

NUMÉRO **3**
BROCHURE
NEUREX
JUIN 2021

NEUROSCIENCES
& GRAND PUBLIC

**COVID19,
VIRUS ET MALADIES DU CERVEAU**

PASCALE PIGUET



NEUREX est le réseau de neurosciences de la Vallée du Rhin Supérieur. Il regroupe les laboratoires de recherche en neurosciences des universités de Bâle (Suisse), Freiburg (Allemagne) et Strasbourg (France).

Dans le cadre du nouveau projet de recherche trinational Inter-Neuron, Neurex coordonne et soutient les efforts de recherche et la formation dans le domaine des neurosciences. Ce projet permet l'échange d'expertise entre les neuroscientifiques et les médecins de cet espace trinational. Les neurosciences, notamment la neurologie et la psychiatrie, sont confrontées à l'un des plus grands défis du XXI^e siècle: la lutte contre les troubles neurologiques et psychiatriques.

Les brochures Neurex sont une initiative de Neurex, le réseau de Neurosciences de la Vallée du Rhin Supérieur, visant à familiariser le grand public avec des thèmes issus des neurosciences. Dans ces brochures, une question en rapport avec le cerveau est abordée et les hypothèses/connaissances actuelles relatives à ce sujet sont décrites à l'intention du grand public.

Pour une description complète des activités de Neurex, et notamment d'autres initiatives neurosciences & grand public, consulter le site

www.neurex.org





RÉSUMÉ



La pandémie de Covid19 survenue en décembre 2019 reste un défi pour les cliniciens et les chercheurs et a réservé son lot de surprises. D'abord considéré comme un virus respiratoire, le coronavirus qui s'est répandu dans le monde entier a cependant rapidement été observé comme induisant des symptômes suggérant qu'il pouvait affecter les fonctions cérébrales chez certains patients. De plus, une proportion importante de patients ne se rétablit pas complètement après une infection, souffrant d'un ensemble de séquelles appelées "Covid long". Si certains virus sont connus pour cibler spécifiquement le cerveau et le système nerveux (comme les tristement célèbres virus de la polio et de la rage), d'autres virus affectent principalement d'autres organes, induisant, par exemple, des symptômes respiratoires, gastro-intestinaux ou autres.

Cependant, les pandémies passées ont fourni des indices suggérant que certains virus – considérés comme ne ciblant pas le cerveau – peuvent également provoquer des troubles neurologiques et/ou psychiatriques chez certains patients. De plus, il s'avère que certaines infections courantes par des virus – supposés inoffensifs – peuvent induire de graves conséquences pour le cerveau, ce qui soulève la question suivante: se pourrait-il qu'au-delà des effets visibles, les virus exercent également des effets cachés, parfois après être restés silencieux pendant des années? De telles hypothèses existent pour les maladies neurodégénératives courantes qui affectent notre mémoire, notre motricité et nos pensées, comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et la schizophrénie. Si cela s'avère exact, ces maladies pourraient être considérées comme le résultat du paiement tardif d'une facture impayée pendant la jeunesse...

Qu'en est-il du coronavirus (appelé SARS-CoV2) qui a provoqué la pandémie de Covid19? Qu'est-ce qui caractérise les virus en général, et le SARS-CoV2 en particulier? Pourquoi certaines personnes infectées sont-elles plus vulnérables que d'autres? Pourquoi et comment le SARS-CoV2 peut-il provoquer des symptômes cérébraux? Sur la base d'exemples, cette brochure illustre comment les virus peuvent être comparés à des robots envahisseurs, dotés de la capacité d'évoluer: bien que très élémentaires à première vue, ils sont capables de déjouer des systèmes de défense avancés tels que ceux qui protègent notre cerveau, de pirater nos cellules et d'exercer potentiellement des effets si tardifs que leur cause peut rester indétectée.

Ce texte examine également la question de savoir si le SARS-CoV2 pourrait également induire des maladies cérébrales tardives, comment, et souligne l'importance d'évaluer l'impact potentiel du Covid19 sur les maladies cérébrales à long terme. Avec pour conséquence un possible changement de regard sur le traitement des infections virales considérées comme bénignes ou guéries...



////////////////////////////////////
COVID19,
VIRUS ET MALADIES DU CERVEAU

RÉSUMÉ	3
INTRODUCTION	5
§1/ CELLULES VIVANTES ET VIRUS	6
A- LES VIRUS : DES ROBOTS MINIATURES...	8
B- ... QUI PIRATENT LES CELLULES VIVANTES	9
C- VIRUS ET IMMUNITÉ : UNE BATAILLE À L'ISSUE INCERTAINE...	11
D- LE CERVEAU : UNE FORTERESSE TOLÉRANTE POUR L'ENNEMI ?	12
E- LES CHEMINS DE FER NEURONAUX	13
F- PATIENTER DANS LE CERVEAU	14
§2/ CORONAVIRUS ET SARS-CoV2	15
A- LES 2 PREMIÈRES PANDÉMIES À CORONAVIRUS	15
B- DES MALADIES ZONOTIQUES	16
§3/ LE SARS-CoV2 : BIEN PLUS QU'UN VIRUS RESPIRATOIRE	17
LES EFFETS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES DU SARS-CoV2.....	17
§4/ VIRUS ET CERVEAU : LES ENSEIGNEMENTS D'AUTRES PANDÉMIES.....	19
A- LA GRIPPE RUSSE (1889-1892).....	19
B- LA GRIPPE ESPAGNOLE (1918-1919).....	19
C- LA PANDÉMIE DE GRIPPE H1N1 (2009-2010).....	20
§5/ COMMENT LES CORONAVIRUS PÉNÈTRENT DANS LE CERVEAU.....	22
§6/ TROUBLES CÉRÉBRAUX : EFFETS TARDIFS DES INFECTIONS VIRALES ?	25
A- LES EFFETS INITIAUX (AIGÛS) DE L'INFECTION VIRALE...	25
B- ... SONT BEAUCOUP PLUS FACILES À DÉTECTER QUE LES EFFETS TARDIFS	25
C- VIRUS ET MALADIE DE PARKINSON.....	25
D- VIRUS ET MALADIE D'ALZHEIMER	26
E- VIRUS ET SCLÉROSE EN PLAQUES.....	28
F- VIRUS ET SCHIZOPHRÉNIE.....	30
G- VIRUS ET FATIGUE CHRONIQUE.....	31
§7/ QUEL(S) SCÉNARIO(S) MYSTÉRIEUX LIE(NT) VIRUS ET MALADIES DU CERVEAU ?	32
A- LES SIGNAUX DE DÉTRESSE NAVIGUENT DANS LE SANG	32
B- POURQUOI TANT D'ANNÉES AVANT L'APPARITION DES PREMIERS SYMPTÔMES DE MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES ?.....	34
CONCLUSION.....	35
ANNEXES.....	36
BIBLIOGRAPHIE.....	37

INTRODUCTION



(1)
Les affections aiguës surviennent soudainement, leurs symptômes se développent rapidement et leur durée est limitée, tandis que les affections chroniques sont durables. Elles se développent et peuvent s'aggraver avec le temps.

(2)
Patients infectés par le virus mais ne présentant pas de symptômes ou de signes d'infection.

COVID19 & MALADIES DU CERVEAU

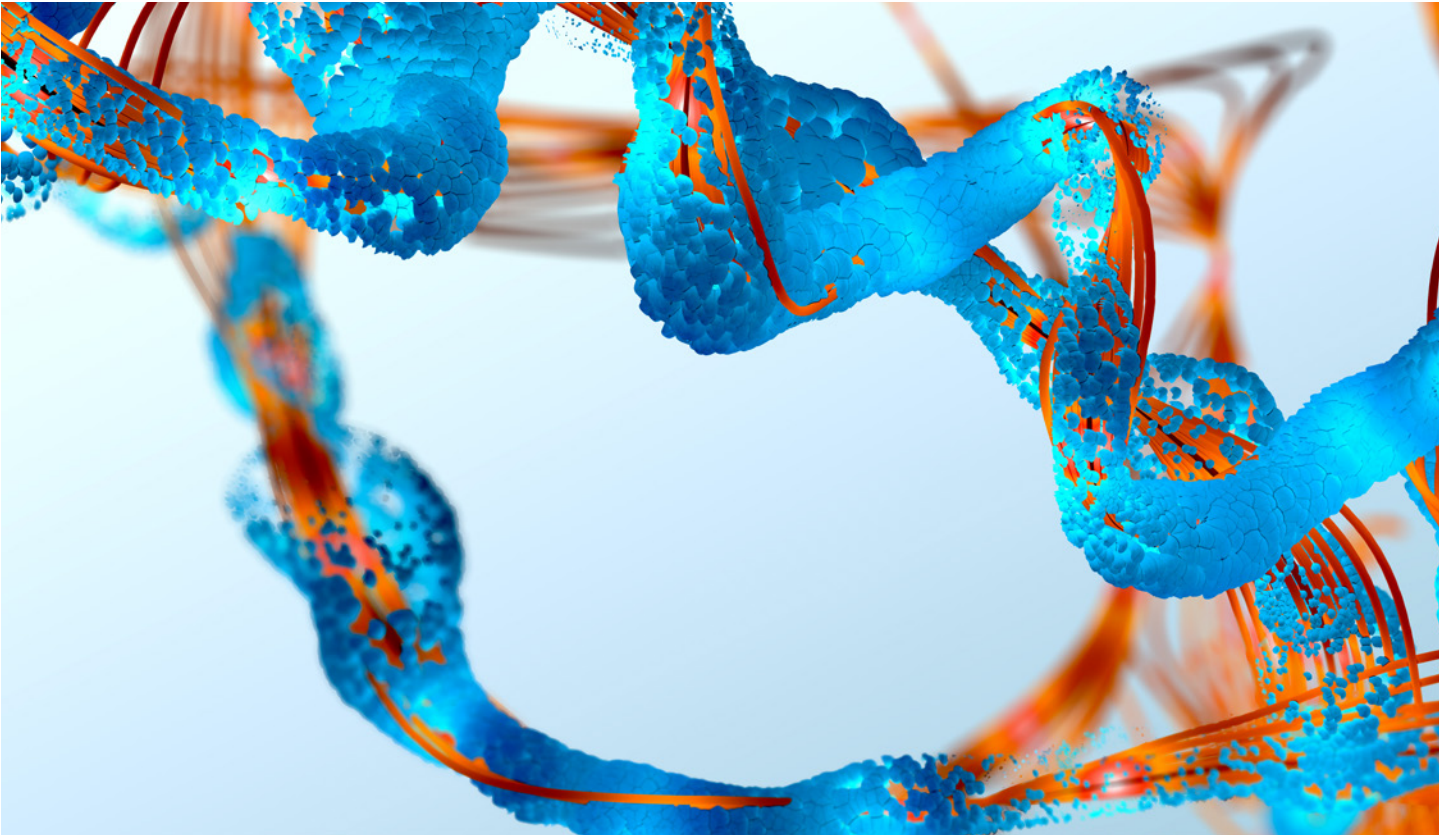
L'épidémie en décembre 2019 en Chine d'un nouveau coronavirus, jusqu'alors inconnu, a mis en évidence les limites et les vulnérabilités des systèmes de santé dans le monde. D'abord considéré comme un problème géographiquement limité, le virus a démontré sa puissante capacité à se propager entre les humains, déclenchant une pandémie (Covid19, Coronavirus Disease = maladie à coronavirus) responsable de près de 4.000.000 décès dans le monde, jusqu'en juin 2021.

À l'origine de cette pandémie, des particules d'une infinie petitesse: un virus nouvellement découvert, le SARS-CoV2. Bien qu'initialement considéré comme induisant principalement des effets respiratoires, le SARS-CoV2 s'est révélé capable d'envahir d'autres systèmes. Parmi les cibles potentielles du virus, une cible inattendue: le cerveau (§3 p.17).

Mais de tels effets sur le cerveau et le système nerveux étaient-ils vraiment inattendus? L'histoire de la biomédecine montre que la relation complexe entre les infections virales et les troubles cérébraux n'est pas un sujet nouveau. Les virus peuvent déclencher des attaques aiguës du cerveau et du système nerveux, induisant des effets immédiats. Mais les virus sont également capables d'établir des infections latentes, ouvrant la porte au développement d'effets tardifs. En raison du long délai qui sépare les effets tardifs potentiels de l'infection initiale, les troubles qui en résultent peuvent être difficiles à diagnostiquer et il est rare que leur cause puisse être attribuée à une infection ancienne. Les infections virales pourraient-elles être à l'origine de certaines maladies du cerveau qui affectent notre mémoire, notre motricité et nos pensées, comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques ou la schizophrénie? Certaines hypothèses scientifiques suggèrent que même des virus considérés comme inoffensifs pourraient en fait être des bombes à retardement, du moins chez certaines personnes sensibles, dites «susceptibles».

Qu'est-ce qu'un virus et comment des virus supposés inoffensifs peuvent-ils causer plus de dommages qu'on ne le pensait auparavant? Quelles astuces les virus utilisent-ils pour pénétrer dans cet organe hautement protégé qu'est le cerveau? Qu'est-ce que le SARS-CoV2 en particulier? Pourrait-il potentiellement affecter notre cerveau et notre système nerveux, provoquant des maladies neurologiques et psychiatriques tardives? Les patients asymptomatiques² pourraient-ils aussi être exposés à de tels effets sur le cerveau? Voyage dans un monde fascinant où nous allons découvrir que les virus ont plus d'un tour dans leur sac...

§1 CELLULES VIVANTES ET VIRUS

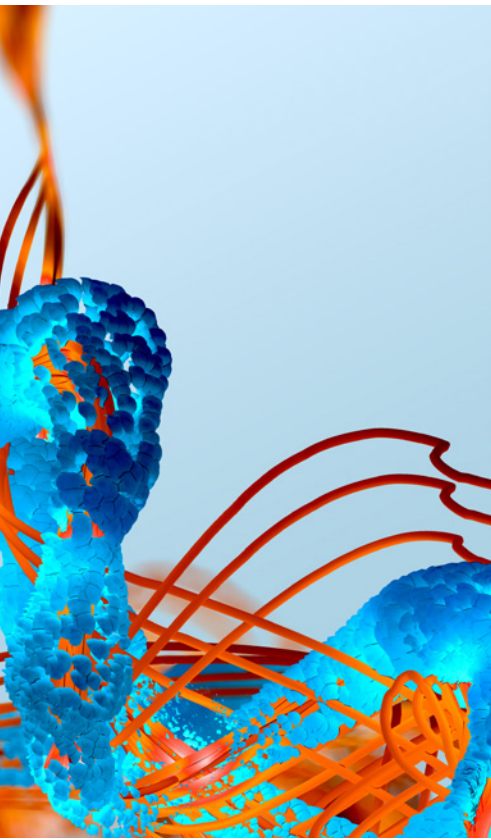


Toute cellule vivante, qu'il s'agisse d'une cellule unique (comme une bactérie) ou d'une partie d'un organisme pluricellulaire (comme les animaux et les humains), possède une organisation complexe, analogue à celle d'une ville. Elle est entourée d'une membrane (comme un mur autour de la ville) et elle contient de minuscules structures comparables à de petites usines spécialisées dans un travail spécifique (comme les centrales électriques, les usines de traitement des déchets, etc). Il existe un système de transport à l'intérieur de chaque cellule, afin d'assurer la communication entre les différents lieux : comme des chemins de fer, ils acheminent les molécules d'un endroit à l'autre, contribuant ainsi aux échanges à l'intérieur de la ville. Chaque ville fait partie de son environnement, que ce soit une région (organe, comme le cœur) ou même un pays (organisme, humain, par exemple). Chaque ville est active, transformant les ressources de son environnement (comme le glucose ou les lipides) pour créer de l'énergie et accomplir de multiples tâches.

En dehors de certaines fonctions vitales communes à toutes les cellules, l'activité des cellules au sein d'un organe est plutôt spécialisée : par exemple, les cellules du pancréas sont spécialisées dans la production d'insuline alors que les cellules pulmonaires contribuent aux échanges gazeux. Cette spécialisation est conférée par les **protéines**.

(3)
ADN : Acide
DésoxyriboNucléique.

(4)
Appelées C, G, A et T.



////////////////////////////////////

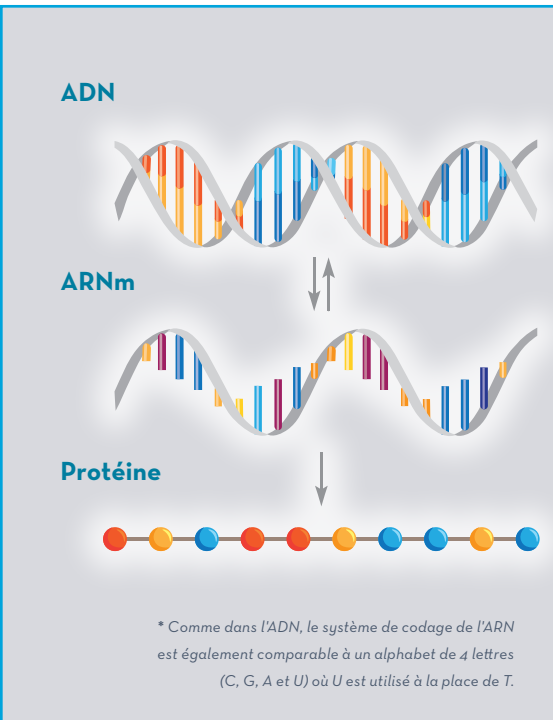
Comme des outils très sophistiqués, les protéines effectuent des milliers de réactions qui caractérisent la vie des cellules : elles coupent, collent, modifient d'autres molécules, jouent des rôles importants dans les interactions (comme des clés et des serrures), etc.

Les protéines sont fabriquées en décodant l'information contenue dans notre génome (**matériel génétique**, l'ADN³). Le matériel génétique est constitué d'une succession de gènes (segments d'ADN porteurs d'information) : un gène contient l'information "codant" pour une protéine. Comme dans un manuel, l'ensemble des informations contenues dans l'ADN peut être comparé à un très long texte écrit avec un alphabet de 4 lettres⁴. La disposition ordonnée des lettres (la séquence) d'un gène est d'une grande importance, car elle détermine exactement la séquence de la protéine (l'ordre des perles) qui dérivera du gène. Ainsi, les mutations (changements dans la séquence de l'ADN) peuvent avoir un impact profond sur la structure de la protéine/des outils et donc sur les tâches de la cellule (voir encadré 1)...

ENCADRÉ 1 / DU MATÉRIEL GÉNÉTIQUE AUX PROTÉINES... UN CODE VULNÉRABLE AUX MUTATIONS

Les protéines sont fabriquées en décodant l'ADN. La structure d'une protéine peut être comparée à un collier : les protéines sont constituées d'unités, les "perles". La disposition des perles - dans un ordre spécifique le long du collier - est unique pour chaque protéine, définissant son identité. Il existe 22 "perles" différentes chez l'homme qui entrent dans la composition des protéines (que l'on pourrait comparer à 22 couleurs de perles différentes). Pour fabriquer des protéines, l'ADN est d'abord "transcrit" en ARN (appelé ARN "messenger", ou ARNm). La séquence de l'ARNm reproduit fidèlement la séquence - et donc la signification - du gène de l'ADN. Le produit final, la protéine, est obtenu, dans un deuxième temps, en "décodant" l'ARNm à l'aide d'une règle universelle - le code génétique. Ce code porte une correspondance entre un groupe défini de 3 lettres de l'ARN et une unité protéique spécifique (la perle). Par exemple, les lettres UCU sur l'ARNm donnent lieu à une perle bleue sur la protéine, tandis que ACG code pour une perle rose.*

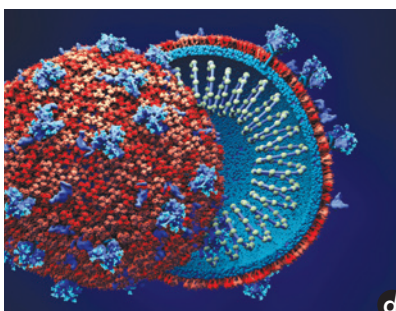
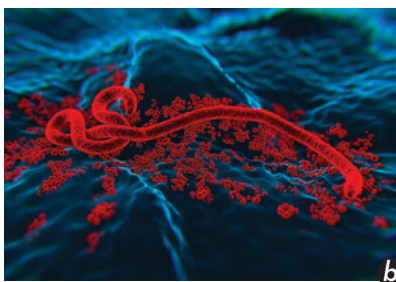
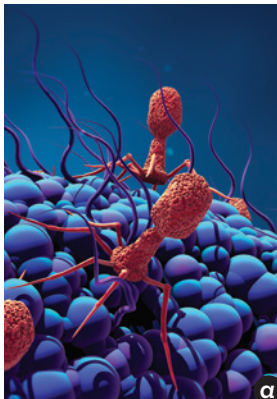
La combinaison de lettres dans l'ARNm qui donne lieu à une perle spécifique n'est pas nécessairement unique. Dans notre exemple, les lettres AGC ou UCC donneront lieu toutes deux à une perle bleue. Cette flexibilité du code génétique explique pourquoi certaines mutations ne sont pas importantes : si une lettre U dans le triplet "UCU" est remplacée par C, le triplet résultant "UCC" codera de toute façon pour une perle bleue. Cette mutation n'a donc aucun effet sur la protéine (le collier). Certaines mutations entraînent cependant des changements dans les perles qui composent la protéine : par exemple, une perle verte peut être remplacée par une perle orange. Or, de tels changements peuvent n'avoir aucun impact sur la fonction de la protéine, ou bien ils peuvent inactiver ou, au contraire, potentialiser la tâche accomplie par la protéine. Les protéines sont des chaînes volumineuses : elles s'enroulent comme une pelote de laine, acquérant une forme en 3D. Cette forme 3D est importante car elle détermine l'interaction des protéines avec d'autres molécules (comme la forme 3D des clés et des serrures).





A - LES VIRUS : DES ROBOT MINIATURES...

Les virus ne sont pas des cellules : contrairement à elles, les virus ne sont pas limités par une membrane et sont simplement constitués de deux composantes : du matériel génétique et des protéines. Dans les virus dits "enveloppés", cette structure simple est enrichie d'une troisième composante, les lipides (graisses). Ainsi, contrairement aux cellules qui sont analogues à des villes complexes (avec des usines, des moteurs, des chemins de fer, etc), on pourrait comparer les virus à des robots miniatures simplement constitués d'un manuel d'instructions (matériel génétique) entouré d'une enveloppe équipée de quelques outils (protéines). Malgré cette structure simple, les virus présentent néanmoins une fascinante variété de formes : ainsi, les virus "bactériophages" ressemblent à une petite capsule spatiale, tandis que la forme du virus de la rage évoque une balle de fusil et que le très dangereux virus Ebola est filamenteux (Figure 1). SARS-CoV2, le coronavirus responsable du Covid19, ressemble à une sphère épineuse. Les virus sont d'une taille si minuscule⁽⁵⁾ par rapport à une cellule (Figure 2) que leur observation nécessite un microscope électronique (Annexe 1 p.36). Le diamètre de SARS-CoV2 est égal à 0,0000001 m.



<<< Figure 1

Photos illustrant un bactériophage (a), le virus Ebola (b), le virus de la rage (c) et le coronavirus SARS-CoV2 responsable de la Covid19 (d). Notez que malgré une structure très simple, les virus présentent un large éventail de formes. En termes d'évolution, le principal objectif des virus est simplement de... persister. Malheureusement, dans certains cas, ils y parviennent grâce à une virulence élevée (le degré de nocivité imposé à l'hôte), comme le virus Ebola. Dans d'autres cas, une stratégie de virulence élevée ne prévaut pas car, en tuant leur hôte, elle détruirait leur propre habitat. Dans ce cas, le virus et son hôte peuvent s'adapter afin de cohabiter. Mais en raison de cette pression évolutive pour survivre, les virus sont capables de modifier continuellement leurs propriétés afin de s'adapter à leur environnement.

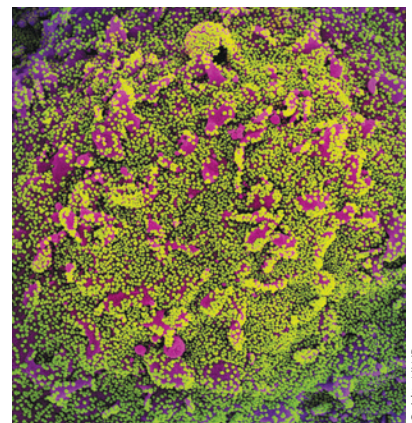


Figure 2

Micrographie électronique à balayage colorisée d'une cellule (violette) fortement infectée par des particules virales du SARS-CoV2 (vertes), isolée à partir d'un échantillon de patient. Image prise à l'Integrated Research Facility (IRF) du NIAID à Fort Detrick, Maryland. Notez le nombre énorme de particules et la taille minuscule du virus (points verts) par rapport à une seule cellule humaine.

(5) Sauf pour certains virus géants.

B – ... QUI PIRATENT LES CELLULES VIVANTES.

Certains virus contiennent de l'ADN, tandis que d'autres contiennent plutôt de l'ARN. Cependant, les virus ne peuvent se répliquer indépendamment d'une cellule hôte, qu'ils doivent infecter pour se reproduire. Comme dans un film de science-fiction, les virus qui envahissent les cellules peuvent être comparés à de minuscules robots qui envahiraient certaines villes afin de se reproduire et de se propager. Mais un virus donné n'est pas capable d'attaquer n'importe quel type de cellule vivante, il a des cibles spécifiques. Un ciblage efficace nécessite que les robots possèdent les clés appropriées qui s'adaptent aux serrures des portes de la ville (Figure 3). Lorsque clés et serrures s'adaptent, ce système de reconnaissance déclenche l'entrée dans la cellule infectée d'une partie ou de la totalité de la structure du virus (Figure 4). Juste avant ou après avoir pénétré dans la ville, ils se dissocient afin d'entamer leur processus de répllication. Une fois en place, les virus/robots détournent les usines de la ville, piratant outils et chaînes de montage à leur profit (Figure 5). Les différentes parties (manuel d'instruction [matériel génétique], outils et enveloppe [protéines]) du robot sont reproduites.

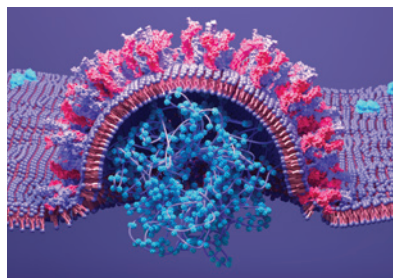
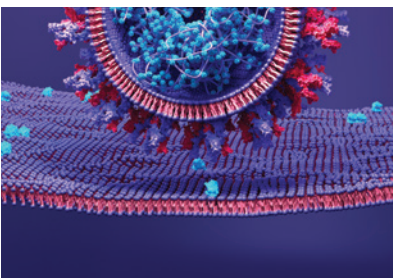


Figure 4 Ce schéma illustre (à gauche) un coronavirus (particule supérieure) s'approchant de la membrane (surface inférieure) d'une cellule équipée de récepteurs (bleu). Lors de sa reconnaissance (à droite), le virus fusionne avec la membrane et pénètre dans la cellule pour s'y reproduire.



Figure 3

Le système "clé et serrure" qui permet aux virus de cibler des cellules spécifiques. Les virus sont dotés de protéines de surface (les excroissances rouges sur cette image) qui s'adaptent à des récepteurs spécifiques (les "clés", ici en rose) insérés dans la membrane (en vert) des cellules cibles.

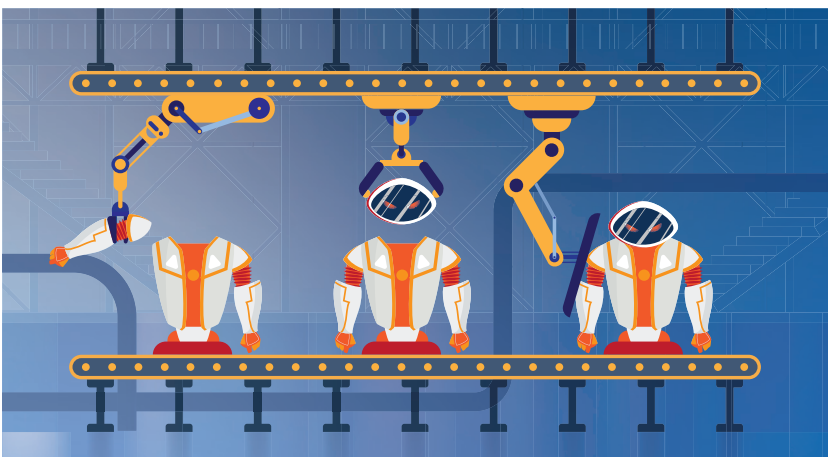


Figure 5

Tels de petits robots envahissant une ville, les virus ont développé une stratégie sophistiquée pour se multiplier au sein des cellules vivantes. Une fois à l'intérieur d'une cellule, les virus détournent la machinerie cellulaire pour se reproduire. Ils se désassemblent en éléments, et utilisent les chaînes de montage de la cellule pour répliquer leurs différentes parties (matériel génétique, protéines). Ils se réassemblent ensuite en de nouvelles particules qui peuvent quitter la cellule et se propager.

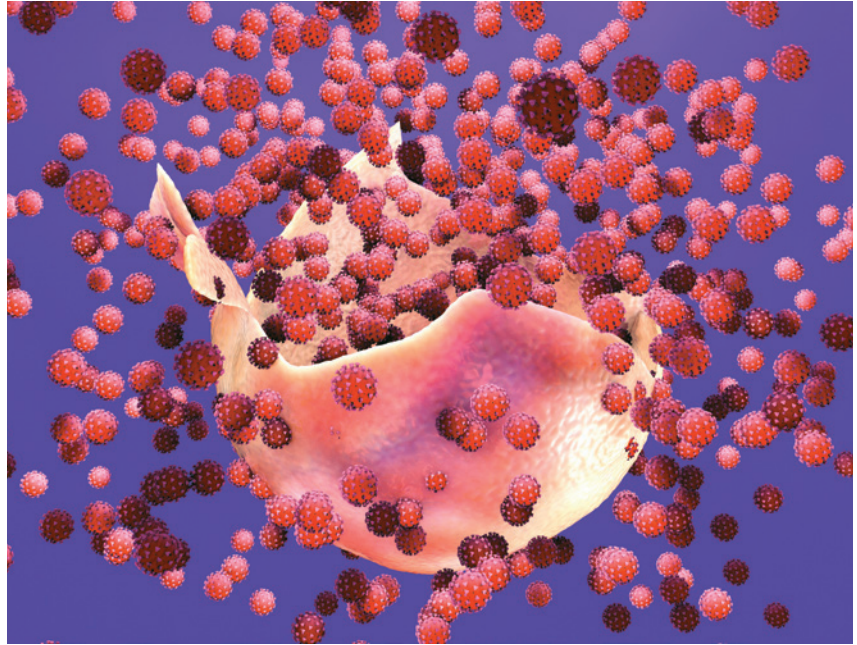


Figure 6 >>>

Après leur multiplication, les coronavirus nouvellement générés quittent la cellule qu'ils ont utilisée pour se répliquer, induisant la mort cellulaire et se propageant aux cellules voisines.

Une fois que suffisamment de nouvelles protéines virales et de matériel génétique ont été produits, ils s'assemblent en de nouvelles particules. Les virus enveloppés complètent l'assemblage par des lipides, qu'ils prélèvent sur les membranes des cellules infectées. Cette enveloppe cache la majeure partie du contenu du virus au système immunitaire comme un masque cacherait le visage d'un malfaiteur. En revanche, elle confère une sensibilité au savon, rendant les virus enveloppés plus vulnérables à la destruction par les détergents que les virus non enveloppés. SARS-CoV2, le virus responsable de la Covid19 est un virus enveloppé. Les nouveaux virus quittent ensuite les cellules infectées (en les tuant dans certains cas, Figure 6), et propagent l'infection aux cellules voisines, initiant un nouveau cycle de réplication.

Outre ce processus infectieux, les virus peuvent également entrer dans un état dormant. Dans ce cas, ils cessent de se répliquer mais se cachent dans leurs cellules hôtes. Cependant, ils peuvent être réactivés dans certaines conditions, initiant de nouveaux cycles de réplication. Nous verrons que ce processus peut jouer un rôle dans les maladies du cerveau.

////////////////////////////////////

C - VIRUS ET IMMUNITÉ : UNE BATAILLE À L'ISSUE INCERTAINE

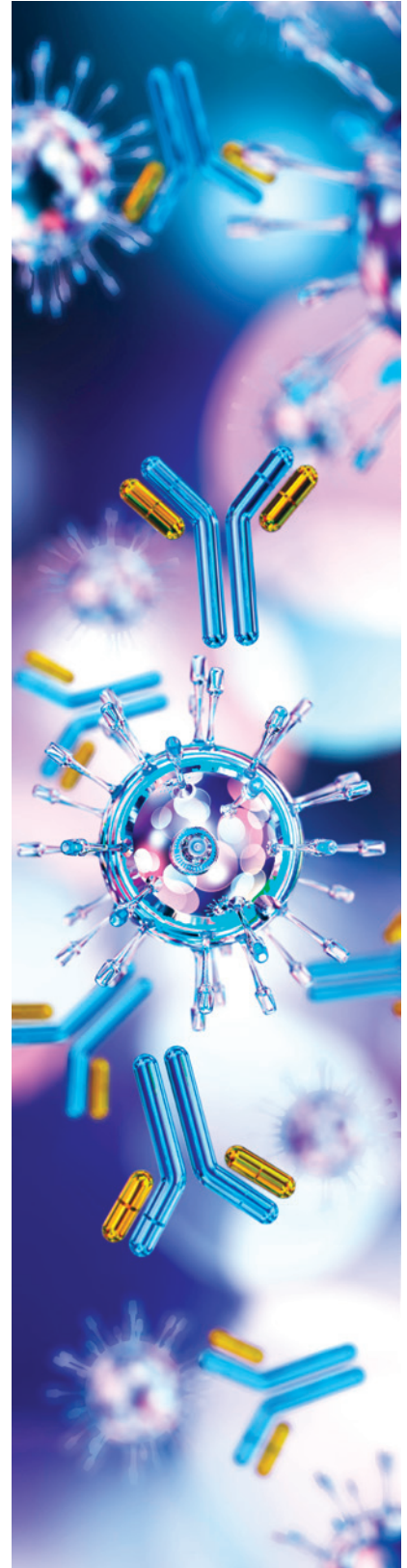
Comme les bactéries, les virus peuvent être détectés par le système immunitaire, déclenchant une réponse immunitaire. Une première ligne de défense est rapide, et fait intervenir des cellules "tueuses" qui détectent, attaquent et tuent les cellules infectées par un virus, afin d'éviter sa dissémination. Au cours de ce processus, plusieurs substances (signaux de détresse) sont libérées, qui informent les cellules voisines d'une attaque, qui attirent d'autres cellules immunitaires et – pour certaines d'entre elles – contiennent la réplication du virus. Cette stratégie est basée sur la mort de la cellule hôte afin d'empêcher toute propagation ultérieure. Une deuxième phase se développe plus lentement, en 5 jours environ, en générant des anticorps. Les anticorps reconnaissent une partie spécifique du virus, par exemple une partie précise d'une protéine de surface, et s'y fixent, bloquant ainsi la propagation virale (c'est-à-dire en bloquant l'entrée ou la sortie de la cellule, par exemple). L'ensemble virus-anticorps est ensuite détruit par des cellules immunitaires spécialisées. Si une seconde infection devait se produire ultérieurement, les anticorps sont déjà présents, ce qui rend plus efficace la reconnaissance du virus avant sa propagation.

1 //////////////// UNE GUERRE QUI PRODUIT DES DOMMAGES COLLATÉRAUX...

L'activation du système immunitaire génère une inflammation. C'est un moyen pour l'organisme infecté de diffuser des informations sur l'attaque et de déclencher des mécanismes de défense afin de tuer l'agent pathogène. Cependant, l'inflammation n'est pas anodine pour l'hôte : comme dans une guerre, combattre un ennemi peut induire des dommages collatéraux pour la population. Ainsi, l'inflammation peut induire des événements très délétères, parfois mortels pour l'organisme infecté. Un tel phénomène a été largement observé chez les patients sévèrement atteints par la Covid19 : cette inflammation exagérée, appelée "tempête de cytokines", est due aux cytokines, les signaux de détresse libérés par le système immunitaire pour combattre le virus.

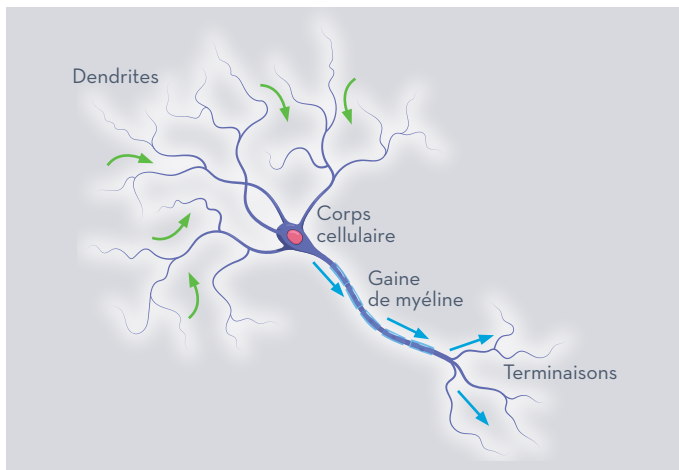
2 //////////////// QUAND LES VIRUS PASSENT DE L'ANIMAL À L'HOMME...

Les virus ne sont capables d'infecter que les cellules qui possèdent des récepteurs appropriés. C'est l'une des raisons pour lesquelles les virus présentent une spécificité d'espèce (par exemple, oiseaux, porcs, chauves-souris, humains, etc). Les mutations survenant dans les gènes qui codent – par exemple – pour les protéines virales (les clés) qui reconnaissent leurs cellules cibles peuvent conférer de nouvelles propriétés à un virus, lui permettant d'infecter une nouvelle espèce qu'il n'était pas



E - LES CHEMINS DE FER NEURONAUX

En outre, le cerveau présente une autre caractéristique qui le différencie des autres organes: l'une des principales catégories de cellules qui le composent, les neurones, possèdent une structure hautement spécialisée qui permet l'élaboration et la transmission de messages électriques dans tout le réseau, parfois sur de longues distances. Les neurones sont des cellules allongées et polarisées: ils génèrent des signaux électriques à une extrémité, les intègrent dans ce que l'on appelle le "corps cellulaire" (comme une tête), puis propagent le signal résultant vers l'autre extrémité du neurone. Au cours de ce processus, les informations entrantes (électriques, chimiques, etc) activent les ramifications du neurone (appelées dendrites, voir Figure 8), induisant des signaux électriques qui se propagent vers le corps cellulaire (flèches vertes, Figure 8). Après intégration des entrées excitatrices et inhibitrices, les signaux se propagent ensuite dans un câble fin muni de bifurcations (l'axone), atteignant les terminaisons en contact avec des neurones en aval. Là, l'information transportée active le neurone suivant via un site de connexion spécifique (appelé synapse) qui est une zone de jonction entre une terminaison du neurone 1 et une branche dendritique du neurone 2. Il convient de noter que, dans le cerveau humain, l'information n'est jamais codée par un seul neurone, mais toujours par un groupe de neurones appelé "assemblée cellulaire". Par conséquent, l'information se propage dans le cerveau par l'activation séquentielle de différentes assemblées de cellules connectées.



<<< Figure 8

Les neurones sont des cellules ramifiées dans lesquelles les signaux électriques provenant des ramifications supérieures (dendrites) se propagent (flèche verte) jusqu'au corps cellulaire. Le signal intégré descend ensuite (flèche bleue) par un câble long et fin, l'axone, entouré d'une gaine protectrice (myéline). Le signal se propage ensuite dans l'axone ramifié jusqu'aux terminaisons (synapses).

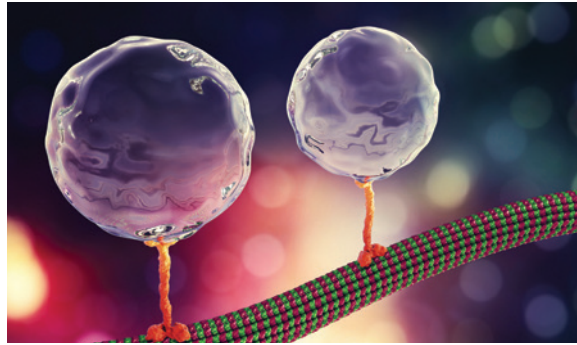
Si la longueur d'un axone reste limitée à l'intérieur du cerveau, elle peut être remarquable dans d'autres régions du système nerveux: par exemple, les neurones contenus dans le nerf sciatique peuvent atteindre une longueur (entre les extrémités supérieures et inférieures) de près d'un mètre. Dans ces conditions, il est évident qu'il faut des systèmes spécialisés à l'intérieur d'un neurone pour assurer le transport des matériaux (dont la plupart sont fabriqués dans le corps cellulaire) jusqu'aux terminaisons. De telles structures de transport existent dans les neurones et peuvent être comparées à un réseau de voies ferrées dans la ville. Un transport bidirectionnel s'effectue

////////////////////////////////////

sur ces voies : certaines molécules se déplacent d'amont en aval et inversement, grâce à l'énergie produite par le neurone. Un trafic permanent permet des échanges d'un bout à l'autre de la cellule, notamment pour assurer la présence nécessaire de tous les constituants dans les différentes zones du neurone.

Figure 9 >>>

Les cellules vivantes sont équipées de systèmes de transport spécialisés qui, tels des chemins de fer, acheminent les particules d'un endroit à l'autre de la cellule. Certains virus utilisent stratégiquement ce système comme un cargo pour voyager entre les différentes zones d'un neurone. Ils pénètrent dans les terminaisons des neurones à la périphérie (peau, muscle, etc.) et entament un long voyage, remontant des terminaisons jusqu'au corps cellulaire et traversant les jonctions entre les neurones. Ils finissent dans le cerveau, après avoir contourné la barrière sanguine qui protège le cerveau.



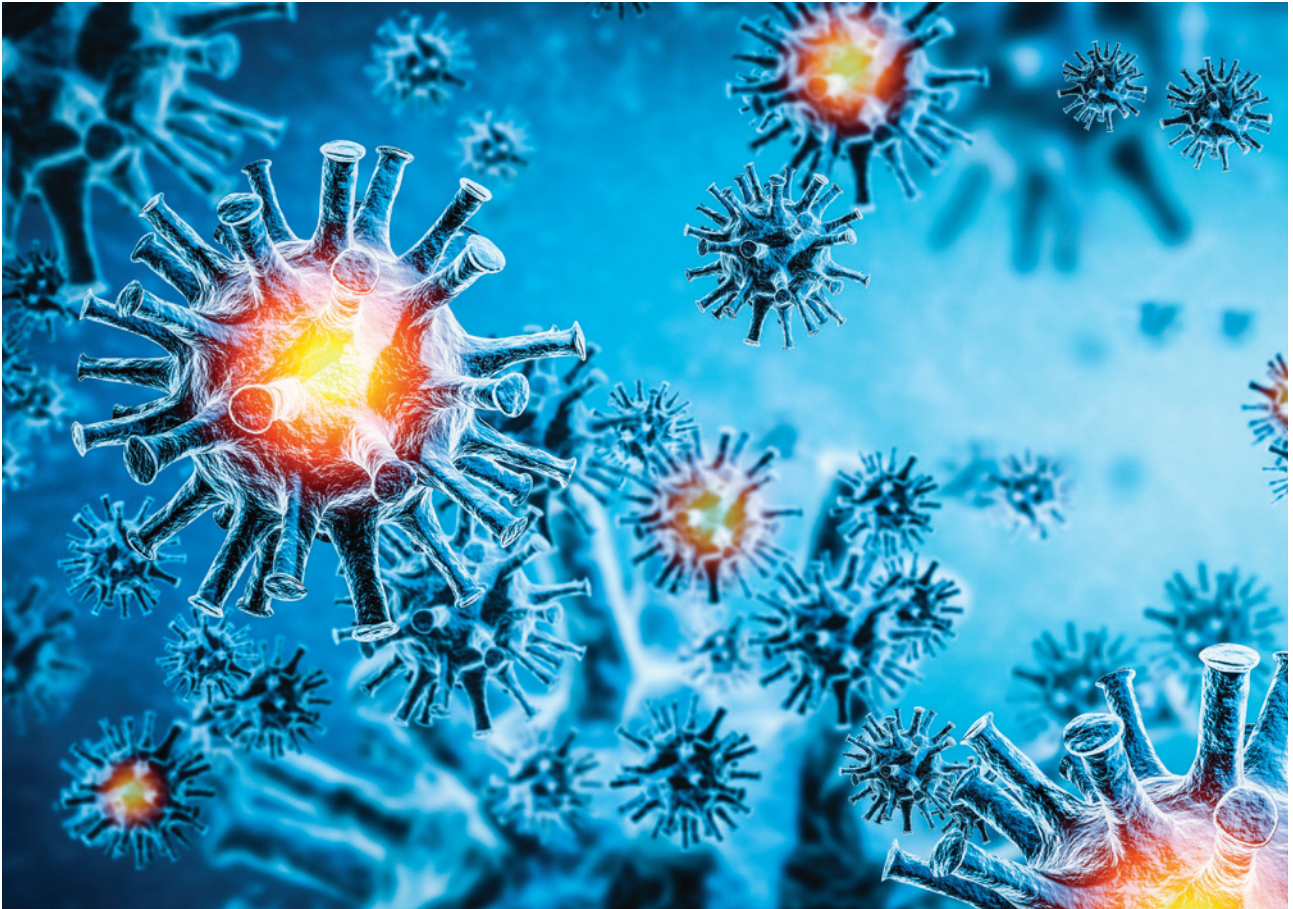
Malheureusement, certains virus ont développé la capacité d'exploiter les "chemins de fer" au sein des neurones⁽⁷⁾ (Figure 9). C'est le cas, par exemple, du virus de la rage, dont l'effet inexorable peut être fatal : il peut provoquer la paralysie, la démence et la mort (comme pour les patients atteints d'une rage non diagnostiquée pour lesquels il est trop tard lorsqu'ils présentent des symptômes, car le virus de la rage peut incuber plus d'un an après morsure par un animal infecté). Ce virus pénètre dans les terminaisons neuronales présentes dans les muscles, puis, il remonte à l'intérieur du neurone par le biais de ce que l'on appelle le "transport rétrograde". Car c'est là que se trouve le cœur de la cité, dont il va utiliser les fonctionnalités pour se reproduire, avant de poursuivre son voyage en traversant les synapses pour pénétrer d'autres neurones en amont. Ce virus suit ainsi un parcours à travers plusieurs neurones consécutifs connectés jusque dans le cerveau. Le virus de la polio, quant à lui, est capable de pénétrer à la fois par la circulation sanguine et en voyageant dans les neurones.

F - PATIENTER DANS LE CERVEAU

Si certains virus peuvent causer des dommages considérables au cerveau, voire la mort, d'autres ont développé la capacité de persister à l'état latent, voire silencieux, dans le système nerveux, comme nous allons le voir ci-dessous. Les virus latents sont cachés et ne se reproduisent pas ; au contraire, seules quelques-unes de leurs protéines sont reproduites une fois dans la cellule. Comme si, dans notre comparaison, les robots ne fabriquaient que certaines de leurs pièces dans la chaîne de montage. Certaines de ces quelques pièces limitent la lecture du manuel génétique du robot, contenant la production de nouveaux robots... Nous verrons que cette latence semble acceptable pour le cerveau ; cependant, non seulement cette latence peut s'inverser occasionnellement, mais il s'avère que les effets à long terme pourraient être une bombe à retardement, du moins chez certains patients à risque. Qu'en est-il du virus à l'origine de la pandémie de Covid19?

(7) Ainsi, il existe des virus attirés par le système nerveux (appelés virus "neurotropes"), et par les neurones en particulier (appelés virus "neuronotropes").

§2 CORONAVIRUS ET SARS-CoV2



Le SARS-CoV2 qui a déclenché la pandémie mondiale de Covid19 à la fin de l'année 2019 appartient à la famille des coronavirus, dont le matériel génétique est constitué d'ARN. Certains coronavirus infectent principalement les oiseaux, tandis que d'autres infectent les mammifères, y compris les humains. Le tout premier coronavirus découvert chez l'homme a été isolé en 1966 chez un garçon atteint de rhume (voir Annexe 1 p.36).

(8)
Et hormis le premier coronavirus d'origine humaine connu, B814, mentionné plus haut (voir Annexe 1 p.36).

(9)
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère). Parfois appelé SARS-CoV1, pour le différencier du virus SARS-CoV2 associé à la pandémie de Covid19.

(10)
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient).

A - LES 2 PREMIÈRES PANDÉMIES À CORONAVIRUS

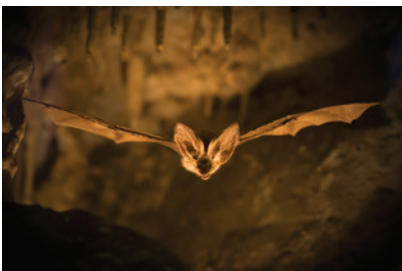
En dehors du SARS-CoV2, il existe 6 autres coronavirus connus pour être capables d'infecter l'homme⁸. Si 4 d'entre eux provoquent généralement un rhume, 2 coronavirus ont cependant été associés à des maladies pulmonaires graves. Le premier d'entre eux est apparu en Chine et a déclenché la première pandémie du XXI^{ème} siècle (2002-2003): parce qu'il a provoqué un syndrome respiratoire aigu sévère, il a été appelé SARS-CoV⁹. Le second coronavirus, qui a déclenché une grave épidémie chez l'homme, est apparu en Arabie saoudite (2012-2013), d'où son nom: MERS-CoV¹⁰.

////////////////////

Avec un taux de létalité de près de 10%, le SARS-CoV était très meurtrier et s'est répandu dans 26 pays, tuant 774 personnes (pour 8098 cas déclarés). La plupart des cas étaient cependant des infections nosocomiales⁽¹¹⁾ et se sont estompés après d'intenses mesures d'atténuation de santé publique. En comparaison, le MERS-CoV a causé 858 décès pour 2494 cas signalés dans 27 pays. Malgré ce taux élevé de létalité de 34%, le MERS-CoV ne présente pas actuellement de menace de pandémie. Bien que possible, la transmission interhumaine du MERS-CoV est assez inefficace car elle nécessite un contact étroit et prolongé avec un individu infecté. Ainsi, la plupart des transmissions ont eu lieu au sein des familles des patients et entre professionnels de santé. Le nouveau coronavirus SARS-CoV2 est moins mortel mais beaucoup plus transmissible que le MERS-CoV ou le SARS-CoV1.

B – DES MALADIES ZOONOTIQUES

Il a été suggéré que les trois virus – SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2 – étaient originaires des chauves-souris. Les chauves-souris pourraient en effet être l'hôte naturel de ces coronavirus: elles représentent un formidable réservoir de maladies zoonotiques⁽¹²⁾ car ces mammifères vivent en grande concentration au même endroit. Les coronavirus ont une grande capacité à muter, ce qui facilite leur transmission de l'animal à l'homme. On pense que la transmission du SARS-CoV1 passait par les civettes, mais ce virus a été éradiqué de ce réservoir intermédiaire à la suite de mesures drastiques. La transmission du MERS-CoV a été attribuée aux dromadaires: comme le MERS-CoV est très répandu chez ces animaux, des cas de zoonoses sont encore observés, contrairement au SARS-CoV1. Enfin, le SARS-CoV2, qui semble apparu sur le marché aux animaux de Wuhan, pourrait avoir été transmis par le pangolin, hôte intermédiaire, bien que ceci ne soit pas vraiment établi.



Certains variants du SARS-CoV2 ont été identifiés dès juin 2020 dans des élevages de visons au Danemark; les visons ont probablement été contaminés par les employés de l'élevage, offrant un énorme réservoir dans lequel le virus a subi plusieurs mutations importantes. Ensuite, les visons ont pu contaminer à leur tour les ouvriers agricoles, propageant ainsi un nouveau variant. Depuis lors, le transfert zoonotique de variant du SARS-CoV2 a également été observé à partir d'élevages de visons aux Pays-Bas, en Espagne et aux États-Unis, et suspecté en France. Cela nous rappelle que la Covid19 est une maladie zoonotique et que les lieux où vivent des animaux d'élevage en forte concentration sont propices au développement et à l'apparition de nouveaux variants viraux. Plusieurs spécimens des espèces animales suivantes ont été décelés comme victimes d'infection par le SARS-CoV2 jusqu'à présent: chats, chiens, visons, lions, tigres et gorilles. Les animaux sauvages de cette liste ont été infectés dans des zoos suite à une transmission humaine. Parce qu'elle s'est produite dans un court laps de temps (2 décennies) après les épidémies de SARS-CoV1 et de MERS-CoV, la pandémie de Covid19 a " bénéficié " des connaissances de base accumulées au cours des pandémies précédentes, accélérant ainsi la recherche sur le SARS-CoV2.

(11)
Se dit d'une infection
acquise dans certains lieux
tel que les hôpitaux.

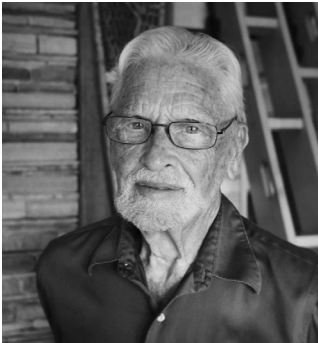
(12)
Relatif aux zoonoses,
autrement dit aux maladies
qui se propagent entre
les animaux et les humains.

§4 VIRUS ET CERVEAU :

LES ENSEIGNEMENTS D'AUTRES PANDÉMIES

A - LA PANDÉMIE DE GRIPPE RUSSE (1889 À 1892)

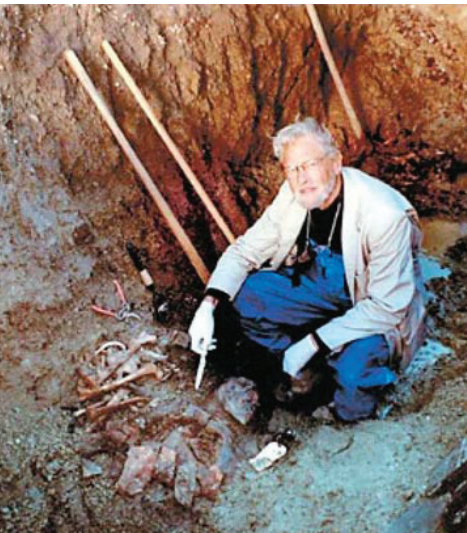
Appelée ainsi parce qu'elle s'était déclarée à Saint-Pétersbourg, la grippe russe a connu plusieurs récurrences entre 1889 et 1892. Cette pandémie virale, dont on estime qu'elle a tué un million de personnes dans le monde, a laissé de nombreuses personnes avec des symptômes "post-grippaux", suggérant des effets neurologiques à long terme. Ces symptômes comprenaient une fatigue extrême, psychose, prostration, anxiété, paranoïa, névralgies, etc. De tels symptômes ont également été observés lors des pandémies de grippe suivantes (voir ci-après).



Dr Johan Hultin

B - LA GRIPPE ESPAGNOLE (1918-1919)

Tout le monde a entendu parler de la terrible grippe espagnole qui a tué entre 17 et 50 millions de personnes dans le monde après la Première Guerre mondiale. Contrairement à ce que son nom suggère, la grippe espagnole est probablement née au Kansas, aux États-Unis, en mars 1918. Rapidement propagée par les soldats, elle s'est répandue aux États-Unis et en Europe, où les médias espagnols ont été les premiers à décrire cette nouvelle maladie. Rapidement, la situation s'est aggravée, atteignant en septembre 1918 un taux de mortalité inhabituel, 10 à 30 fois supérieur à celui des épidémies de grippe habituelles. Même si des questions subsistent quant à l'identité exacte du (ou des) virus qui ont déclenché la grippe espagnole, des autopsies réalisées sur des victimes enterrées dans le permafrost⁽¹⁶⁾ (Figure 10) ont permis d'identifier une souche de virus grippal dite H1N1. Des complications cérébrales ont été observées pendant la pandémie de grippe espagnole, notamment des psychoses réversibles (pensées étranges, hallucinations, etc), une altération de la cognition ("brouillard cérébral") et une fatigue chronique.



<<< Figure 10

Cette photo illustre le Dr Johan Hultin, un microbiologiste suédois, en train d'excaver un corps dans le cimetière de Brevig Mission. Brevig Mission était un petit village d'Alaska situé au bord de l'océan : 80 adultes, pour la plupart des autochtones inuits, y vivaient à l'automne 1918. Cependant, pendant la période de cinq jours allant du 15 au 20 novembre 1918, la pandémie de grippe espagnole de 1918 a coûté la vie à 72 des 80 habitants du village. Le Dr Hultin a fait une première tentative pour obtenir le virus à partir de tissus humains en 1951 : cependant, il n'a pas réussi à isoler le virus. Ce n'est que 46 ans plus tard, en 1997, que J. Hultin aura une nouvelle occasion de rechercher le virus de 1918. Cette année-là, un jeune pathologiste moléculaire, le Dr Taubenberger, a pu déterminer la séquence de certains fragments du virus. Il a affirmé que le virus de 1918 était un nouveau virus de la grippe A (H1N1). Cela a convaincu J. Hultin de faire une nouvelle tentative pour isoler le virus. De retour à Brevig Mission, il excave le corps d'une femme inuit de 20 ans appelée Lucy. Ses poumons étaient parfaitement conservés dans le permafrost de l'Alaska, à environ 2 mètres de profondeur.

(16) Sol perpétuellement gelé des régions arctiques.



Baron Constantin von Economo

Détenteur d'un brevet de pilote, Constantin von Economo, dont le nom complet est "Constantin Alexander Economo Freiherr (Baron) von San Serff", sert durant la Première Guerre mondiale sur le front tyrolien. Rappelé à Vienne en 1916 afin de prendre part aux soins des traumatisés crâniens, il va y découvrir les premiers cas d'Encéphalite léthargique, dite aussi "maladie de von Economo-Cruchet". Nominé en 1926, 1930 et 1932 pour le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine, il ne recevra jamais ce prix et mourra en 1931 à l'âge de 55 ans d'une crise cardiaque.

(17)
La pandémie de 2009 a fait suite à la pandémie de grippe asiatique (1957-1958) due à un virus de la grippe A H2N2 (qui aurait causé la mort d'un à quatre millions de personnes dans le monde) et à la pandémie de grippe de Hong Kong (1968-1969) due à une souche virale de la grippe H3N2 qui a tué à peu près le même nombre de personnes.

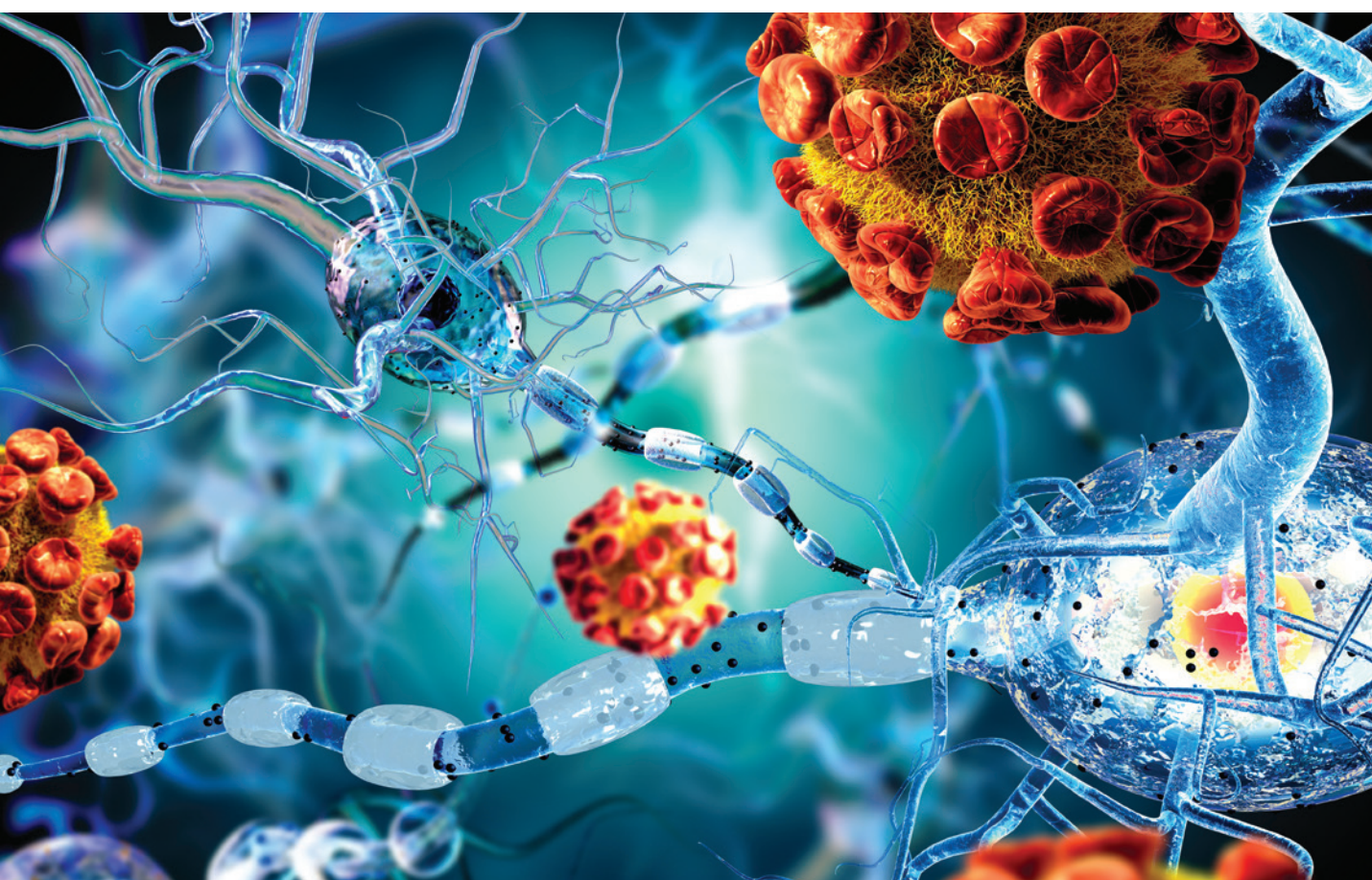
(18)
Manque d'énergie ou somnolence anormale.

C – LA PANDÉMIE DE GRIPPE H1N1 (2009-2010)

La pandémie de grippe H1N1, beaucoup plus récente, a tué dans le monde entier environ 20 000 personnes atteintes d'une infection H1N1 diagnostiquée, 80% des décès concernant des personnes de moins de 65 ans¹⁷. Elle a été provoquée par un nouveau virus apparu au printemps 2009: le virus de la grippe A (H1N1) pdm09. Un épisode tardif de cette pandémie a mis en évidence l'existence de liens potentiels entre ce virus respiratoire et des lésions cérébrales ultérieures. Une vague inattendue de narcolepsie chez les enfants et les adolescents a été observée après la vaccination avec l'un des vaccins, le vaccin Pandemrix H1N1. La narcolepsie est un trouble chronique du sommeil caractérisé par une somnolence diurne accablante et des crises soudaines de brefs épisodes de sommeil. Comme les crises de narcolepsie surviennent sans signes avant-coureurs (par exemple en conduisant ou au milieu d'une phrase), la maladie est très invalidante. Le risque de développer une narcolepsie a été multiplié par 12,7 après la vaccination par Pandemrix dans cette jeune population. On a découvert que la narcolepsie résulte de la lésion de certains neurones dans une région spécifique du cerveau qui contrôle le sommeil.

Or, ces neurones font partie d'une voie anatomiquement reliée au nez, ce qui suggère à nouveau la possibilité pour le virus de voyager «à rebours» des neurones innervant le nez vers des neurones connectés situés plus loin dans le cerveau et impliqués dans le sommeil. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la lésion des neurones du sommeil: certains ont suggéré que, si les neurones avaient déjà été infectés par le virus [chez les personnes ayant contracté la grippe avant la vaccination], l'inflammation déclenchée par le vaccin aurait pu cibler et léser par inadvertance les neurones précédemment infectés. La question reste sans réponse; elle illustre toutefois les effets potentiels d'un virus respiratoire sur les fonctions cérébrales, en l'occurrence le sommeil. Cela rappelle une pandémie de grande ampleur (et bien plus ancienne) dont on a également constaté qu'elle affectait profondément le sommeil.

Beaucoup de questions restent mystérieuses concernant la pandémie d'*Encephalitis Lethargica* (E.L.) qui s'est propagée en même temps que la grippe espagnole. C'est à la fin des années 1916 que le baron Constantin von Economo, bientôt suivi par un médecin français, René Cruchet, a examiné à la clinique psychiatrique-neurologique de l'université de Vienne plusieurs patients qui présentaient des symptômes neurologiques inhabituels. Il est intéressant de noter que la phase initiale de l'E.L. était assez semblable à celle d'une grippe précoce: cependant, il fut rapidement évident, d'après les signes et les symptômes des patients atteints, que le cerveau était impliqué. De nombreux patients, en particulier, présentaient une léthargie¹⁸ marquée, ce qui a conduit Von Economo à concevoir cet ensemble comme une entité pathologique distincte, qu'il a appelée *Encephalitis Lethargica*. Débutant au cours de l'hiver 1916-17, ce syndrome neurologique s'est répandu en Europe, puis dans le monde, jusque dans les années 1930. Bien que le nombre exact de victimes de l'E.L. au cours de



la pandémie soit inconnu, on estime qu'il a atteint plus d'un million de personnes dans le monde et qu'il fut associé à une mortalité d'environ 20%. Après la phase initiale de l'E.L., de nombreux patients ont développé une forme chronique de la maladie après une période allant de 6 mois à 1 an (mais parfois après plusieurs décennies). La majorité des patients, qui étaient pratiquement incapables de bouger, ont été diagnostiqués comme souffrant d'une forme de maladie de Parkinson (MP). Dans les années 1960, le jeune médecin Oliver Sacks a examiné des patients atteints d'EL dans une maison de retraite. Pour la première fois, il leur a administré de la L-DOPA, un futur médicament contre la maladie de Parkinson et a décrit son expérience dans le livre "Awakenings". Malgré l'absence de récurrence de cette épidémie, quelques cas putatifs ont été rapportés, même s'il n'est pas possible d'affirmer qu'il s'agit de la même maladie. Après plus d'un siècle de recherches, la cause de l'E.L. est toujours inconnue mais l'hypothèse d'une infection virale a prévalu et n'a pu être écartée.

Le lien exact entre les virus qui ont induit les pandémies sus-mentionnées et les effets neurologiques observés n'est pas fermement confirmé à ce jour. Les difficultés et les obstacles sont nombreux: la mise en évidence de virus dans le cerveau humain a le plus souvent été faite par autopsie. Or, le cerveau se détériore rapidement après la mort, ce qui réduit les chances d'obtenir des résultats anatomiques exploitables. De plus, les virus sont des particules minuscules, qui peuvent être disséminées en de nombreux endroits, ce qui dilue le signal. Mais ces observations historiques attirent l'attention sur le fait que certains agents pathogènes connus pour induire des maladies respiratoires peuvent également exercer des effets sur le cerveau, du moins dans certaines conditions.

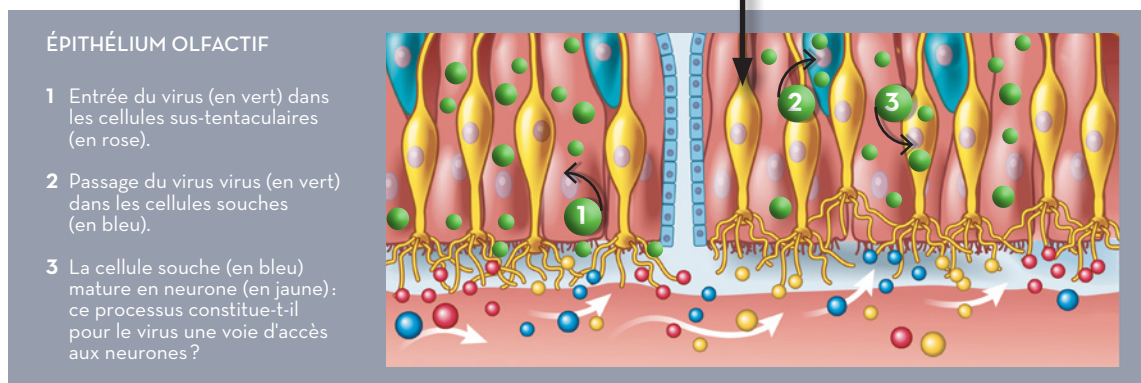
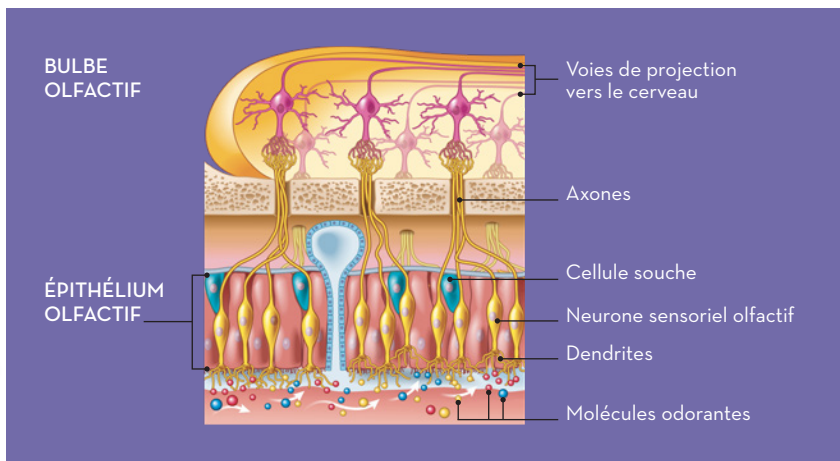


Figure 11

Ce diagramme illustre certaines voies d'entrée potentielles que le SARS-CoV2 pourrait utiliser pour pénétrer dans le cerveau humain. Le virus (billes vertes) pénètre dans les cellules de la muqueuse nasale (cellules sus-tentaculaires, en rose) qui possèdent des récepteurs au SARS-CoV2, contrairement aux neurones olfactifs adjacents (en jaune). Toutefois, les récepteurs seraient également présents sur des cellules souches (en bleu) qui donneront naissance à des neurones via un mécanisme plus lent. Il a été proposé que le virus pourrait ainsi indirectement infecter les neurones en infectant les cellules souches qui deviendront à leur tour des neurones. Le virus pourrait ensuite remonter dans les neurones olfactifs et, de là, atteindre des neurones cérébraux connectés sur le plan neuroanatomique, permettant une entrée dans le cerveau.



et cela ne prouve pas que des virus entiers circulent dans les vaisseaux sanguins. Cela n'a pas encore été démontré. Par conséquent, on ne sait pas encore dans quelle proportion de patients le virus pourrait utiliser cette voie d'entrée.

De façon notable, le nez (muqueuse nasale) peut constituer une autre porte d'accès au cerveau. Le plafond nasal contient les dendrites (des ramifications sensibles) des neurones qui sont activés par les molécules odorantes, générant ainsi les odeurs (Figure 11). Ces neurones projettent vers le haut dans le cerveau. Il existe effectivement des récepteurs pour le SARS-CoV2 dans la muqueuse nasale: cela expliquerait pourquoi le Covid19 est associé à une perte d'odorat chez la plupart des patients, car le virus est capable de cibler certaines cellules à cet endroit. Néanmoins, les récepteurs (serrures) du virus ne sont pas présents sur les neurones eux-mêmes, mais sur des cellules de soutien voisines, non neuronales, appelées cellules sus-tentaculaires (Figure 11, en rose). Ainsi, la perte des cellules sus-tentaculaires pourrait entraîner une dégénérescence secondaire des neurones sensoriels, conduisant à la perte de l'odorat. Dans certains cas, cette perte est suivie d'une régénérescence rapide de l'odorat en 2 à 3 semaines. Cela est possible car les neurones sensoriels olfactifs peuvent se régénérer à partir de cellules souches neurales également situées dans les profondeurs de la muqueuse nasale. Dans d'autres cas, cependant, la perte de l'odorat est plus prolongée, ce qui pourrait être dû au fait que les cellules souches sont également compromises par le virus, car elles possèdent également les serrures adaptées au SARS-CoV2. D'ailleurs, certains ont suggéré que le SARS-CoV2 pourrait pénétrer dans les neurones en envahissant d'abord certaines cellules souches immatures qui

////////////////////////////////////
survivent et mûrissent ensuite en neurones. Le SARS-CoV2 exploite-t-il les voies ferrées neuronales après avoir pénétré dans le nez, poursuivant son voyage dans le cerveau en remontant une chaîne de neurones interconnectés? Il est important de noter que la présence du SARS-CoV2 a été constatée dans la muqueuse nasale et dans les voies anatomiquement connectées qui pénètrent dans le cerveau: pour revenir à notre comparaison avec les robots, des robots entiers (particules virales entières) et des parties de robot (ARN et protéines) ont été observés chez des patients autopsiés. Certaines régions profondes du cerveau impliquées dans la respiration étaient également infectées. Il convient de noter que des niveaux plus faibles d'ARN viral ont été trouvés dans l'œil et la muqueuse buccale, ce qui met en évidence d'autres sites potentiels d'entrée du SARS-CoV2 dans le cerveau via les yeux et la bouche...

Les coronavirus humains SARS-CoV1 et MERS-CoV peuvent également envahir les neurones, qu'ils sont capables d'affaiblir ou de tuer. L'accès au système nerveux n'est pas un privilège des coronavirus: d'autres virus humains sont connus pour posséder cette propriété, notamment le virus de la grippe et le virus de la rougeole. Il est donc bien établi que de nombreux virus peuvent atteindre le cerveau en empruntant plusieurs portes distinctes. Cela attire l'attention sur le fait que le SARS-CoV2 pourrait s'ajouter à la liste des virus susceptibles de mettre en danger le cerveau de certaines personnes, potentiellement plusieurs années après la première infection.

Plusieurs virus courants ont été soupçonnés jouer un rôle dans certains troubles cérébraux qui affectent notre mémoire, notre motricité ou notre cognition, comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la schizophrénie. Mais un point important est que les virus en question sont souvent considérés comme inoffensifs, généralement parce que les symptômes lors d'une infection aiguë ne sont pas graves. Si elles sont exactes, ces hypothèses impliquent qu'une cause infectieuse insoupçonnée pourrait sous-tendre les effets tardifs de maladies chroniques graves. Cela pose le problème de l'évaluation du rôle des infections anciennes - y compris la Covid19 - dans les troubles chroniques tardifs.

Les paragraphes suivants illustrent certaines des pistes actuellement explorées concernant un lien possible entre les virus et certaines maladies cérébrales. Ils mentionnent les effets actuellement connus du coronavirus sur les fonctions cérébrales (mémoire, motricité, etc) affectées dans ces maladies, ce qui soulève la question d'éventuelles conséquences à long terme de la Covid19.



A - LES EFFETS INITIAUX (AIGÜS) DE L'INFECTION VIRALE...

L'infection soudaine du cerveau par un virus peut provoquer une inflammation aiguë à l'intérieur du cerveau, appelée "encéphalite". Une première infection ou une réactivation virale peuvent toutes deux provoquer une encéphalite virale. Il s'agit toujours d'un cas d'urgence médicale. Par exemple, le virus de la rougeole peut provoquer une encéphalite.

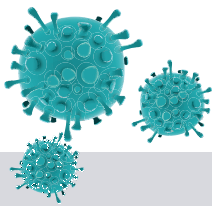
B - ... SONT BEAUCOUP PLUS FACILES À DÉTECTER QUE LES EFFETS TARDIFS.

Si l'étiologie (cause) virale de l'encéphalite aiguë a de grandes chances d'être rapidement identifiée et diagnostiquée, il n'en va pas de même pour les effets chroniques des infections virales. En effet, les virus peuvent induire des lésions dans le système nerveux après un délai – parfois long – après l'infection, et l'identification de l'agent causal peut être très difficile. Qu'en est-il des maladies cérébrales courantes qui affectent notre motricité, notre mémoire et nos pensées ?

C - VIRUS ET MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui affecte progressivement la motricité (la façon dont une personne se déplace, parle et écrit). Elle débute généralement au milieu de la vie, se développe lentement au fil des ans et s'aggrave avec le temps. Elle s'accompagne de tremblements, de raideurs, de mouvements lents ainsi que de divers symptômes non moteurs.

L'histoire des associations entre la MP et certaines infections virales – la grippe, par exemple – n'est pas récente. L'observation d'un lien entre parkinsonisme⁽²⁰⁾ et grippe remonte à l'apparition de l'*Encephalitis Lethargica* et du parkinsonisme qui a été observé après 1918. Même si le lien entre l'E.L. et la grippe reste un sujet de débat, une incidence accrue de la MP a été observée après la pandémie de grippe A H1N1 de 1918 (grippe espagnole). D'autres virus ont été suggérés induire le parkinsonisme, comme le virus dit « du Nil occidental ». De manière encore plus frappante, les virus de la grippe H1N1 et H5N1 induisent expérimentalement un parkinsonisme chez la souris : on a constaté que le virus de la grippe H5N1 traversait la barrière protectrice du cerveau et détruisait la même région cérébrale que celle qui est impliquée dans la MP humaine. Le virus H1N1, bien qu'incapable de traverser la barrière, a tout de même induit indirectement la mort des neurones en déclenchant une forte attaque immunitaire. Cela a entraîné la libération massive de cytokines, qui ont finalement pu pénétrer dans le cerveau. Chez la souris, un coronavirus a également été rapporté induire un parkinsonisme et détruire la région du cerveau concernée par la MP.



La perte de l'odorat, du goût et les troubles gastro-intestinaux qui ont été décrits à plusieurs reprises chez les patients atteints de Covid19 suscitent des inquiétudes quant à l'impact que l'infection par le SARS-Cov2 pourrait avoir en termes de MP. En effet, plusieurs cas de parkinsonisme aigu ont été observés suite à une infection Covid19. Cette inquiétude est renforcée par le fait que les 2 autres coronavirus humains SARS-CoV et MERS-CoV ont été détectés dans le cerveau de patients atteints de MP, soulevant la question d'un lien potentiel entre la MP et ces virus... Il est cependant trop tôt pour conclure sur la nature de ce lien putatif.

(20)
C'est-à-dire certains troubles du mouvement analogues à ceux que l'on observe dans la maladie de Parkinson.

////////////////////

La voie *neuronale* d'entrée des virus dans le cerveau - les "chemins de fer" - a été suspectée dans le développement de la MP. Comme dans le cas du nez, les neurones qui innervent l'intestin ont été soupçonnés être des portes d'entrée potentielles. Curieusement, les patients atteints de la MP présentent des modifications de l'odorat et/ou des symptômes gastro-intestinaux longtemps (parfois des décennies) avant l'apparition clinique de la MP. Enfin, les régions du cerveau qui sont successivement détériorées au cours de la progression de la maladie sont anatomiquement connectées, à commencer par les neurones de l'intestin. Une hypothèse célèbre suggère que la progression d'un agent pathogène (virus?) de l'intestin vers le cerveau pourrait tuer les neurones dans un ordre correspondant (comme une chute de dominos). Se pourrait-il que les propriétés du SARS-CoV2 entraînent un risque accru de parkinsonisme pour les patients infectés? Voir Encadré page précédente.

D – VIRUS ET MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer (MA), la forme la plus courante de démence, se déclare généralement à un âge moyen ou plus tard dans la vie et se caractérise par des pertes de mémoire, des troubles de la pensée, une désorientation et des changements de personnalité et d'humeur. La MA est une maladie neurodégénérative caractérisée - comme son nom l'indique - par la dégénérescence des neurones entraînant une atrophie²¹ du cerveau. La MA est dans la plupart des cas un trouble du vieillissement, mais certains cas familiaux (chez environ 5% des patients) sont affectés beaucoup plus tôt dans la vie.

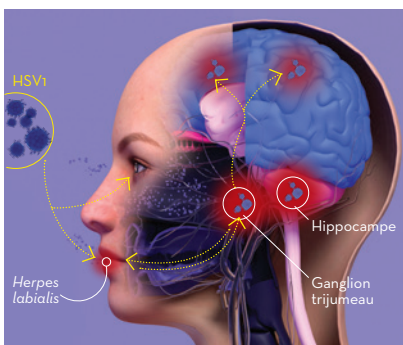
Selon l'hypothèse la plus répandue, la MA résulte de la toxicité de certains dépôts présents dans le cerveau des patients atteints de cette maladie (et couramment utilisés pour la diagnostiquer). Toutefois, après plus de 100 ans de recherches sur la MA - qui ont plus ou moins conduit à une impasse en termes de thérapie - des hypothèses divergentes ont émergé. Ainsi, il a également été suggéré que la MA pourrait constituer - chez les patients sensibles - une réponse à des infections virales. Parmi les virus incriminés - en particulier, mais pas seulement - le HSV1: *Herpes Simplex Virus* 1...

1 ////////////////// UN VIRUS APPAREMMENT INOFFENSIF...

Tout le monde connaît le bouton de fièvre, ou l'herpès labial, ainsi appelé parce qu'il est dû à une infection par un virus de l'herpès, le HSV1 (*Herpes Simplex* ou herpès labial Virus 1). Cet agent pathogène humain largement répandu est transmis principalement par contact intime (salive) entre des individus infectés et des individus sensibles. La primo-infection²² survient généralement pendant l'enfance et on pense que plus de 60 à 80% des individus de moins de 50 ans dans le monde sont infectés par le HSV1. Après infection de l'épithélium buccal, le HSV1 remonte dans les neurones (sensibles au toucher) qui innervent la région buccale. Il établit alors une infection latente (asymptomatique) dans les corps cellulaires des neurones (situés dans un ganglion

⚡ Figure 12

Cette image illustre comment le virus HSV1, responsable de l'herpès labial, pénètre dans les neurones au niveau des lèvres, puis remonte dans le neurone sensoriel qui innerve la région infectée (nerf jaune avec ligne pointillée). Il établit ensuite une latence dans les neurones situés dans un ganglion hors du cerveau (points bleus dans le ganglion dit "trijumeau"). Le virus peut cependant occasionnellement remonter dans l'autre branche des neurones qui va du ganglion au cerveau. Il peut atteindre plusieurs régions du cerveau, et en particulier l'hippocampe, impliquée dans la mémoire.



(21) Amoindrissement.

(22) Première infection.



♣ Clive Wearing, un ancien musicologue britannique, est une victime tristement célèbre de l'HSE. Également connu sous le nom de "l'homme à la mémoire de sept secondes", ce musicien a contracté l'HSE à l'âge de 47 ans, le laissant avec une capacité de mémoire ne dépassant pas 30 secondes. Après quoi, tous ses souvenirs disparaissent, le maintenant prisonnier d'un présent sans fin... La photo de droite illustre un extrait de son journal intime: Clive est dans un état perpétuel de veille momentanée. Il peut encore jouer du piano et aime écouter de la musique. Mais toute sa conscience est limitée à une minuscule fenêtre de temps.

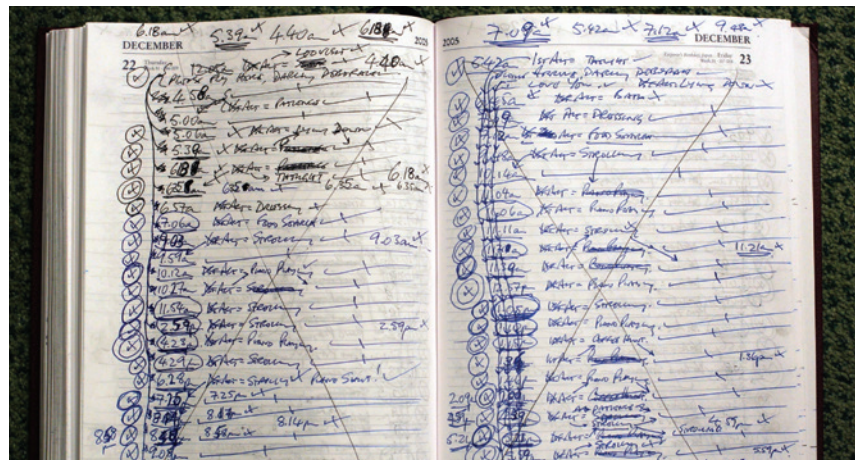
Depuis plusieurs décennies, il tente de rédiger un journal intime. Cependant, il s'acharne sur la rédaction de la première ligne. Parce qu'il ne se souvient de rien de ce qui s'est passé auparavant, chaque moment est ressenti comme un moment de premier éveil. Par conséquent, il raye les mentions précédentes rédigées quelques minutes auparavant et recommence une nouvelle "première" ligne.



proche du cerveau, mais hors de celui-ci, Figure 12). Divers stimuli tels que le stress émotionnel, l'exposition aux UV ou l'affaiblissement du système immunitaire peuvent toutefois réactiver le virus dormant dans les corps cellulaires des neurones. Dans ce cas, un nouveau cycle de réplication a lieu et les virus nouvellement répliqués retournent au niveau des lèvres, où ils sont libérés, contaminant d'autres individus par contact physique.

2 //////////////// ... QUI PEUT DÉVASTER LE CERVEAU

Comme les neurones sensibles au toucher doivent transmettre les signaux sensoriels de la peau au cerveau, il existe également une branche de l'axone qui pénètre dans le cerveau. Le virus répliqué peut également s'engager dans cette branche du neurone (Figure 12). L'infection du cerveau par le HSV1 peut provoquer une encéphalite (HSE, *Herpes Simplex Encephalitis*), une inflammation rare²³ mais grave du cerveau. Cette maladie entraîne une mortalité de 70% chez les patients non traités, et présente une incidence élevée de séquelles neurologiques chez les patients survivants. Certaines formes plus légères de HSE ont également été décrites, voire même la présence du HSV1 dans le cerveau en absence de symptômes.

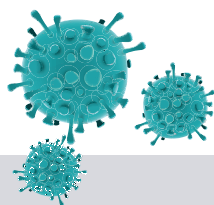


Qu'en est-il du lien entre HSV1 et MA? Un certain nombre d'équipes de recherche ont suggéré que la MA pourrait résulter - chez les patients sensibles - de la lente dégénérescence des régions cérébrales de la mémoire en réponse au HSV1. Plusieurs arguments ont été avancés à l'appui de cette hypothèse: le HSV1 a la capacité potentielle d'atteindre les régions du cerveau les plus touchées par la MA. Le matériel génétique et les protéines du HSV1 ont été trouvés spécifiquement dans les dépôts cérébraux suspectés induire la maladie. Dans une grande cohorte de patients traités par des médicaments contre le virus de l'herpès, il a été observé que le risque de maladie d'Alzheimer était divisé par 10; en outre, le taux de maladie d'Alzheimer dans la population infectée par le HSV était 2,5 fois plus élevé que dans la population non infectée. Il est intéressant de noter que les dépôts utilisés pour diagnostiquer la MA sont également présents chez certaines

(23) Incidence mondiale estimée: 2,5-12 cas/million/an).

//////////
personnes qui ne présentent aucun déficit cognitif ou de mémoire. De nouvelles hypothèses suggèrent maintenant que ces dépôts pourraient faire partie intégrante d'une réponse immunitaire, englobant des microbes dans le but de contrôler une infection: cela renforce encore l'hypothèse d'un rôle potentiel des virus dans la MA.

D'autres agents pathogènes ont été suggérés comme pouvant être associés au développement de la MA, notamment le CMV (cytomégalovirus), le virus de l'herpès humain 6A et 7, et même certaines bactéries. Cela soulève la question de savoir si la réponse à un agent pathogène, plutôt qu'un agent pathogène spécifique, pourrait être un facteur déterminant dans le développement de la maladie... Notons que le scénario de la MA associée à une infection a été suggéré comme ayant lieu chez des patients susceptibles porteurs de certains gènes qui sont des facteurs de risque pour développer la maladie. Cela souligne l'importance de la vulnérabilité dans le développement des maladies (voir encadré 2).



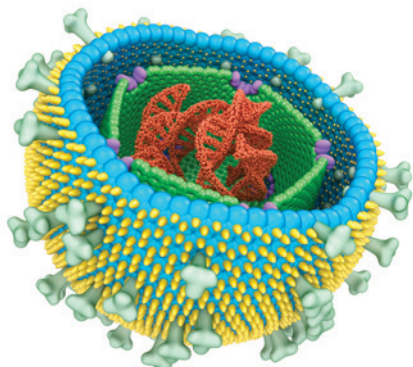
Il est bien sûr beaucoup trop tôt pour évaluer l'impact du SARS-CoV2 sur la MA. Toutefois, une proportion importante de patients atteints de Covid19 – surtout s'ils ont souffert d'une Covid sévère – présente des troubles de la mémoire, qui persistent parfois en Covid long. Il est intéressant de noter qu'il existe un point commun de vulnérabilité entre la MA, les maladies infectieuses et la Covid19: la sévérité du Covid19 est accrue chez les personnes porteuses d'un gène de vulnérabilité à la MA.

ENCADRÉ 2 / CERTAINS PATIENTS SONT PLUS À RISQUE...

Les individus ne présentent pas tous la même **vulnérabilité** à la maladie. De toute évidence, l'issue des infections virales chez l'homme (sensibilité à l'infection, étendue des lésions) diffère d'une personne à l'autre et est déterminée par **des facteurs de risque**. Par exemple, l'immunosuppression (inhibition du système immunitaire) est un facteur de risque de développer des infections graves. Certaines mutations génétiques augmentent la vulnérabilité, par exemple en modifiant l'étendue des dommages. Le stress est un facteur de risque important, connu pour déclencher de nombreux effets délétères. On a constaté que de nombreuses maladies du cerveau se développent après un événement stressant. L'issue d'une attaque virale peut donc aller de la non-infection, l'infection en absence de symptômes, à la maladie grave et au décès. Cette gamme de vulnérabilités humaines différentes face aux maladies (infectieuses, en particulier) complique encore le problème de l'identification des virus dormants comme causes possibles de maladies cérébrales...

E – VIRUS ET SCLÉROSE EN PLAQUES

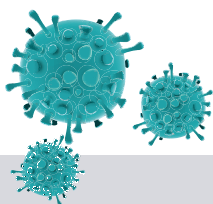
La sclérose en plaques (SEP) est une maladie invalidante du cerveau et de la moelle épinière qui touche généralement les personnes âgées de 20 à 50 ans. Elle se caractérise par une entrée anormale de cellules immunitaires dans le cerveau, par une destruction de la myéline protectrice qui, comme une gaine isolante autour d'un câble électrique, recouvre les fibres nerveuses, et par la dégénérescence de certains axones, entraînant des problèmes de communication entre le cerveau et le reste du corps. Les signes et les symptômes de la SEP varient considérablement d'un patient à l'autre. Certaines personnes atteintes de SEP sévère peuvent perdre la capacité de marcher, mais les symptômes peuvent inclure des engourdissements, des vertiges, des douleurs, une vision double, de la fatigue, des troubles de l'élocution, etc. Il n'y a pas de remède permettant d'éradiquer la SEP.



////////////////////////////////////

Dans les conditions normales, l'accès des cellules immunitaires au cerveau est très limité : comme nous le savons, cette stratégie est protectrice car elle préserve les cellules cérébrales de l'inflammation défensive qui pourrait tuer non seulement l'ennemi mais aussi les neurones eux-mêmes. Cependant, dans la SEP, on observe une infiltration anormale de cellules immunitaires et la présence d'anticorps dans le cerveau. Selon l'hypothèse dominante, la SEP est une attaque (notamment par les anticorps) contre le « soi », avec inflammation et destruction de la gaine protectrice autour des neurones.

Les antécédents d'infection virale sont considérés comme un facteur clé qui augmente le risque de développer une SEP. Il est important de noter que certains conditionnements environnementaux avant l'âge de 15 ans confèrent une prédisposition à la maladie. Ainsi, un laps de temps considérable peut s'écouler entre l'exposition initiale à un facteur environnemental (tel qu'une hypothétique infection virale) et la première manifestation clinique de la SEP. Plusieurs virus ont été suspectés jouer un rôle dans la maladie, et en particulier le virus d'Epstein Barr (EBV). L'EBV est un virus (de la famille des virus *Herpes*), transmis par la salive, qui infecte plus de 90% des humains dans le monde. L'infection par l'EBV survient généralement pendant l'enfance et est souvent asymptomatique, ou induit des symptômes légers. En revanche, une primo-infection tardive pendant l'adolescence ou au début de l'âge adulte peut entraîner une mononucléose infectieuse (MI), qui se traduit par de la fièvre, de la fatigue, des maux de tête, des maux de gorge et un gonflement des ganglions lymphatiques. L'EBV cible un type spécifique de cellules immunitaires, où il reste latent, persistant toute la vie chez les individus atteints. Une exposition antérieure à l'EBV est pratiquement une condition préalable au développement de la SEP : plus de 99% des patients atteints de SEP sont positifs au virus. De plus, les patients qui ont eu une mononucléose infectieuse ont un risque plus élevé (plus que doublé) de développer une SEP. Enfin, le virus EBV a été trouvé dans le cerveau des patients atteints de SEP, qui n'est pourtant pas son organe cible habituel. De nombreux virus ont été suggérés comme étant associés à la SEP, notamment le virus d'Epstein-Barr, l'herpès virus humain 6, le virus varicelle-zona, le cytomégalovirus, le virus John Cunningham, les rétrovirus endogènes humains, la rougeole, les oreillons et le virus de la maladie de Carré...



Certains coronavirus humains ont été trouvés dans le cerveau de patients souffrant de sclérose en plaques, tandis que d'autres coronavirus se sont révélés capables de déclencher une maladie ressemblant à la sclérose en plaques chez la souris. Néanmoins, cela ne signifie pas qu'ils jouent un rôle dans la maladie. On a rapporté qu'un seul patient avait développé une SEP à la suite d'une infection Covid19 ; cependant, il a été conclu que le SARS-CoV2 n'avait pas induit la maladie mais l'avait plutôt précipitée. Il est donc beaucoup trop tôt pour spéculer sur un quelconque effet potentiel du SARS-CoV2 sur la SEP ; un certain recul sera nécessaire.

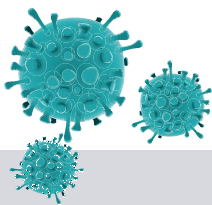
Comment les virus pourraient-ils déclencher la SEP ? Il a été suggéré qu'un virus pourrait profiter de l'immaturité du système immunitaire (à un âge précoce) pour pénétrer dans le cerveau et y rester silencieux. Une seconde infection – plus tard dans la vie – par un virus présentant des similarités avec le premier virus pourrait déclencher une réponse immunitaire et la production d'anticorps. Si le premier et le second virus sont relativement proches – en termes de structure –, les anticorps pourraient alors attaquer les cellules du cerveau qui hébergent le premier virus resté silencieux jusqu'alors. Un tel scénario s'est avéré possible chez la souris. Les traitements actuellement disponibles – qui ciblent la réponse immunitaire – sont assez efficaces pour soulager les symptômes, mais ils n'empêchent pas la progression de la maladie.



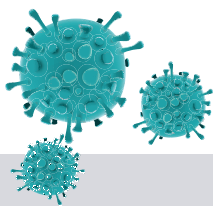
F – VIRUS ET SCHIZOPHRÉNIE

La schizophrénie est un trouble psychotique qui affecte la façon dont une personne pense, ressent et se comporte. Il s'agit d'un dysfonctionnement mental précoce qui apparaît généralement entre 16 et 25 ans en moyenne, malgré quelques rares cas d'apparition dans l'enfance. La schizophrénie est un trouble hétérogène dont l'expression clinique est très variée et dont les causes le sont probablement aussi.

Plusieurs études épidémiologiques ont décrit un lien chez un sous-type de patients schizophrènes entre les infections maternelles et le risque de schizophrénie dans la descendance. Plusieurs agents pathogènes sont soupçonnés exercer des effets délétères potentiels à la suite d'une infection pendant la grossesse, notamment l'*Herpes simplex* et le virus de la grippe. Malgré des taux d'infection globalement similaires, les mères de patients schizophrènes ont rapporté davantage d'infections au cours du deuxième trimestre, en particulier au cours du cinquième mois de gestation. La grippe et les infections respiratoires sont les plus fréquentes, représentant jusqu'à 70% des infections du deuxième trimestre. D'autres études sur l'épidémie de grippe de type A2 de 1957 ont rapporté une certaine association entre l'exposition aux épidémies pendant le deuxième trimestre de la vie fœtale et la schizophrénie. Cependant, il faut à nouveau souligner l'importance de la vulnérabilité: ainsi, la relation entre les infections et la psychose reste probablement limitée à un sous-ensemble d'individus sensibles.



Quelques épisodes de psychose aiguë (de type schizophrénique) associés à la Covid19 ont été rapportés chez quelques patients. Cependant, là encore, il est trop tôt pour évaluer les effets psychiatriques tardifs. Puisqu'il a été démontré qu'ils peuvent survenir quelques années, voire des décennies, après une infection primaire, un suivi détaillé de la population, y compris des enfants nés de mères infectées, sera important pour les générations futures.



L'infection par le SARS-CoV2 est associée à une forte inflammation, liée à la libération et à la circulation de nombreux signaux de détresse. La fatigue importante observée chez certaines personnes atteintes de Covid19, en particulier chez les victimes de Covid long, n'est pas sans rappeler la fatigue observée dans le SFC. Même si le mécanisme exact qui sous-tend la fatigue dans la Covid19 n'est pas encore connu, l'inflammation est le principal suspect, et en particulier l'inflammation qui cible les cellules du cerveau. L'inflammation dans le cerveau peut persister pendant des mois après une agression, même lorsque l'élément déclencheur a disparu, ce qui suggère un mécanisme d'auto-alimentation. Cela pourrait être une explication de la fatigue débilante associée au Covid long, mais les mécanismes exacts restent inconnus pour le moment.



G - VIRUS ET FATIGUE CHRONIQUE

Une fatigue sévère et invalidante est une caractéristique de ce que l'on appelle le "syndrome de fatigue chronique" (SFC), une affection qui est souvent précipitée à la suite d'une infection, notamment virale. Ce syndrome se caractérise notamment par une perturbation des rythmes circadiens (jour et nuit): alors qu'il existe une léthargie marquée pendant la journée, le sommeil est très irrégulier la nuit. De plus, les personnes atteintes souffrent d'un manque d'énergie global et important.

Il a été suggéré que l'inflammation sous-tend la fatigue chronique: on sait que certaines cytokines (les signaux de détresse) agissent sur les neurones du sommeil et modulent les gènes (la région du manuel génétique) qui contrôlent les rythmes jour & nuit. De nombreuses observations convergentes suggèrent un lien entre infection, inflammation et fatigue.



En résumé, la Covid19 entraîne des déficits neurologiques chez un pourcentage significatif de patients. De plus, il existe des liens entre certaines infections virales et des maladies neurodégénératives ou psychiatriques courantes. On peut donc craindre que certains patients vulnérables atteints de Covid19 ne courent un risque plus élevé de développer ultérieurement des maladies cérébrales. Quels traits communs pourraient caractériser les effets du SARS-CoV2 et d'autres virus sur la fonction cérébrale ?

A - LES SIGNAUX DE DÉTRESSE NAVIGUENT DANS LE SANG

Les infections virales (à n'importe quel endroit du corps) sont associées à une inflammation locale, qui peut se propager dans la circulation sanguine. Ce phénomène est particulièrement important dans le cas de la Covid19 : le SARS-CoV2 induit la libération de signaux de détresse, un effet qui est particulièrement exagéré chez certains patients vulnérables (la "tempête de cytokines"). Il est important de noter que les signaux de détresse qui sont libérés **en dehors** du cerveau lors d'une infection de la périphérie (les poumons, par exemple) sont capables d'informer le cerveau de la situation. Ils peuvent propager l'alarme dans le cerveau même si le virus qui a déclenché les signaux de détresse ne pénètre pas dans le cerveau.



Outre les cellules immunitaires classiques qui ont un accès restreint au système nerveux²⁴, il existe un type de cellules immunitaires spécifiques au cerveau, les microglies, qui sont chargées de la surveillance immunitaire. Ces cellules émettent des signaux de détresse en réponse à un envahisseur local (virus, par exemple), mais aussi lorsqu'elles détectent une alarme. Les signaux de détresse envoyés par la microglie peuvent durer des mois même lorsque la raison primaire qui les a provoqués a disparu... Ainsi, comme lors d'une guerre, l'inflammation est analogue aux armes utilisées pour tuer l'ennemi, elle peut provoquer des dommages collatéraux... Cette possibilité est un mécanisme plausible qui explique probablement –même sans entrée du SARS-CoV2 dans le cerveau- au moins certains des effets neurologiques et psychiatriques qui ont déjà été observés lors de la Covid19. Par exemple, la libération de certains signaux de détresse chez les patients gravement malades prédit une détérioration de l'hippocampe, une région impliquée dans la mémoire, alors qu'elle est associée à un déclin des capacités cognitives. Cet effet pourrait malheureusement résulter du double rôle joué par les cytokines.

En effet, il existe un phénomène très important au cours du développement du cerveau. Appelé "élagage synaptique", ce processus – qui se déroule notamment entre l'enfance et l'adolescence – consiste en l'affinement et l'élimination de certaines synapses. Comme la sculpture, l'élagage synaptique permet d'affiner une pièce finale en enlevant progressivement du matériel (les synapses), contribuant ainsi à la maturité du réseau cérébral²⁵. Ainsi, et c'est important, le développement est une phase où l'élimination ("élagage") de certains contacts synaptiques est aussi importante que la création de nouveaux contacts. La capacité des microglies à ingérer des particules joue un rôle très important dans ce processus: les microglies sont capables d'élaguer les synapses au sein des circuits neuronaux. Même après la maturation des circuits, l'élagage synaptique continue de maintenir la plasticité du cerveau à l'âge adulte – notamment en ce qui concerne l'apprentissage et la mémoire, qui sont associés à une plasticité des synapses dépendant de la microglie. Et, fait intéressant, les cytokines à faible niveau font partie des "outils moléculaires" utilisés par les microglies pour moduler le neurodéveloppement. On peut facilement soupçonner le rôle délétère potentiel d'une augmentation chronique de ces mêmes signaux de détresse plus tard dans la vie... D'outils utiles pendant la période de développement du cerveau, les signaux de détresse pourraient se transformer en acteurs cérébraux dangereux du dysfonctionnement des réseaux cérébraux plus tard dans la vie, engendrant les problèmes cognitifs et de mémoire caractéristiques du brouillard cérébral ou même certains des symptômes psychotiques observés dans le Covid19... Par conséquent, une tempête de cytokines pourrait potentiellement favoriser le développement de la fatigue chronique chez les patients vulnérables à la Covid19.

(24)
Sauf dans la SEP
où elles envahissent
le cerveau, provoquant
des symptômes.

(25)
Pour plus d'informations
sur l'élagage synaptique,
voir le fascicule
"L'Axe intestin cerveau:
les pistes actuelles",
téléchargeable sur
www.neurex.org.



Figure 13

Une inflammation chronique de bas niveau est-elle coupable des dommages neuronaux observés dans les maladies neurodégénératives ? Alors qu'une légère oxydation peut ne pas créer de dysfonctionnement significatif, la rouille accumulée après des années ou des décennies d'inflammation peut s'avérer dévastatrice pour les fonctions cérébrales...

////////////////////////////////////
**B – POURQUOI TANT D'ANNÉES AVANT
L'APPARITION DES PREMIERS SYMPTÔMES
DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES ?**

Les virus peuvent induire une inflammation aiguë et/ou chronique. Cependant, dans de nombreux cas, la présence virale dans le système nerveux est associée à une surveillance immunitaire modérée, souvent silencieuse en termes de symptômes. Le compromis stratégique qui consiste à diminuer la réponse immunitaire dans le cerveau afin de protéger les neurones pourrait malheureusement être une arme à double tranchant. Cela pourrait avoir conféré un avantage évolutif à de nombreux virus qui utilisent cet environnement protégé pour établir des infections **latentes** dans le cerveau, mettant en œuvre des réactivations occasionnelles. Cela est vrai pour certains virus à ARN et à ADN.

Comme cette latence est relativement silencieuse en termes de symptômes, la dormance d'un virus peut être considérée à tort comme inoffensive. Cependant, la surveillance immunitaire génère une inflammation de faible intensité, déclenchée afin de maintenir une certaine pression sur les agents infectieux. Ainsi, un point commun entre différents agents pathogènes et maladies neurodégénératives tardives du cerveau pourrait être une inflammation chronique de bas niveau. Les effets des signaux de bas niveau dans le cerveau pourraient devenir observables plusieurs années après l'infection. Un peu comme une légère oxydation semble inoffensive, alors que la rouille accumulée sur une longue période s'avère très destructrice (Figure 13)...

Ainsi, d'une certaine manière, certaines des maladies neurologiques et psychiatriques courantes pourraient être le prix à payer pour une surveillance immunitaire sans fin des virus. En effet, on pense que les maladies du cerveau telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer ou la schizophrénie commencent des années, voire des décennies avant l'apparition de symptômes visibles, et sont associées à l'inflammation.



SARS CoV2, UNE BOMBE À RETARDEMENT POUR LES MALADIES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES ?

Un examen attentif des maladies cérébrales courantes affectant des fonctions cérébrales importantes telles que la mémoire, la cognition ou la motricité suggère donc que des virus considérés comme inoffensifs pourraient potentiellement être impliqués dans des événements délétères des années après l'infection initiale.

Même si seule la rétrospective révélera les effets tardifs potentiels du virus, plusieurs caractéristiques de la Covid19 placent le SARS-CoV2 en position de rejoindre cette liste croissante de virus suspectés de jouer un rôle potentiel dans certaines maladies cérébrales courantes. Ces caractéristiques comprennent le fait que (i) le SARS-CoV2 a été observé provoquer des problèmes (de mémoire, de motricité, etc.), ce qui démontre qu'il peut influencer la fonction cérébrale chez certains individus (ii) le SARS-CoV2 est capable de pénétrer dans le cerveau, du moins chez certains patients (iii) et certains présentent des séquelles durables, même des mois après l'infection, ce qui soulève la question d'un effet délétère continu dans le cerveau.

Plusieurs questions importantes demeurent concernant la pandémie de Covid19: quel est le pourcentage de patients chez lesquels le SARS-CoV2 pourrait pénétrer dans le cerveau? Quelles régions du cerveau pourrait-il atteindre? Quels effets directs pourrait-il exercer (par exemple, tuer directement les neurones)? Quels effets indirects (réponse immunitaire)? Le SARS-CoV2 est-il entièrement éliminé après l'infection ou peut-il persister à l'état dormant? Est-il sous surveillance immunitaire dans le cerveau et si oui, cette "lutte silencieuse" sera-t-elle potentiellement délétère pour le cerveau? Qu'en est-il des patients infectés mais asymptomatiques? Le virus est-il capable de se réveiller dans des conditions spécifiques (comme l'immunosuppression) et si oui, quelles en seront les conséquences? Comment les antécédents génétiques et environnementaux des personnes infectées influencent-ils ces effets? L'effet de longue durée s'inversera-t-il après un certain temps ou pourrait-il prédisposer les gens à des maladies cérébrales tardives? Il est important de noter que l'issue des infections n'est pas la même chez tout le monde: elle dépend du bagage génétique, de facteurs environnementaux (le stress, en particulier) mais aussi de nombreux autres facteurs de risque. Il sera donc important d'évaluer la susceptibilité et de souligner qu'une infection passée de Covid19 ne prédit évidemment pas l'émergence de futures maladies cérébrales. Cependant, même si les effets à long terme de l'infection par le SARS-CoV2 sont pour l'instant hautement spéculatifs, plusieurs indices constituent un avertissement significatif pour la communauté clinique et scientifique afin d'évaluer (1) les effets à moyen et à long terme de la Covid19 et (2) les liens entre les virus et le fonctionnement du système nerveux en général.

Toutes ces questions fascinantes appellent une recherche interdisciplinaire, où les neurosciences et la virologie gagneront sans doute à multiplier les interactions pour déchiffrer les mécanismes physiopathologiques des maladies neurologiques et psychiatriques. En outre, cela soulève l'importance d'évaluer les effets tardifs des virus -même apparemment inoffensifs-.



ANNEXE 1

JUNE ALMEIRA, PIONNIÈRE DE LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE, IDENTIFIE LE PREMIER CORONAVIRUS

Le premier coronavirus connu chez l'homme a été isolé en 1961 à partir d'un écouvillon nasal prélevé sur un écolier souffrant d'un rhume ordinaire. Ce n'est toutefois pas avant 1965 que l'agent pathogène présent dans cet échantillon, appelé B814, a été identifié comme étant un nouveau type de virus. C'est un an plus tard que June Almeida, une scientifique écossaise, améliorant les techniques de microscopie électronique, a pu observer des particules virales dans le spécimen B814. Et les magnifiques images qu'elle a observées ont révélé que le virus était entouré d'une sorte de halo, comme une couronne solaire. Les coronavirus étaient nés et furent nommés comme tels en 1968. Le virus B814 n'a cependant pas pu être propagé en laboratoire et a été épuisé au cours des expériences menées en 1968. Il a donc été exclu des classifications ultérieures. La mort de June Almeida, survenue en 2007, fut peu relayée, malgré un héritage scientifique considérable dans le domaine de la microscopie électronique.



ANNEXE 2

POURQUOI LA DÉFINITION DES MALADIES FLUCTUE, POSANT PARFOIS UN RISQUE DE DIAGNOSTICS ERRONÉS...

Une maladie se définit sur 3 niveaux hiérarchiques : d'abord, par sa cause primaire, par exemple, l'infection par un virus (spécifique et identifié). Ensuite, par les conséquences pathologiques résultant de cette cause, par exemple, des lésions anatomiques dans un organe (comme la dégénérescence de certains neurones). Enfin, par son troisième niveau, c'est-à-dire les signes et symptômes du patient atteint (comme la fièvre et la douleur). Le problème de la plupart des maladies neurodégénératives et psychiatriques est que leur cause primaire reste non identifiée. Ainsi, les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson se caractérisent – comme leur nom l'indique – par la dégénérescence de certains neurones, mais on ne sait pas ce qui provoque leur destruction. De plus, l'étendue et la nature des lésions ne peuvent être caractérisées avec précision qu'après autopsie. Le diagnostic de ces troubles cérébraux repose donc principalement – mais pas uniquement – sur les symptômes. Pour les troubles psychiatriques, le problème est encore plus complexe : dans un nombre important de cas, même les critères de second niveau (lésions cérébrales par exemple) sont souvent très difficiles à identifier.

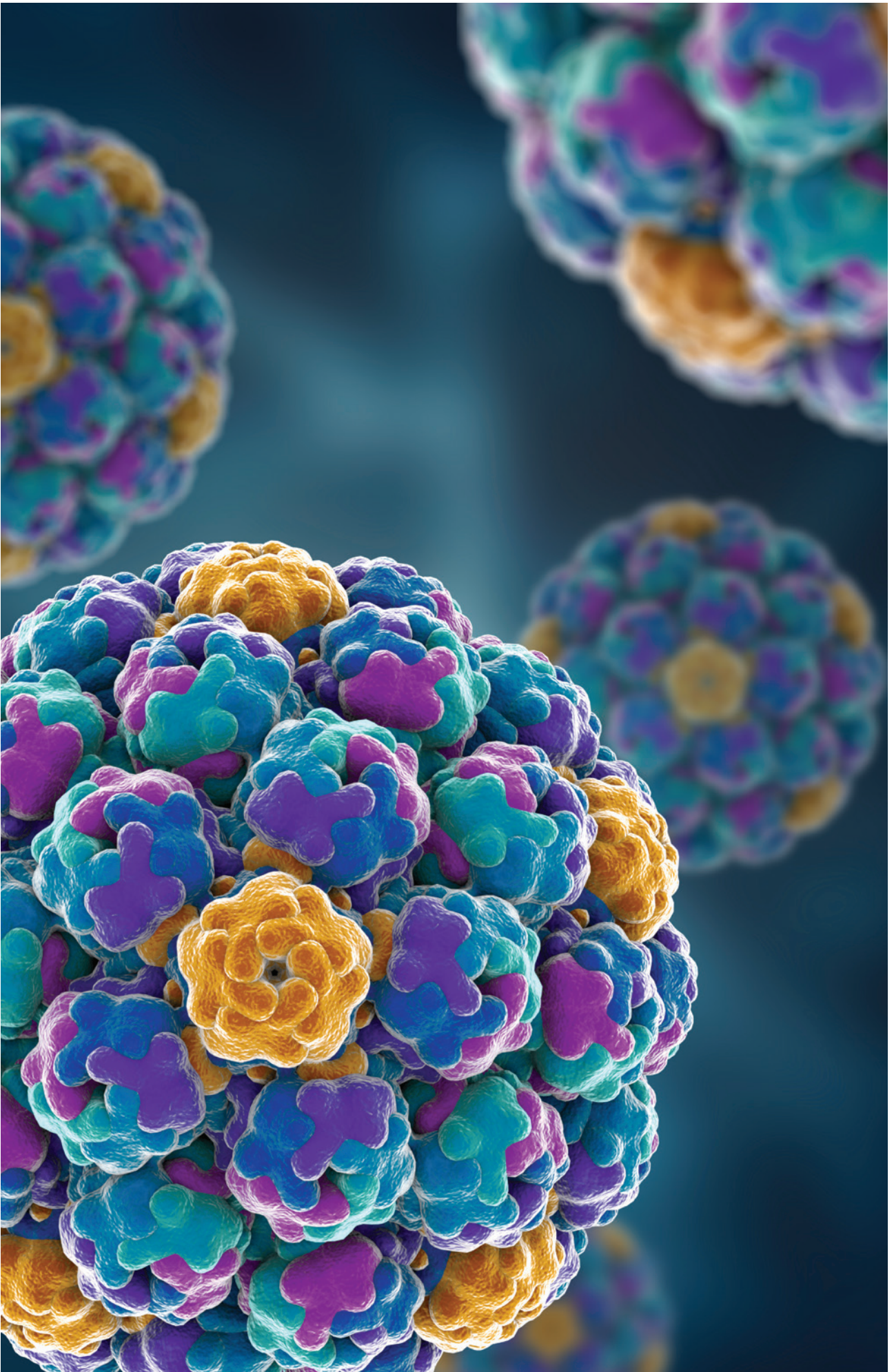
Il en résulte que les critères utilisés pour définir de nombreux troubles cérébraux ne sont pas sensibles ou spécifiques à 100 % : l'expérience clinique montre que la frontière entre les maladies n'est pas aussi nette car les symptômes peuvent se chevaucher. Les patients soupçonnés de souffrir d'un même trouble ne présentent pas toujours les mêmes lésions anatomiques. Ainsi, le fait de ne pas identifier la cause d'une maladie implique que des personnes seront diagnostiquées comme ayant une maladie alors qu'elles ne l'ont pas, ou que des individus asymptomatiques peuvent l'avoir. Deux causes distinctes peuvent également conduire à des symptômes identiques. L'identification de la cause primaire (et pas seulement des lésions secondaires) est donc primordiale. Cela reste un défi pour des troubles tels que maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose en plaques ou schizophrénie dont le caractère homogène est peu probable, même au sein d'une seule de ces maladies.

BIBLIOGRAPHIE

////////////////////////////////////

Les quelques articles cités ci-dessous ne constituent pas une liste exhaustive des ouvrages utilisés pour la rédaction de ce fascicule. Ils donnent quelques références d'articles dont une partie du travail de recherche a été présentée dans ce fascicule. Lesdits travaux scientifiques sont publiés en anglais.

- Baig, A. M., et al. (2020). "Evidence of the Covid19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms." *ACS Chem Neurosci* 11(7): 995-998.
- Beatman, E. L., et al. (2015). "Alpha-Synuclein Expression Restricts RNA Viral Infections in the Brain." *J Virol* 90(6): 2767-2782.
- Bechter, K. (2013). "Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 42: 71-91.
- Bechter, K. (2013). "Virus infection as a cause of inflammation in psychiatric disorders." *Mod Trends Pharmacopsychiatri* 28: 49-60.
- Beyrouiti, R., et al. (2020). "Characteristics of ischaemic stroke associated with Covid19." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Chandra, P. S., et al. (2020). "Covid19 related Psychosis as an interface of fears, socio-cultural issues and vulnerability-case report of two women from India." *Psychiatry Res* 290: 113136.
- De Chiara, G., et al. (2012). "Infectious agents and neurodegeneration." *Mol Neurobiol* 46(3): 614-638.
- Desforges, M., et al. (2019). "Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?" *Viruses* 12(1).
- Devanand, D. P., et al. (2020). "Antiviral therapy: Valacyclovir Treatment of Alzheimer's Disease (VALAD) Trial: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment trial." *BMJ Open* 10(2): e032112.
- Du Pasquier, R., et al. (2009). "Encéphalites virales." *Rev Med Suisse* 5: 968-973
- Eimer, W. A., et al. (2018). "Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection." *Neuron* 99(1): 56-63.e53.
- Endres, D., et al. (2019). "Psychiatric Presentation of Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Front Neurol* 10: 1086.
- Finsterer, J. and C. Stollberger (2020). "Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients." *J Med Virol* n/a(n/a).
- Foucher, J. R. and V. Bennouna Greene (2010). "La CIM et le DSM ou l'impossible validation: pourquoi le ver est dans le fruit." *Annales médico-psychologiques*.
- Helms, J., et al. (2020). "Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection." *New England Journal of Medicine* 382(23): 2268-2270.
- Hoffman, L. A. and J. A. Vilenky (2017). "Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic." *Brain* 140(8): 2246-2251.
- Huang, C., et al. (2020). "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *Lancet* 395(10223): 497-506.
- Itzhaki, R. F. (2014). "Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: increasing evidence for a major role of the virus." *Front Aging Neurosci* 6: 202.
- Li, Y. C., et al. (2020). "The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of Covid19 patients." *J Med Virol* 92(6): 552-555.
- Mehta, P., et al. (2020). "Covid19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression." *The Lancet* 395(10229): 1033-1034.
- Moriguchi, T., et al. (2020). "A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2." *Int J Infect Dis* 94: 55-58.
- Özdağ Acarli, A. N., et al. (2020). "Coronavirus Disease 2019 (Covid19) From the Point of View of Neurologists: Observation of Neurological Findings and Symptoms During the Combat Against a Pandemic." *Noro Psikiyatr Ars* 57(2): 154-159.
- Paterson, R. W., et al. (2020). "The emerging spectrum of Covid19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings." *Brain*.
- Picchioni, D., et al. (2007). "A Case-Control Study of the Environmental Risk Factors for Narcolepsy." *Neuroepidemiology* 29(3-4): 185-192.
- Poyiadji, N., et al. (2020). "Covid19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features." *Radiology* 0(0): 201187.
- Serrano-Castro, P. J., et al. (2020). "Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic?" *Neurologia*.
- Stöber, G., et al. (1992). "The role of maternal infectious diseases during pregnancy in the etiology of schizophrenia in offspring."
- Stys, P. K. and S. Tsutsui (2019). "Recent advances in understanding multiple sclerosis." *F1000Res* 8.
- Taquet, M., et al. (2021). "6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records." *The Lancet Psychiatry* 8(5): 416-427.
- Tesoriero, C., et al. (2016). "H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep-wake regulatory neurons in mice." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(3): E368-E377.
- Toscano, G., et al. (2020). "Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2." *N Engl J Med* 382(26): 2574-2576.
- Tzeng, N.-S., et al. (2018). "Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections—a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan." *Neurotherapeutics* 15(2): 417-429.
- Vinkers, C. H., et al. (2020). "Stress resilience during the coronavirus pandemic." *Eur Neuropsychopharmacol. Eur Neuropsychopharmacol* 35: 12-16.
- Wright, P., et al. (1995). "Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia." *Am J Psychiatry* 152(12): 1714-1720.



neurex
neuroscience upper-rhine-network



BROCHURE NEUREX

« NEUROSCIENCES & GRAND PUBLIC » N°3

COVID19,

VIRUS ET MALADIES DU CERVEAU

AUTEUR

DR PASCALE PIGUET

NEUREX

DÉPARTEMENT DE BIOMÉDECINE
BIRMANNSGASSE 8
UNIVERSITÉ DE BÂLE
CH-4055 BÂLE - SUISSE
Pascale.piguet@unibas.ch

PUBLIÉ PAR NEUREX

PARC D'INNOVATION
BLD GONTHIER D'ANDERNACH
F-67400 ILLKIRCH - FRANCE

DIRECTEUR DE PUBLICATION

DR PAUL PÉVET

RÉVISION DES VERSIONS

ALLEMANDE ET ANGLAISE
ÉDITION DE LA VERSION ALLEMANDE

PROF DR JOSEF BISCHOFBERGER

UNIVERSITÉ DE BÂLE - SUISSE

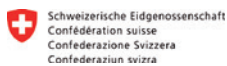
REMERCIEMENTS

Nous remercions nos partenaires: Program Interreg V Upper Rhine «Transcending borders with every project», Institut du médicament/FRC, BioValley France, CNRS, Université de Strasbourg, Région Grand Est, Département du Bas-Rhin, Département du Haut-Rhin, Eurométropole Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Bernstein Center Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg, Neurozentrum Freiburg, Universität Freiburg, Universität Basel, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Kanton Aargau, Kanton Basel-Landschaft, Confédération suisse.

L'auteur remercie l'équipe Neurex pour son soutien dans la préparation de ce document

Conception graphique: Martine Landat

Crédits photos: Adobe Stock / iStock / Jiri Rezac



Interneuron



A Neurex initiative

NEUROSCIENCES
& GRAND PUBLIC

WWW.NEUREX.ORG

STRASBOURG

FREIBURG

BASEL

