

# Comment le Covid affecte le cerveau

## Une étude britannique évalue l'impact des formes légères du virus sur le volume de matière grise et les performances cognitives

**L**e Covid-19, une pathologie cérébrale? La question peut paraître incongrue. En deux ans, le virus SARS-CoV-2, qui a touché 452 millions de personnes et déjà fait officiellement 6 millions de morts, a clairement affiché la couleur: c'est par le nez et par la gorge qu'il nous infecte; par les poumons qu'il nous tue. En deux mots, une maladie respiratoire. Pourtant, plus le temps passe, plus les médecins et les chercheurs découvrent que le pathogène touche d'autres organes. Des atteintes des reins, du système digestif ou encore du cœur ont été mises en évidence. Mais c'est désormais et surtout les conséquences du Covid-19 sur le cerveau qui sont au centre de l'attention de plusieurs équipes à travers le monde.

En janvier, Serena Spudich et Avindra Nath, respectivement chercheurs à l'université Yale et aux Instituts américains de la santé, ont souligné, dans la revue *Science*, la «myriade de complications neurologiques manifestées au cours des phases sévères de la maladie». Accident vasculaire cérébral, délire, inflammation cérébrale, encéphalopathie ou encore confusion et désordres neuromusculaires... La liste des pathologies observées qu'ils dressent est impressionnante. D'autant, insistent-ils, que «beaucoup des personnes qui subissent ces symptômes neurologiques ont moins de 50 ans et semblaient en bonne santé avant leur infection».

Mais ces formes sévères ne sont pas seules en cause. Les deux chercheurs rappellent ainsi les différents symptômes neurologiques et psychiatriques associés à ce que l'on nomme le «Covid long». Difficultés de mémoire, de concentration, maux de tête, fatigue, altération du toucher «et, dans le pire des cas, délire et paranoïa». «L'hétérogénéité de ces symptômes et la difficulté de

distinguer ce qui relève directement du SARS-CoV-2 ou d'une pathologie préexistante aggravée par le virus pose un énorme défi de compréhension des mécanismes en jeu», écrivent-ils.

Ils invitent également à se pencher sur les risques de voir le virus accélérer ou même déclencher des pathologies neurodégénératives telles Alzheimer et Parkinson chez les personnes âgées. Enfin, ils jugent nécessaire de suivre les conséquences à long terme des syndromes inflammatoires multiples pédiatriques (PIMS) observés chez certains enfants. «La portée complète des complications neurologiques à long terme de la maladie n'a pas encore été réalisée», concluent-ils.

### Diminution de la matière grise

Covid sévère, «Covid long», PIMS... Si les atteintes cérébrales touchent plusieurs catégories de personnes contaminées, du moins celles-ci semblaient-elles rester jusqu'ici minoritaires, constituées des cas les plus graves. Par ailleurs, les constats réalisés après coup n'offraient pas l'assurance qu'il s'agissait là de conséquences directes de l'infection. Peut-être le ver était-il déjà dans le fruit. Une étude britannique, publiée mardi 7 mars dans la revue *Nature*, lève ces deux réserves et noircit donc encore un peu le tableau.

Réalisée par l'université d'Oxford, elle a suivi 785 personnes parmi les quelque 500 000 appartenant à la base de données UK Biobank. Toutes avaient subi un scanner cérébral et des examens cognitifs avant le début de la pandémie. Agées de 51 à 81 ans, 401 d'entre elles ont été contaminées par le SARS-CoV-2, avant de subir un second scanner, entre mars 2020 et avril 2021, en moyenne quatre mois et demi après leur infection. Parmi elles, seules 4 % ont été hospitalisées. Un échantillon témoin de

384 personnes non infectées, similaire en âge, sexe et facteurs de risque, a subi les mêmes examens.

Cette étude dite longitudinale, capable de comparer la situation avant et après l'infection, portant, qui plus est, sur une grande majorité de Covid légers, éclaire la face jusqu'ici cachée du paysage. Et elle en dégage une image assez nette. Le groupe des personnes contaminées présente une réduction plus importante du volume de matière grise, là où sont abrités les amas de corps cellulaires des neurones. Ce même groupe présente également une dégradation plus marquée des tissus cérébraux.

Les scientifiques ont mesuré le phénomène. «Cela dépend des régions, mais, en moyenne, la quantité de tissu perdu ou endommagé est de 0,2 % à 2 % plus importante chez les personnes contaminées»,

indique Gwenaëlle Douaud, la première signataire de l'article.

Pour mesurer la portée de ces chiffres, il faut savoir que passé 55 ans, chacun d'entre nous perd 0,2 % à 0,3 % de tissu cérébral chaque année. «Cela veut dire que l'infection a fait perdre en moins de six mois ce que l'on perd habituellement en près de dix ans, commente le neuroscientifique Pierre-Marie Lledo, directeur de recherche au CNRS et chef de l'unité perception et mémoire à l'Institut Pasteur, qui n'a pas participé à l'étude. Je ne m'attendais pas à un chiffre si important.»

Les tests cognitifs ont confirmé les résultats de l'imagerie. Les personnes infectées ont montré un déclin plus important de leurs capacités à réaliser des tâches complexes. «L'effet apparaît plus marqué chez les personnes

plus âgées», précise Gwenaëlle Douaud. «C'est un peu comme si cette infection entraînait un vieillissement accéléré», résume Pierre-Marie Lledo.

Face à de tels résultats, deux questions se posent: d'une part, la cause, ou plus exactement la façon dont le virus s'attaque au cerveau. D'autre part, la conséquence à plus long terme, l'éventuelle réversibilité du phénomène. L'imagerie réalisée dans cette étude répond partiellement à la première interrogation. Les régions les plus endommagées chez les participants infectés sont celles connectées au cortex olfactif primaire. Or le Covid, on le sait, crée des perturbations importantes de l'odorat.

L'étude ne disposait pas des données sur une éventuelle anosmie des individus suivis et n'a donc pas pu comparer celle-ci aux

«C'est un peu comme si cette infection entraînait un vieillissement accéléré»

PIERRE-MARIE LLEDO  
neuroscientifique

atteintes cérébrales. Mais les mécanismes de la perte d'odorat dans le Covid-19 avaient déjà été établis à l'été 2021 par l'équipe de Pierre-Marie Lledo. Dans un article publié dans *Science Translational Medicine*, elle avait montré chez des patients anosmiques comment le virus infectait les neurones sensoriels et provoquait une inflammation persistante des tissus et du système nerveux olfactif.

### Portée dans le temps inconnue

Si la porte d'entrée semble établie, reste à savoir ce qui la franchit. «Il y a deux hypothèses, insiste Pierre-Marie Lledo. Soit c'est l'absence d'odorat qui entraîne une atteinte cérébrale, soit c'est le virus qui entre dans le cerveau.» La première semble assez naturelle. Le chercheur français la compare au «bras plâtré qui perd sa masse musculaire».

A l'inverse, les diverses analyses du liquide céphalorachidien chez des patients présentant des troubles neuropsychiatriques n'ont pas décelé d'ADN viral. Les autopsies conduites sur des victimes du Covid-19 pas davantage, les quelques exceptions se limitant à la région de l'odorat. En revanche, des examens de tissus cérébraux de patients vivants ont mis en évidence «des neuro-inflammations et des réponses immunitaires inappropriées», indique l'article publié en janvier par *Science*.

Autant de conséquences dont on ignore pour le moment la portée dans le temps. Si l'on imagine une poursuite de la dégradation au-delà des quatre mois et demi observés dans l'étude britannique, on est facilement pris de frissons. «Mais il faut éviter la psychose, insiste Pierre-Marie Lledo. Ces régions sont extrêmement plastiques. Elles s'épaississent chez les parfumeurs et les atteintes à l'odorat sont souvent réversibles.»

«Si la cause des atteintes cérébrales est la perte d'odorat, on peut espérer leur régression avec le retour de l'odorat, renchérit Gwenaëlle Douaud. Si c'est le virus ou la réaction immunitaire, les effets délétères devraient également diminuer à mesure que l'on s'éloigne de l'infection.» Le suivi de ces 785 volontaires devrait le confirmer. ■

NATHANIEL HERZBERG

# L'exposition à un air pollué altère les fonctions mentales

## Les émissions nocives issues du trafic routier seraient associées à des problèmes de mémoire, d'expression orale ou de prise de décision

**A**lzheimer, démence, difficulté d'élocution... Une étude publiée dans *The Lancet Planetary Health*, jeudi 10 mars, associe la pollution de l'air à la diminution des performances cognitives: plus une personne est exposée à un air pollué, plus ses fonctions mentales seront affectées.

Pour en arriver à ce résultat, des chercheurs de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), de l'université de Rennes et de l'École des hautes études en santé publique ont analysé les données de plus de 61 000 Français âgés de plus de 45 ans. Ces participants font partie de la cohorte épidémiologique française Constances et ont été recrutés aléatoirement à partir des listes de l'Assurance-maladie. Les chercheurs ont établi un score de leurs performances cognitives à partir de tests mesurant la mémoire, la fluidité d'expression

orale (fluence verbale) et la capacité à prendre des décisions (fonctions exécutives).

Puis les chercheurs ont superposé ces résultats avec des cartes dites «d'exposition» qui estiment la concentration de polluants à l'adresse du domicile de chaque participant. Dans cette étude, trois polluants ont été pris en compte: les particules fines (PM<sub>2,5</sub>), le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et le carbone suie. «Nous nous sommes concentrés sur ces trois polluants car ils sont associés ou issus du trafic automobile, explique Bénédicte Jacquemin, chargée de recherche à l'Inserm et coauteure de l'étude. Les évidences scientifiques dans tous les domaines de la santé montrent que ces polluants sont probablement les plus nocifs pour la santé.»

Selon l'étude, non seulement l'exposition à de plus grandes concentrations de polluants serait associée significativement à

un plus bas niveau de performances cognitives mais chaque polluant agirait différemment sur ces performances. «Les capacités les plus impactées sont la fluence verbale et les fonctions exécutives, précise Bénédicte Jacquemin. Le dioxyde d'azote et les particules PM<sub>2,5</sub> agissent d'avantage sur la fluence verbale, tandis que le carbone suie a un plus grand impact sur les fonctions exécutives.»

### Facteur de risque «modifiable»

Pour les participants les plus exposés, les chercheurs ont constaté une différence allant de 1 % à près de 5 % du score des performances cognitives par rapport aux participants moins exposés. «Cinq pour cent à niveau individuel, cela n'a pas un impact fort, explique la chercheuse. Mais nos résultats sont très importants au niveau de la population parce que tout le monde, ou presque, est exposé à un niveau de pollution

atmosphérique plus élevé que ce qui est recommandé par l'OMS.»

Plus de 50 millions de personnes sont atteintes de démence dans le monde, et ce chiffre devrait tripler d'ici 2050, selon le rapport mondial Alzheimer 2019. En plus des facteurs de risque non modifiables, par exemple l'âge ou la génétique, il existe plusieurs facteurs appelés «modifiables» qui, s'ils étaient évités, pourraient prévenir ou retarder le déclin cognitif et les cas de démence.

Depuis quelques années, la pollution de l'air est ainsi reconnue comme un facteur de risque «modifiable» de la démence. Mais aucune étude ne s'était jusqu'alors intéressée simultanément à plusieurs types de polluants et à leurs potentiels effets respectifs sur les différents domaines de la cognition. «Cette étude est très importante, soutient Kyle Steenland, professeur d'épidémiologie à l'université Emory

aux Etats-Unis, qui n'a pas participé à l'étude, car elle est représentative de la population française. Il est nécessaire d'avoir plusieurs études sur ce sujet, sur des populations différentes, et de voir que nous obtenons à chaque fois les mêmes réponses est assez significatif.»

Les recherches ne sont pas terminées. «Cette étude est transversale: nous avons pris une photo de la situation à un moment donné, explique l'auteur de l'étude. On montre une association. Pour établir une causalité, il faut une étude longitudinale, avec un suivi sur le long terme, que nous prévoyons de faire par la suite.»

Ce que confirme Kyle Steenland: «Les auteurs ont fait du très bon travail en essayant d'éliminer tous les biais, tels que l'âge, le sexe, le niveau socio-économique et les autres maladies. Cependant il est nécessaire de poursuivre les recherches en suivant des personnes plusieurs années pour voir si une

exposition à la pollution entraîne un déclin des performances cognitives plus rapide.»

Dans la base de données de la cohorte Constances, aucune mention n'est faite, par exemple, de la durée depuis laquelle les participants vivent à leur domicile. «Ceci est une des limites de notre étude, confirme Bénédicte Jacquemin, nous n'avons pas l'historique complet de participants. Cependant, pour notre future étude longitudinale, nous avons des participants qui ont répondu à des questionnaires sur leur historique, que nous prendrons alors en compte ce biais-là.»

En 2020, des scientifiques estimaient, dans *The Lancet*, qu'en agissant sur la réglementation qui encadre les niveaux de pollution près de 40 % des cas de démences pourraient être évités qu'ils tiennent au mode de vie ou à l'environnement. ■

CLÉMENTINE THIBERGOT