examinées par Natoli et [al.76](#)) rapportent qu'après l'inoculation intranasale du SRAS-CoV chez des souris transgéniques surexprimant l'ACE2 [77](#) humaine, ou le MERS-CoV chez des souris surexprimant la dipeptidyl peptidase 4 [78](#) humaine, le SARS-CoV et le

MERS-CoV peut envahir le cerveau, éventuellement via le transit par les nerfs olfactifs, pour atteindre les noyaux du SNC, y compris le thalamus et le tronc cérébral; nous notons, cependant, que ces souris surexpriment les récepteurs viraux, et ces rapports ne modélisent pas les voies normales d'infection.

Transfert trans-synaptique a été documentée chez le rat et le cochon d'autres types de coronavirus, y compris le virus de l'encéphalomyélite hémagglutinante (HEV) ⁷⁹⁻⁸¹ et le virus de la bronchite infectieuse aviaire (IBV, également connu sous le coronavirus aviaire) ⁸², à la fois in vitro et in vivo études.

Le coronavirus pourrait également atteindre le SNC par la voie hématogène ou lymphatique, bien que cela semble peu probable dans les premières phases de la maladie, car les particules de SRAS-CoV n'ont pas été détectées dans des cellules non neuronales dans le tissu cérébral post-mortem humain ^{71, 72}.

Un mécanisme potentiel de la présence d'ARN du SRAS-CoV-2 dans le SNC est la dégradation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) due à la tempête de cytokines associée à une infection virale périphérique. Il est bien établi que les cytokines pro-inflammatoires associées à l'inflammation et / ou à l'infection virale par le SRAS-CoV-2, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine 1 bêta (IL-1 bêta), interviennent dans la dégradation de la BBB ⁸³. Cette dégradation pourrait être soit à long terme, similaire à celle observée dans les maladies neurodégénératives permettant l'infiltration de cellules immunitaires et de particules virales, soit transitoire, entraînant une encéphalite ^{84, 85}.

Nous notons que s'il y a actuellement plusieurs millions d'individus infectés par le SRAS-CoV-2, il n'y a que quelques rapports suggérant une possible encéphalite, et seulement deux qui montrent des preuves du virus COVID-19 dans le LCR tel qu'évalué par la polymérase de transcription inverse réaction en chaîne (RT-PCR). Cela suggère que même avec la présence d'une charge virale élevée dans la circulation sanguine et d'une inflammation sévère, le virus COVID-19 est peu susceptible de présenter un neurotropisme direct, mais semble plutôt provoquer des réponses cérébrales à médiation inflammatoire ⁸⁶.

Présence de récepteurs SRAS-CoV-2 dans le cerveau

L'ACE2 a été identifié en 2000 comme une nouvelle carboxypeptidase qui clive l'angiotensine II vasoconstricteur en angiotensine vasodilatatrice (1-7), en plus de cliver plusieurs autres peptides ⁸⁷. L'ACE2 est une protéine transmembranaire, et peut elle-même être clivée près de la région transmembranaire et ainsi être «rejetée» en une forme soluble avec une activité antivirale ^{88, 89}, en partie car la forme soluble se lie probablement au virus. La membrane plasmique ACE2 est souvent désignée sous le nom de «récepteur ACE2», mais cela veut dire que la protéine, en plus de sa fonction normale, peut agir comme un récepteur pour le virus - et non pas qu'elle est un récepteur pour ACE2.

ACE2 est largement exprimé dans les tissus humains ⁹⁰ et semble être augmenté par les signaux inflammatoires, y compris dans les macrophages ⁹¹. Les preuves soutenant l'expression d'ACE2 dans le parenchyme cérébral humain restent cependant faibles, contrairement à une expression claire dans les vaisseaux cérébraux ⁹². Il existe une abondante littérature indiquant que ACE2 peut servir de voie de réponse induite par le stress de protection ⁹³⁻⁹⁵ et que son expression peut être mise à profit sur le plan clinique pour les troubles cardiaques et neurologiques, qui ne seront pas examinés ici.

En particulier, alors que l'expression d'ACE2 a été démontrée dans les neurones du SNC dans certains modèles animaux ^{96, 97}, la présence d'ACE2 dans les neurones du SNC humain n'est pas bien établie, pas plus que des régions cérébrales spécifiques ou des types de cellules neuronales, astrocytaires, microgliales, immunitaires ou vasculaires bien caractérisés.

Le promoteur ACE2 héberge cinq éléments sensibles à l'hypoxie, et l'hypoxie peut réguler à la hausse ACE2 via des mécanismes indépendants de HIF1A ⁹⁸, mais il n'a pas encore été déterminé si l'hypoxie régule à la hausse l'ACE2 dans les cellules cérébrales.

Il est très important de comparer la présence d'ACE2 cérébrale, et peut-être de CD209L et de molécules contenant des résidus d'acide sialique, à la fois chez les individus témoins et ceux présentant une inflammation élevée. L'expression de certains de ces «récepteurs», y compris ACE2, peut être renforcée par des cytokines, comme l'interféron ⁹⁹, ou d'autres réponses inflammatoires ⁹⁰, et peut être régulée par l'excitotoxicité ¹⁰⁰.

L'Atlas des protéines humaines rapporte que l'ACE2 n'est pas détectée dans le cerveau humain normal, mais indique de faibles quantités dans le cerveau de souris (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>). Comme mentionné, une étude d'immunocytochimie du tissu cérébral humain a indiqué que ACE2 est présent dans les cellules non neuronales du système vasculaire dans le tissu cérébral humain ⁹², bien que cette étude n'ait pas défini les types de cellules précis qui expriment le récepteur. Une pré-impression d'une analyse transcriptomique d'une seule cellule suggère des niveaux différentiels d'ARNm d'ACE2 dans différentes régions du cerveau de souris ¹⁰¹. Une autre pré-impression présente une méta-analyse d'ensembles de données de séquençage d'ARN à un seul noyau et à une seule cellule indiquant la co-expression de ACE2 et TMPRSS2 dans les oligodendrocytes ¹⁰². Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour valider et localiser la co-expression des protéines dans le SNC.

Parce que les protéines du SRAS-CoV-2 peuvent interagir avec les protéines de l'hôte impliquées dans des voies qui sont modifiées au cours du vieillissement, y compris un dysfonctionnement mitochondrial potentiel, une perte de protéostase, un dysfonctionnement de l'autophagie, une inflammation et un stress du réticulum endoplasmique, il est possible que l'infection par le SRAS-CoV-2 peut provoquer un mauvais repliement et une agrégation des protéines (Fig. 1) ^{103 - 105}. D'une importance particulière pour la MP, des études récentes ont suggéré que la protéine sujette à l'agrégation, l'alpha-synucléine, joue un rôle dans la réponse immunitaire innée aux infections virales ^{106, 107}.

Il sera important de suivre et de surveiller cliniquement les patients infectés par le virus COVID-19, en particulier ceux qui ont développé des troubles neurologiques spécifiques, tels qu'une hyposmie prolongée ¹⁰⁸, une syncope et une confusion persistante, étant donné la pertinence de ces conditions pour la démence MP et PD. L'hyposmie est une caractéristique prodromique bien reconnue de la PD ¹⁰⁹ ainsi que de la maladie d'Alzheimer ¹¹⁰ et peut être due en partie au dysfonctionnement des neurones dopaminergiques inhibiteurs du bulbe olfactif ¹¹¹. Bien que nous ne connaissions pas encore les mécanismes précis sous-jacents à l'hyposmie dans COVID-19, il se peut que les patients qui développent une hyposmie deviennent plus sensibles à un processus neurodégénératif ou, alternativement, l'hyposmie peut être un signe d'implication inflammatoire périphérique de la muqueuse olfactive. Il est donc raisonnable de suggérer un suivi spécifique des cas liés au COVID-19 où le rétablissement est associé à une hyposmie soutenue après la disparition de la maladie aiguë du COVID-19.

COVID-19 et la possibilité d'un parkinsonisme post-viral: justifications cliniques et moléculaires

Certaines publications ont déjà mis en évidence des liens potentiels entre le virus COVID-19 et les maladies neurodégénératives, y compris des suggestions concernant PD ^{104, 112}. Ceux-ci sont basés sur de multiples observations:

1. La capacité des coronavirus à pénétrer dans le SNC par la cavité nasale avec la mort neuronale ultérieure ^{77, 78}, comme le montrent les études animales.
2. L'hyposmie est bien documentée chez les patients atteints de COVID-19 sans obstruction nasale ni rhinorrhée ^{108, 113, 114} et est également une caractéristique prodromique commune de PD ¹¹⁵.
3. Les lésions des noyaux gris centraux peuvent survenir dans le contexte d'une encéphalopathie thromboembolique dans Covid-19 ¹¹⁶.

4. La présence de niveaux plus élevés d'anticorps contre d'autres coronavirus responsables du rhume dans le LCR des patients atteints de MP par rapport aux témoins sains suggère une possible implication de l'infection virale dans la pathogenèse de la PD [47](#).
5. Il y a des rapports selon lesquels ACE2 peut être exprimé dans diverses régions du système nerveux [93](#), [117](#), bien que comme détaillé ci-dessus, une investigation neuropathologique plus poussée soit nécessaire. Compte tenu de l'activation par l'interféron de cette protéine, il sera important d'examiner les sujets présentant une inflammation du SNC ou une encéphalite.
6. Les rapports récents de syncope sans rythme anormal à l'interrogation du dispositif cardiaque suggèrent un rôle potentiel de la syncope à médiation neuronale [34](#) par rapport à l'orthostase, suggérant l'importance de ces investigations pour les patients atteints de MP qui souffrent souvent de dysautonomie [118](#).
7. Un rapport de cas unique d'un patient qui a développé une myoclonie et un syndrome rigide hypokinétique aigu mais spontanément réversible, avec DaTscan montrant une réduction de l'absorption du transporteur de dopamine dans le putamen ainsi qu'une hyposmie [119](#).
8. Le système angiotensine, qui est impliqué dans la pathogenèse du COVID-19, peut être important dans les mécanismes neuroinflammatoires et neurodégénératifs observés dans PD [120](#), [121](#).
9. Les protéines du SRAS-CoV-2 peuvent interagir avec des protéines humaines impliquées dans des mécanismes biologiques qui entraînent un dysfonctionnement de l'homéostasie des protéines pouvant entraîner un mauvais repliement et une agrégation des protéines (Fig. 1) [103](#), [104](#).
10. La libération de cytokines peut activer les cellules immunitaires résidentes dans le SNC et / ou conduire à leur infiltration depuis la périphérie, ce qui entraîne des lésions des cellules cérébrales. Ces cellules peuvent inclure des cellules T activées et microglies qui peuvent tuer les neurones [122](#) - [124](#), astrocytes et types de cellules vasculaires. Cela peut se produire par la sélection de cellules qui reconnaissent spécifiquement les antigènes présentés de l'infection ou d'infections antérieures, ou via une activation générale de cellules cytotoxiques qui reconnaissent d'autres antigènes, y compris les autoantigènes, tels que ceux dérivés de l'alpha-synucléine qui sont impliqués dans la MP, Démences à corps de Lewy, atrophie du système multiple et sclérose en plaques [125](#), [126](#). Des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF et l'IL-1bêta, sont associés à un risque accru de MP, tandis que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'anti-TNF réduisent le risque [127](#). Les produits biologiques anti-TNF sont actuellement à l'étude pour COVID-19.

Au-delà de la littérature observationnelle importante discutée ci-dessus qui suggère une relation entre l'infection virale et la PD [51](#), un certain nombre d'études précliniques ont directement abordé cette question. Jang et coll. a examiné le potentiel d'un virus de la grippe neurotrope de type A (A / Vietnam, 1203/04, H5N1, alias grippe aviaire) à induire une pathologie parkinsonienne chez la souris. Ils ont découvert que cette souche de virus grippal infectait directement les neurones, avec une affinité particulière pour les circuits impliqués dans la MP. Après la guérison de cette infection, les souris ont présenté une ataxie, des tremblements et une bradykinésie [128](#) ainsi qu'une perte transitoire mais significative du phénotype des neurones dopaminergiques, un programme neuro-inflammatoire précoce, une microgliose de longue durée et une augmentation de l'expression de l'alpha-synucléine [129](#).

Un autre virus neurotrope, l'alphavirus transmis par les moustiques, le virus de l'encéphalite équine occidentale (WEEV) induit également le parkinsonisme post-encéphalitique. Comme le virus de la grippe, le WEEV a induit une activation de la microglie et des astrocytes, une perte sélective de neurones dopaminergiques dans la substantia nigra pars compacta (SNpc) et des anomalies comportementales compatibles avec la MP dans les modèles murins [130](#). Surtout, le dénominateur commun de ces virus est qu'ils pénètrent dans le SNC et infectent directement les cellules.

Comme nous ne savons pas encore si le virus SARS-CoV-2 infecte directement les neurones du SNC, il est important de déterminer si les virus non neurotropes ont également le potentiel de contribuer au développement de la MP. L'idée qu'une tempête de cytokines périphériques provenant de virus non neurotropes peut induire une encéphalite a été suggérée pour de nombreuses autres infections virales, y compris la grippe espagnole de 1918 (type A H1N1) [131](#), [132](#) ainsi que le virus respiratoire syncytial [133](#).

Notamment, le virus de la grippe pandémique H1N1 (CA / 09) 2009 n'infecte pas les neurones des systèmes nerveux central, périphérique ou entérique, mais peut néanmoins induire une réponse inflammatoire significative dans le SNC, y compris au sein du SNpc. La preuve qu'un mécanisme neuroinflammatoire indirect de ce type pourrait augmenter le risque de parkinsonisme est que les souris infectées par le virus H1N1 2009, après résolution complète de l'infection périphérique, ont présenté un niveau plus élevé de mort neuronale SNpc DA après injection de la neurotoxine parkinsonienne, 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP). Administration d'un vaccin antigrippal ou de l'inhibiteur de la neuraminidase oseltamivir (Tamiflu) protégé contre la réponse synergique à la neurotoxine [134](#). Dans ces études précliniques, la microgliose et l'augmentation des cytokines et chimiokines inflammatoires dans le cerveau n'étaient pas dues à l'invasion des lymphocytes T CD4 + / CD8 + à partir de la périphérie, ce qui suggère que les cytokines inflammatoires libérées lors de l'infection périphérique ont traversé la barrière hémato-encéphalique [135](#) et indirectement microglie activée, conduisant à une cascade parkinsonienne.

Il est intéressant de noter que la vaccination antigrippale chez l'homme a augmenté les niveaux de cytokine anti-inflammatoire interleukine 10 (IL-10) [136](#), tandis que le traitement prophylactique par l'oseltamivir (Tamiflu) a diminué la gravité de la maladie de la grippe dans les modèles humains et murins, et n'a pas semblé interférer avec réponses appropriées des lymphocytes T à une nouvelle infection grippale [137](#). Il se peut que la vaccination protège les réponses inflammatoires du système nerveux, même des virus qui n'infectent pas les neurones et les astrocytes.

La nécessité d'études d'autopsie détaillées

Alors que les décès dus à l'infection par le SRAS-CoV-2 se poursuivent, les études d'autopsie joueront un rôle clé dans la définition de la pathologie du SNC, y compris chez les patients atteints de MP. Cependant, en raison des précautions accrues prises au moment de l'autopsie, relativement peu d'autopsies cérébrales sont effectuées. Les Centers for Disease Control des États-Unis ont publié des directives sur les autopsies pour les personnes décédées du SRAS-CoV-2 confirmées et déconseillent d'effectuer des procédures générant des aérosols, tels que ceux utilisés pour retirer le cerveau (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html#biosafety>). La plupart des études jusqu'ici manquent de caractérisation neuropathologique tout à fait [138](#) - [142](#), et une série de cas d'autopsie n'a pas fourni des descriptions détaillées neuropathologiques [74](#). De plus, les décès survenant dans les maisons de soins infirmiers et les établissements de soins de longue durée, où réside un grand sous-ensemble de patients atteints de démence, sont moins susceptibles d'entraîner des autopsies. Nous nous attendons donc à un retard pour comprendre si et comment l'infection par le SRAS-CoV-2 modifie spécifiquement la neuropathologie, y compris dans la MP.

Parmi les études disponibles avec certaines données neuropathologiques, une série de cas de dix autopsies n'a documenté aucun signe d'encéphalite ou de vascularite du SNC, bien que l'étendue de l'échantillonnage neuroanatomique n'ait pas été fournie [31](#). Une deuxième étude des résultats de l'autopsie du COVID-19 a inclus quatre cerveaux qui ne présentaient aucune encéphalite ou nécrose neuronale, mais des changements hypoxémiques légers dans trois des quatre cerveaux examinés [143](#). Bien que ces études n'aient pas identifié d'altérations neuropathologiques spécifiques, l'étendue de l'implication du SNC dans l'infection par le SRAS-CoV-2 ne peut être déduite à partir de seulement 14 cerveaux.

Pour établir comment l'infection par le SRAS-CoV-2 affecte le SNC, le domaine nécessitera des études neuropathologiques détaillées avec un échantillonnage approfondi de régions cérébrales spécifiques. Au Columbia University Medical Center, une approche actuelle consiste à échantillonner plusieurs régions neuroanatomiques, y compris le cortex cérébral, les bassins versants, la substance blanche, le

système olfactif, l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus, l'hypothalamus, le corps strié, le pallidum, le cervelet, le mésencéphale, les pons bulbe rachidien et cordon cervical. Nous recommandons qu'une attention particulière soit portée à la documentation de la présence et de la distribution neuroanatomique des pathologies liées à l'hypoxie et à l'inflammation, y compris la leptoméningite, l'encéphalite et la vascularite.

La perspective clinique

Les implications cliniques de l'infection par le SRAS-CoV-2 sur la MP sont largement spéculatives, à l'exception de deux séries de cas et de rapports de cas [45](#), [46](#). Une étude cas-témoin communautaire en Italie de 12 cas de PD COVID-19 a suggéré une aggravation substantielle des symptômes moteurs et non moteurs au cours de la maladie COVID-19 légère à modérée, indépendamment de l'âge et de la durée de la maladie [144](#), conformément à un rapport de cas original série d'Antonini et al. Dans une autre enquête menée dans la région de Lombardie en Italie, 105 cas probables de COVID-19 ont été identifiés et les auteurs ont conclu que le risque, la morbidité et la mortalité chez les patients atteints de MP légère à modérée avec COVID-19 ne différaient pas de la population générale [145](#). Plusieurs points de vue et éditoriaux ont été publiés sur le sujet, en plus de couverture étendue dans les médias sociaux et des documents de point de vue de la revue [146](#) - [151](#).

À l'heure actuelle, il n'y a aucune preuve solide que la MP entraîne un risque accru de sensibilité au COVID-19 ou que le COVID-19 confère un risque plus élevé de MP, bien que, comme indiqué ci-dessus, des cas d'aggravation des symptômes de la MP chez les patients infectés soient signalés, en particulier chez les patients plus âgés et fragiles sous thérapies avancées et un cas de développement d'un syndrome hypokinétique aigu avec hyposmie après COVID-19.

Globalement, l'impact clinique du COVID-19 sur la maladie de Parkinson pourrait se produire de plusieurs manières:

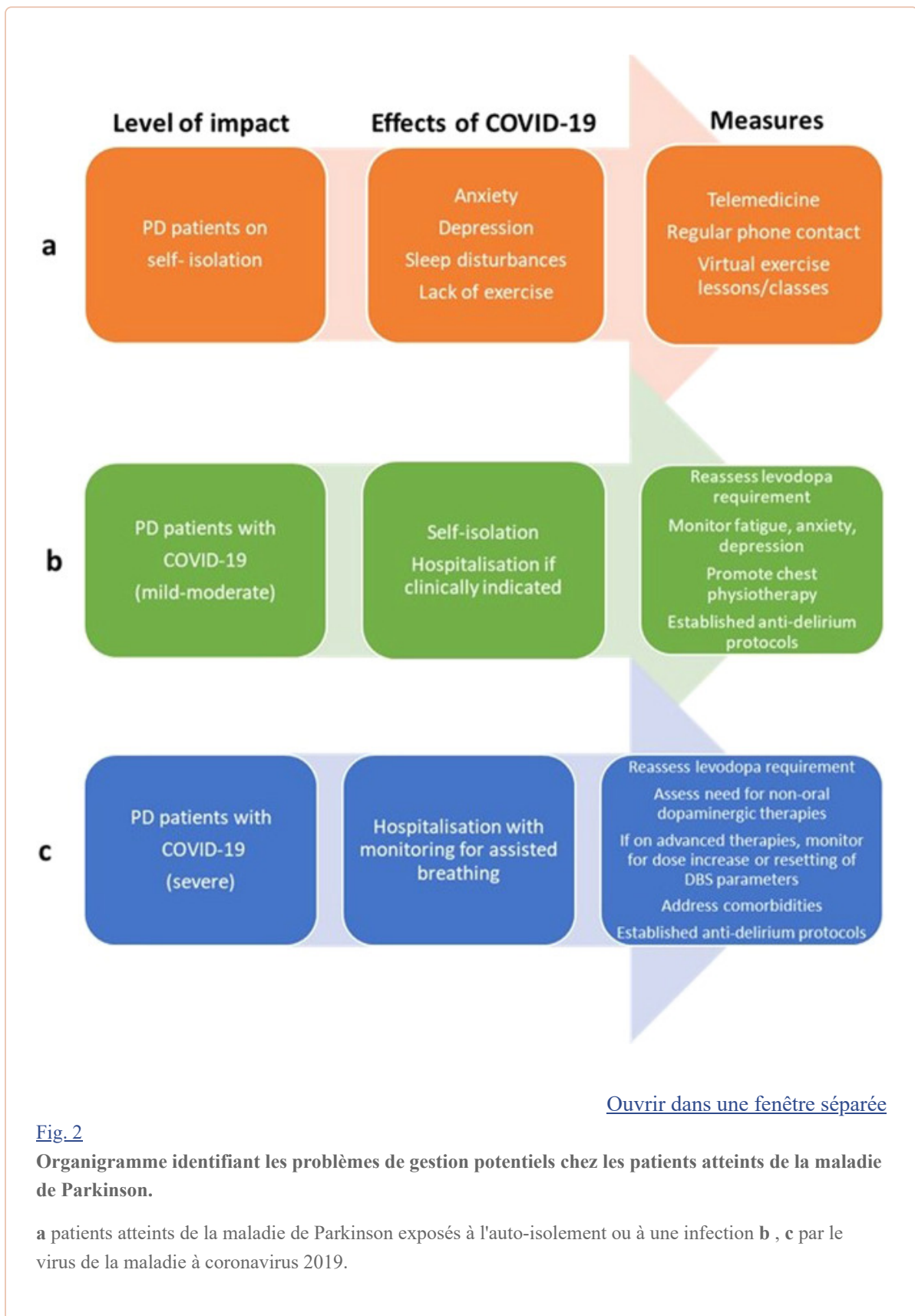
1. Développement de symptômes liés au COVID-19, en particulier une forte fièvre, une détresse respiratoire sévère, un syndrome lié à la coagulopathie, de la fatigue, des myalgies et une altération des mécanismes de stress associés.
2. Aggravation d'une dyspnée préexistante due à une détresse respiratoire; la dyspnée peut exister chez jusqu'à 39% des patients atteints de MP [152](#).
3. Chez les patients gravement malades admis à l'hôpital, la confusion et le délire peuvent survenir (rapportés chez plus de 25% des patients hospitalisés sous COVID-19 sur une enquête menée auprès de 3500 patients) [38](#).
4. Aggravation de symptômes spécifiques, y compris les symptômes moteurs ainsi que les problèmes non moteurs, tels que la douleur, l'anxiété, les troubles du sommeil et la fatigue, en particulier avec un accès réduit à la thérapie physique et aux conseils [45](#), [144](#).
5. Isolement social et aggravation des symptômes cognitifs et comportementaux sous-jacents, en particulier l'anxiété [153](#).
6. Possibilité de trouble de stress post-traumatique (ESPT) tel qu'observé lors des précédentes pandémies de SRAS et de MERS [38](#).
7. Besoin accru de lévodopa lors des admissions aiguës et besoin de thérapies dopaminergiques non orales chez certains sujets présentant des symptômes sévères liés au COVID-19 [45](#).
8. Potentiel d'interaction médicamenteuse des remèdes contre la toux en vente libre avec des médicaments anti-parkinsoniens tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase.
9. Complexité de la gestion thérapeutique liée aux limites des consultations en personne et des admissions à l'hôpital [147](#).

L'impact d'une infection sévère (par défaut, impliquant une charge virale élevée ou un état pro-inflammatoire) peut conduire à une hospitalisation et à la nécessité d'une respiration assistée ou d'une ventilation mécanique, en particulier chez les patients âgés de MP présentant une multimorbidité et un indice de fragilité élevé [154](#). Le problème est encore aggravé car ces patients peuvent être sous traitement non oral (apomorphine sous-cutanée, perfusion intrajéjunale de lévodopa et stimulation cérébrale profonde (DBS)) pour une PD [151](#) avancée. Les observations limitées de l'admission de ces cas dans le monde (communication personnelle) et les séries de cas publiées suggèrent que ces patients sont particulièrement vulnérables, avec des taux de mortalité élevés et peuvent avoir un besoin accru de lévodopa pendant la maladie aiguë [45](#), [46](#). La dyspnée préexistante de PD [152](#), [155](#), la bradykinésie des muscles respiratoires [155](#), en plus d'une possible suppression directe du tronc cérébral liée au SRAS-CoV-2, du réflexe de la toux et peut-être de l'autorégulation du flux sanguin peuvent jouer des rôles négatifs supplémentaires [77](#), [78](#), [156](#), [157](#).

La fatigue a été fréquemment rapportée après de nombreuses infections virales, notamment par le virus d' Epstein-Barr [158](#), et il est évident dans de nombreux cas non-PD avec Covid-19 [159](#). La fatigue était également courante dans la série de cas de MP signalés [45](#) et contribue grandement à la qualité de vie [160](#). La myalgie est également fréquente après des maladies virales, y compris COVID-19 [40](#), [161](#), et dans certains cas de COVID-19 avec MP, la myalgie peut être sévère et impliquer les muscles du dos. Si ces observations sont confirmées dans de plus grandes cohortes de patients atteints de MP atteints de COVID-19, des mesures spécifiques anti-fatigue / myalgie devront peut-être être mises en œuvre [160](#). La prise en compte de l'utilisation de médicaments de type amantadine peut être particulièrement pertinente compte tenu de leurs effets antiviraux putatifs [162](#), [163](#); cependant, des essais cliniques spécifiques font défaut.

L'isolement social et son impact sur la DP sont préoccupants et ont été qualifiés de «tristesse cachée» de la pandémie [164](#). L'isolement social peut provoquer une anxiété accrue, une aggravation d'une dépression préexistante, les effets négatifs du stress sur la PD [165](#), ainsi qu'un manque d'exercice. Lors des précédentes épidémies de SRAS et de MERS, un cas hospitalisé sur trois a développé un SSPT avec 15% de dépression et d'anxiété à 1 an et de fatigue chez plus de 15% [38](#). L'anxiété dans la MP pendant le verrouillage lié au COVID-19 et le stress qui en résulte sont largement rapportés lors des consultations téléphoniques dans de nombreux pays, et des stratégies spécifiques pour les soins à domicile utilisant la télémédecine ou le conseil à distance peuvent devoir être mises en œuvre.

Une directive globale axée sur le consensus pour la prise en charge de la MP avec différents grades de COVID-19 doit être élaborée et diffusée pour mise en œuvre. Un modèle suggéré est fourni à la Fig. [2](#). Ces observations peuvent s'appliquer aussi bien aux personnes âgées qu'aux sujets atteints d'autres troubles neurodégénératifs, tels que la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique.



Conclusions

Il y a eu un grand nombre d'articles sur COVID-19 et PD spéculant sur l'étiologie, les risques et les conséquences, en plus de deux séries de cas documentées de MP avec COVID-19. Nous tentons de prouver une approche critique de ces observations à partir des connaissances cliniques et moléculaires actuellement disponibles.

- La pandémie COVID-19 a conduit à une crise sans précédent pour les personnes âgées dans le monde. Il existe un large éventail de symptômes du COVID-19, peut-être liés à des conditions préexistantes et en partie à différents modes d'entrée virale et à la présence de cellules T réactives à des infections antérieures à coronavirus. Les manifestations neurologiques peuvent être liées à une inflammation impliquant des capillaires et la barrière hémato-encéphalique, une hypoxémie et une thrombose agissant comme déclencheurs de crises ou conduisant à des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques.
- Les études de neuropathologie n'ont pas encore répondu clairement à la question centrale de savoir si le virus pénètre dans les neurones du système nerveux central, les astrocytes ou la microglie.
- Dans le système vasculaire cérébral, les types de cellules qui expriment le virus n'ont pas encore été identifiés.
- Il n'y a aucune preuve claire dans les neurones humains ou les astrocytes pour l'expression de la protéine ACE2, qui est censée agir comme le principal récepteur viral qui permet l'entrée virale. Une telle expression peut cependant être activée par l'inflammation, et donc la comparaison de cerveaux sains et infectés sera importante.
- Il existe une variété de récepteurs viraux alternatifs pour le coronavirus, y compris les résidus d'acide sialique, qui sont insuffisamment caractérisés et peuvent fournir une entrée dans les neurones et les astrocytes.
- Contrairement à la pandémie de grippe de 1918 et à la grippe aviaire, les rapports d'encéphalopathie dans COVID-19 ont été lents à émerger, et il n'y a jusqu'à présent aucun rapport documenté d'une induction du parkinsonisme en dehors d'un seul rapport. Alors que le rôle du virus dans la cause ou l'aggravation de la maladie de Parkinson semble peu probable pour le moment, l'aggravation de symptômes moteurs et non moteurs spécifiques est signalée.
- Alors que la prévalence de la MP augmente fortement dans le groupe d'âge plus avancé, en particulier chez les personnes de plus de 80 ans, une approche personnalisée dans la prise en charge des patients atteints de MP touchés par le COVID-19 basée sur des preuves cliniques et scientifiques de base est nécessaire. De plus, il sera important de surveiller les sujets après la guérison, en particulier ceux qui présentent une hyposmie persistante.

Remerciements

Nous remercions David Standaert et Ted Dawson pour leurs commentaires et suggestions. Nous remercions Ori Lieberman pour la relecture du manuscrit. La figure 1 a été créée avec BioRender.com. Les auteurs remercient le réseau de recherche clinique du sud de Londres du National Institute for Health Research (NIHR) et le NIHR Biomedical Research Center. Cet article représente une partie de recherche collaborative indépendante financée par le NIHR Biomedical Research Centre au sud de Londres et Maudsley NHS Foundation Trust et King's College London. Les opinions exprimées sont celles des auteurs et pas nécessairement celles du NHS, du NIHR ou du ministère de la Santé.

Contributions d'auteur

KRC et AA ont conçu l'idée. KRC, DS, AA et VL ont rédigé la première version du document et révisé les versions ultérieures. AN, RJS, JEG, OA, LZ, AS, LB, OM, EM, ASH, YX et SF ont contribué à la conception, à la revue critique et à la révision du document; tous les auteurs ont approuvé le projet final pour soumission.

Disponibilité des données

Le partage de données ne s'applique pas à cet article car aucun ensemble de données n'a été généré ou analysé au cours de l'étude en cours.

Intérêts concurrents
