

# La Lettre des Neurosciences



## La Lettre - Printemps / Été 2023

Vol. 64 No 1 (2023) | Publié le 13 juin 2023

### Sommaire

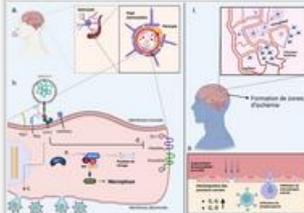
#### HISTOIRE DES NEUROSCIENCES



**Franz-Joseph Gall, un visionnaire passionné**  
Par Fausto Viader

[Voir l'article](#)

#### DOSSIER

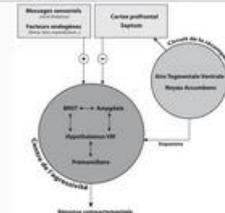


**Covid-19 et cerveau : que savons-nous 3 ans après le début de la pandémie ?**

Par Annabelle Réaux, Nathalie Mandairon et Yves Tillet

[Lire le dossier](#)

#### TRIBUNE LIBRE - QUESTION D'ACTUALITÉ

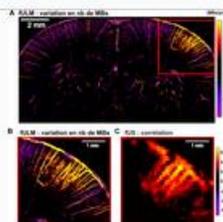


**Sexe et violences : comment le cerveau peut tout changer**

Par Daniele Tritsch, Jean Mariani

[Voir l'article](#)

#### NOUVEAUTÉS EN NEUROSCIENCES



**L'imagerie fonctionnelle ultrasonore à résolution microscopique**

Par Noémi Renaudin, Mickaël Tanter, Sophie Pezet

[Voir l'article](#)

## Edito

S'il est de coutume de laisser la plume au Directeur de publication afin d'introduire la nouvelle Lettre des Neurosciences via l'Edito, le Comité de Rédaction s'est exceptionnellement permis d'emprunter le clavier pour vous annoncer que son Directeur, Yves Tillet, est lauréat 2023 du Prix de diffusion des connaissances en neurosciences décerné par la Société des Neurosciences. Cette récompense est le juste fruit de la reconnaissance d'un engagement sans faille de la part d'Yves dans les diverses manifestations scientifiques organisées ou soutenues par la Société des Neurosciences, que ce soit notamment à travers les éditions annuelles de la Semaine du Cerveau ou justement dans son investissement au sein du Comité de rédaction de la Lettre qu'il dirige depuis 15 ans avec une main de velours dans un gant encore plus agréable et chaleureux. Le Comité de Rédaction profite donc de cette occasion pour féliciter et remercier chaleureusement Yves de ce travail accompli et qu'il va continuer le plus longtemps possible, nous l'espérons !



Par YVES TILLET ET JEREMY DANNA

### Le Comité de Rédaction

Dans le numéro 59 (automne 2020), environ 8 mois après le début « officiel » de la pandémie, nous avons publié un article sur l'impact du Covid-19 sur l'olfaction, le premier effet décrit du virus sur une fonction cérébrale, peu d'études étaient disponibles à cette époque sur l'effet du Covid-19 sur le cerveau. Face à la situation sanitaire dramatique, les moyens de recherches ont été décuplés et le nombre d'études a explosé. Une simple recherche sur *Pubmed* en ce début mai avec les deux mots clés *covid 19* et *brain* recense plus de 9 000 publications depuis 2020.

Avec cette masse de données, nous avons à présent les moyens de produire ce dossier promis en 2020. Sans prétendre être exhaustifs, nous avons essayé de faire le point sur l'avancée des connaissances sur différents aspects de l'effet du coronavirus sur le cerveau et nos comportements, en commençant par les modèles animaux. Ce dossier aborde différents aspects physiopathologiques tels l'origine de l'anosmie fréquemment observée dès le début de l'infection,

comment le virus peut passer la BHE et infecter le cerveau, les aspects neurologiques détectés en neuroimagerie, les atteintes décrites dans le covid long et les symptômes rapportés dans le syndrome post-covid. Vous verrez que le cerveau est bien aussi une cible de ce virus qui ne se cantonne pas au système respiratoire. Ensuite, au-delà de l'effet direct du virus sur le cerveau, plusieurs articles concernent l'impact de la crise sanitaire sur la santé mentale, avec les confinements et déconfinements successifs et les modifications soudaines des modes de vie. Ce dossier n'est qu'un point intermédiaire tant les connaissances évoluent rapidement dans ce domaine, nous vous conseillons de le lire sans attendre.

S'il est un domaine des neurosciences qui se développe très rapidement, c'est bien l'imagerie et dans la rubrique « Nouveautés en Neurosciences » nous avons demandé à l'équipe de Mickael Tanter de nous présenter les dernières avancées de l'imagerie ultrasonore avec le développement de l'imagerie fonctionnelle ultrasonore à

résolution microscopique. Nous avons relaté en 2012, dans la Lettre 42, les débuts de l'imagerie ultrasonore ultrarapide pour observer l'activité cérébrale. Après un peu plus de 10 ans, cette nouvelle méthode permet de suivre les variations de flux sanguins, à l'échelle microscopique, en réponse immédiate à une stimulation. Ces résultats constituent une étape vers une imagerie ultrasonore transcrânienne de très haute résolution chez l'animal éveillé et à terme chez l'homme, une méthode complémentaire aux analyses en IRMf.

Ces différents outils d'imagerie qui ne cessent d'évoluer depuis ces deux dernières décennies, sont utilisés dans notre quotidien pour identifier les structures cérébrales et leur rôle, elles permettent de voir le cerveau en action. C'est Franz-Josef Gall qui, à la fin du 18ème siècle, a exprimé l'idée visionnaire que les différentes facultés psychiques doivent avoir leur siège dans des parties différentes du cerveau. A cette époque, aucune méthode ne permettait de vérifier cette hypothèse et Gall s'est intéressé à la morphologie du crâne en cherchant un lien entre la forme du crâne et les capacités mentales des individus, c'est le début de la phrénologie. Mais les travaux de Gall ne se résument pas à cette théorie. Ils lui ont permis de jeter les bases des localisations cérébrales précises et d'émettre l'idée que l'activité cérébrale dépend de différentes zones cérébrales bien

précises. C'est cette histoire passionnante que nous vous invitons à découvrir sans délai dans l'Histoire des neurosciences sous la plume de Fausto Viader.

Dans la Tribune et question d'actualité, Jean Mariani et Danièle Tritsch abordent un sujet hélas très actuel, celui des violences sexuelles dont on ose parler depuis le mouvement « meToo ». Partant du constat que c'est notre cerveau qui commande nos comportements et qui nous fait tels que nous sommes, les auteurs posent la question de savoir si une des clés pour résoudre ces violences sexuelles pourrait passer par la maîtrise de nos comportements et donc le cerveau. Sommes-nous capables de maîtriser nos comportements et d'inhiber les plus violents ? Nous serions tentés de répondre oui mais force est de constater que ce n'est pas toujours le cas. Malgré tout, les études sur le fonctionnement cérébral et le rôle des hormones au cours du développement, permettront d'ouvrir des pistes pour comprendre ces comportements et d'y apporter des solutions. Quand les neurosciences éclairent l'actualité... A lire sans plus attendre.

Nous espérons que vous aurez plaisir à lire cette Lettre. Nous restons à l'écoute de vos commentaires en vous rappelant que cette Lettre est aussi la vôtre, n'hésitez pas à nous soumettre des articles.

## Franz-Joseph Gall, un visionnaire passionné

Fausto Viader

*Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, INSERM – Université de Caen Normandie*

La question du support anatomique des fonctions cérébrales est apparue tardivement dans l'histoire de la médecine. Dès le milieu du 18<sup>e</sup> siècle, le Suédois Emanuel Swedenborg (1) avait affirmé que le cortex était composé de zones distinctes assurant des fonctions spécifiques, mais ses travaux ont été méconnus jusqu'à la fin du 19<sup>e</sup> siècle, et c'est à Franz Joseph Gall que la postérité reconnaît aujourd'hui le mérite d'avoir élaboré la première théorie des localisations cérébrales.



### Biographie

Franz Joseph Gall vient au monde le 9 mars 1758 à Tiefenbronn, un village du Bade-Wurtemberg. Il est le sixième d'une fratrie de 13 enfants, dont trois meurent en bas-âge. Un oncle prêtre lui dispense jusqu'à l'âge de 14 ans les bases de son éducation. Il poursuit ensuite sa scolarité à Baden. A 19 ans, il entreprend des études de médecine à l'université de Strasbourg, qui accueille à cette époque de nombreux étudiants étrangers. Pendant cette période, il contracte le typhus, et reçoit les soins d'une infirmière, Maria Katharina Leisler, qui le rejoindra par la suite à Vienne et qu'il épousera en 1790.

En 1781, à l'âge de 23 ans, il quitte Strasbourg pour Vienne (2.p14) et obtient son diplôme en 1785. Il ouvre un cabinet, qui va être fréquenté par la meilleure société viennoise. Il publie en 1791 son premier ouvrage, intitulé « *Philosophisch-medizinische Untersuchungen über Natur und Kunst im kranken und gesunden Zustande des Menschen* » (« Recherches philosophiques et médicales sur la nature et l'art dans l'état de maladie et de santé de l'homme »). Dans cet ouvrage, il n'est question ni du crâne ni des bosses, mais Gall y exprime déjà l'idée que les différentes facultés psychiques doivent avoir leur siège dans des parties différentes du cerveau (2.p29).

Gall se lie avec Joseph de Retzer, un poète et écrivain viennois renommé, à qui il écrit le 1<sup>er</sup> octobre 1798 une lettre dans laquelle il expose sa théorie de l'interprétation de la forme des crânes en termes de capacités mentales, qui formera le corps de sa doctrine (3). Cette lettre contient aussi une phrase remarquable :

« *Dans les maladies et dans les lésions de certaines parties du cerveau, certaines qualités sont dérangées [...] ; elles retournent peu à peu à leur état naturel pendant la guérison.* »

Pourtant, Gall n'est pas certain que les causes de la maladie d'un sujet soient visibles à l'examen de son cerveau (4-II.p194) :

« *Les dérangements mécaniques et organiques sont subordonnés aux dérangements qui surviennent à la vie ; ils n'en sont que la suite ; et la vie d'une partie du corps, ou du corps tout entier, peut être éteinte, sans qu'il y ait de dérangement organique visible* »

Gall délaisse donc l'étude des corrélations anatomocliniques pour celle de la conformation du crâne des sujets sains, ou parfois « aliénés » (voir 5 pour une discussion sur ce sujet).

A partir de 1796, Gall donne, à son domicile viennois, des conférences publiques. C'est un orateur talentueux

et sa connaissance de l'anatomie du cerveau, dont il a radicalement renouvelé l'étude, lui assure une attention soutenue de l'auditoire. Il procède aussi pendant ses conférences à l'examen des crânes de certains participants, et en profite pour gagner leur adhésion. Ainsi, Philipp Franz Walther, un chirurgien ophtalmologiste réputé, déclare :

*« L'examen qu'il [Gall] a fait de mon crâne a été très flatteur pour moi et devrait aisément me convaincre de la justesse de ses observations » (2.p205).*

En 1800, un étudiant en médecine de 23 ans, Johann Gaspar Spurzheim, assiste à une de ses conférences et est impressionné par le talent et les idées de Gall. Il deviendra son assistant en 1804, et signera avec lui les deux premiers volumes de son ouvrage « Anatomie et physiologie du système nerveux en général et du cerveau en particulier », rédigé à partir de 1810. Les travaux et les conférences de Gall rencontrent une forte opposition de la part de l'église et de la couronne. L'empereur ne lui est pas hostile, mais il est influencé par ses conseillers, notamment Andreas von Stifft, un adversaire résolu de Gall, qui, ironie du sort, avait acquis la position de médecin de la couronne avec le soutien de Gall lui-même (2.p216-217). François II rédige le 24 décembre 1801 une note interdisant les conférences :

*« Le docteur Gall [...] donne à son domicile des conférences privées, et reçoit probablement de nombreux visiteurs, non seulement des hommes, mais des femmes et des jeunes filles. [...] cette théorie relève du matérialisme, et [...] contredit les premiers principes de la religion et de la moralité[...] ».* (2.p208)

Malgré une défense acharnée, l'interdiction prend effet dès le mois de février 1802.

En mars 1805, Gall et Spurzheim quittent Vienne pour une tournée à travers l'Europe, donnant à nouveau des conférences dans les plus grandes villes. Cette tournée est une suite de succès, qui ne font que renforcer la conviction des deux praticiens dans la véracité de leur théorie.

Ils se fixent à Paris à l'automne 1807. Gall ouvre à nouveau un cabinet médical, sans cesser de travailler à son projet d'élucidation des fonctions cérébrales mais l'accueil du milieu scientifique est hostile, à de rares exceptions près, dont le jeune Pierre Flourens, qui gardera par la suite une réelle estime pour l'homme dont il combattra finalement les idées (6). En 1808, Gall et Spurzheim proposent à L'Académie des Sciences un mémoire, contenant des données anatomiques issues de dissections qu'ils avaient effectuées. Une commission, dirigée par Cuvier, chargée de décider si

ce mémoire peut être présenté, ne se prononce pas dans un premier temps, mais l'empereur Napoléon 1<sup>er</sup>, rétif à l'idée que des travaux scientifiques de valeur puissent être présentés à Paris par un Allemand, intervient et le mémoire est rejeté par l'Académie. En réalité, les motifs du rejet apparaissent de nature idéologique. Gall cite le rapport de la commission (4.II.p26) :

*« Les fonctions du cerveau supposent l'influence mutuelle à jamais incompréhensible de la matière divisible et du moi indivisible, hiatus infranchissable dans le système de nos idées, et pierre éternelle d'achoppement de tous les philosophes ».*

En 1810 commence la publication du traité « Anatomie et Physiologie du Système Nerveux en général, et du Cerveau en particulier », comprenant 4 volumes et un atlas (7). Spurzheim, qui se séparera de Gall en 1813, est cosignataire des deux premiers volumes, Gall publiant seul les deux derniers en 1818 et 1819. L'atlas contient 100 gravures sur cuivre. De 1822 à 1825, Gall publiera seul six nouveaux volumes, d'un contenu pratiquement identique, intitulés « Sur les Fonctions du Cerveau et sur Celles de Chacune de ses Parties » (4).

En 1819, Gall acquiert la nationalité française. Devenu veuf en 1825 de son épouse restée à Vienne, il se remarie la même année avec Marie-Anne Barbe, de 36 ans sa cadette, avec qui il vivait depuis plus de 10 ans. Sa santé décline progressivement à partir de l'année suivante et il meurt le 22 août 1828 à l'âge de 71 ans.

## L'invention de l'organologie

La question du siège de l'âme (dont il ne met pas l'existence en doute) n'intéresse pas Gall, qui critique Descartes affirmant qu'il se situe dans la glande pinéale :

*« Il faut que Descartes eût des idées bien rétrécies de la structure du cerveau et des fonctions de l'âme, pour croire qu'elle avait son siège dans une partie si insignifiante ».* (7.I.p317).

Ce qui intéresse Gall, ce n'est pas l'âme, mais son « organe » :

*« [...] il ne faut point confondre l'expression organe de l'âme, avec celle siège de l'âme [...] »* (7.II.p214).

Gall s'affranchit délibérément de toute question métaphysique :

*« Nous n'avons aucune idée positive de ce qui n'est point matière ; par conséquent nous ne pouvons rien dire ni de l'âme, ni des forces qui lui sont propres, ni de son siège ni de l'action de l'âme sur le corps, ni de*

*l'action du corps sur l'âme. Je me renfermerai donc [...] dans la recherche des conditions matérielles sous lesquelles la manifestation des qualités et des facultés de l'âme devient possible, ou [...] je déterminerai quelle partie du corps il convient de considérer comme l'organe des qualités morales et des facultés intellectuelles. » (7.II.p217)*

Cet organe de l'âme, c'est le cerveau. Gall ne trouvant chez les philosophes aucune description qui lui paraisse correspondre aux véritables manifestations de l'esprit humain, il va s'atteler à définir ces « facultés » et ces « penchants », présents chez tous les individus, et dépendant de zones distinctes du cerveau.

Il paraît à Gall que toutes les facultés sont innées, car les individus démontrent dès leur plus jeune âge des dispositions qui ne feront que s'affirmer par la suite. Le fait qu'une « faculté » soit innée n'implique cependant pas qu'elle détermine à elle seule le destin de l'individu :

*« bien que les facultés et les penchants soient innés, les idées déterminées qui concernent les objets du monde extérieur [...] ne sont pas innées. » (7.II.p7)*

Si les « facultés » sont présentes chez tous les individus, elles sont inégalement développées, déterminant des caractères ou des capacités distinctes. Cette inégalité entre les individus a marqué Gall dès sa jeunesse, ne serait-ce qu'entre ses frères et sœurs, qui ayant tous reçu la même éducation, n'en étaient pas moins tous différents :

*« Chacun de ces individus avait quelque chose de particulier, un talent, un penchant, une faculté qui le distinguait des autres. » (4.I.p2)*

Mais la découverte qui va faire toute l'originalité de la démarche de Gall est que ces différences psychiques ou intellectuelles se traduisent par des différences physiques.

Dès l'école, Gall avait observé que ceux de ses camarades qui avaient une bonne mémoire avaient aussi des yeux saillants :

*« Les condisciples que j'avais le plus à redouter étaient ceux qui apprenaient par cœur avec une si grande facilité, que lorsqu'on faisait des examens ils m'enlevaient assez souvent la place que j'avais obtenue par mes compositions. [...] Je remarquai alors que tous avaient de grands yeux saillants [...]. » (7.I.pII)*

Il fait les mêmes observations des années plus tard, lorsqu'il étudie la médecine à l'université de Strasbourg, et en déduit la probabilité d'une corrélation :

*[...] « Je soupçonnai donc qu'il devait exister une connexion entre la mémoire et cette conformation des yeux ». (7.I.pIII)*

Dès lors, pourquoi ne pas appliquer ce raisonnement à toutes les « facultés » ?

*« si la mémoire se manifeste par un caractère extérieur, pourquoi les autres facultés n'auraient-elles pas aussi leur caractère visible au dehors? Et c'est là ce qui me donna la première impulsion pour toutes mes recherches, et ce qui fut l'occasion de toutes mes découvertes. » (4.V.p13)*

Les facultés, qui sont indépendantes les unes des autres, doivent dépendre de zones cérébrales déterminées, que Gall appelle des « organes », et dont l'organologie va être la science.

La relation entre le développement d'une faculté et le caractère extérieur distinctif du sujet repose sur l'influence du volume de l'« organe » correspondant sur la forme du crâne, qui va être déterminée au cours de la croissance de l'individu, pendant la période où l'os est encore malléable. (7.III.p15)

Ainsi naît la « crânioscopie », un terme que Gall n'aimait pas. Pour lui, l'examen des crânes était le moyen, non de percer à jour le psychisme d'un individu, mais de perfectionner la connaissance du cerveau humain. A cet égard, la phrénologie et l'usage qui en sera fait seront pour lui une véritable trahison.

Dans les quatre volumes et l'atlas de son premier traité (Anatomie du système nerveux en général et du cerveau en particulier) et les six volumes du second (Sur les fonctions du cerveau en général et de ses parties en particulier), Gall va s'attacher d'abord à décrire l'anatomie du système nerveux. Grâce aux nouvelles techniques de dissection qu'il a mises au point, il apporte des précisions sur le trajet des fibres de substance blanche dans l'encéphale, et affirme que ces fibres prennent naissance ou arrivent à la substance grise du cortex ou des ganglions (noyaux gris) profonds. Même les plus résolus de ses adversaires comme Flourens, reconnaissent sa compétence dans ce domaine :

*« Je n'oublierai jamais l'impression que j'éprouvai la première fois que je vis Gall disséquer un cerveau. Il me semblait que je n'avais pas encore vu cet organe. » (8.p180)*

*« On avait dit et redit qu'il faut suivre la direction des fibres ; mais avant Gall, qui les avait suivies ? » (8.p183)*

Parmi les figures de l'atlas qui complète les quatre volumes de l'Anatomie et de la physiologie du système

nerveux, les représentations de l'encéphale sont d'une grande précision et d'une parfaite exactitude.

La seconde partie du travail, va consister à faire l'inventaire de ces fonctions, non seulement chez l'homme mais aussi chez les animaux, et d'autre part à déterminer leur place dans le cerveau, grâce aux indices fournis par l'examen des crânes. Gall n'omet d'ailleurs

pas d'indiquer ces localisations sur les schémas anatomiques de l'atlas.

La méthode employée pour l'inventaire n'est pas décrite avec précision, et Gall ne dissimule pas la difficulté de la tâche :

*« Souvent je disais à mes amis: indiquez moi les forces fondamentales de l'âme, et je trouverai l'organe et le siège de chacune. J'ai trouvé, en effet, bien plus de difficultés à résoudre le premier problème que le second. » (7.III.p5)*

Les bases théoriques de sa stratégie sont incertaines :

*« D'abord, je m'en tiens uniquement aux idées et aux expressions reçues dans la vie commune. » (7.III.p56)*

*« Ce seront les divers instincts, les diverses aptitudes industrielles, les divers penchants, sentiment, talent de l'homme et des animaux qui seront l'objet de mes recherches et de mes méditations. » (4.I.p51)*

Ensuite, une fois la liste des « forces fondamentales » dressée, comment déterminer la place, dans le cerveau, des « organes » correspondants ? Gall ne croit pas à l'expérimentation animale, dont les techniques à cette époque étaient il est vrai rudimentaires et imprécises :

*« Comment détruire un organe quelconque sans léser aussi ceux qui l'avoisinent [...] » (7.III.p56)*

*L'outil de l'expérimentateur provoque « inflammation, étourdissement, paralysie, vertige, délire, manie, démence, convulsions ; comment avec ce dérangement des fonctions vitales du cerveau, les fonctions [...] d'une de ses parties pourraient-elles encore se manifester ? » (7.III.p57)*

Il prend donc le parti d'examiner des individus « intacts », et comme il est beaucoup plus facile de se procurer des crânes que des cerveaux, Gall va chercher à établir la coïncidence entre la forme du crâne et chacune des différentes « facultés ». Pour

Facultés communes à tous les êtres vivants, siégeant dans les parties postérieures et inférieures de l'encéphale	
I	De l'instinct de la propagation
II	Amour de la progéniture
III	Attachement, amitié
IV	Instinct de la défense de soi-même et de sa propriété, amour des rixes et des combats
Facultés communes à tous les vertébrés supérieurs, siégeant dans les parties antérieures et inférieures de l'encéphale	
V	Instinct carnassier, penchant au meurtre
VI	Ruse, finesse, savoir-faire
VII	Sentiment de la propriété. Instinct de faire des provisions. Convoitise. Penchant au vol.
VIII	Orgueil, hauteur, fierté, amour de l'autorité, élévation
IX	Vanité, ambition, amour de la gloire
X	Circonspection, prévoyance
XI	Mémoire des choses, mémoire des faits, sens des choses, éducatibilité, perfectibilité
XII	Sens des localités, sens des rapports dans l'espace
XIII	Mémoire des personnes, sens des personnes
XIV	Sens des mots, sens des noms, mémoire des mots, mémoire verbale
XV	Sens du langage de parole ; talent de la philologie
XVI	Sens des rapports des couleurs ; talent de la peinture
XVII	Sens des rapports des tons, talent de la musique
XVIII	Sens du rapport des nombres
XIX	Sens de mécanique, sens de construction, talent de l'architecture
Facultés propres à l'espèce humaine, siégeant dans les parties antérieures et supérieures de l'encéphale	
XX	Sagacité comparative
XXI	Esprit métaphysique. Profondeur d'esprit
XXII	Esprit caustique, esprit de saillie
XXIII	Talent poétique
XXIV	Bonté, bienveillance, douceur, compassion, sensibilité, sens moral, conscience
XXV	Faculté d'imiter, mimique
XXVI	Dieu et religion
XXVII	Fermeté, constance, persévérance, opiniâtreté

Tableau 1 : Les 27 facultés humaines selon FJ Gall

cela, il va rechercher des individus jouissant d'une capacité exceptionnelle dans un seul domaine :

*« Il est beaucoup plus facile de distinguer l'organe de la musique, de l'architecture, de la poésie, chez des hommes bornés du reste, que chez ceux qui possèdent une certaine réunion de talents. »*

*« On choisira [...] des individus qui ne jouissent, à un très haut degré, que d'une qualité ou d'une faculté, et qui, pour tout le reste, sont des hommes médiocres [...] » (7.III.p62)*

Ainsi armé de ses outils visuels et tactiles et de ses convictions, Gall entreprend l'étude systématique des propriétés du psychisme humain et animal et de ses corrélations anatomiques. Il dresse une liste de 27 « facultés », dont il détermine le siège en fonction des « bosses » provoquées, pense-t-il, par l'organe correspondant, pendant le développement du crâne. Autant il a peu détaillé sa méthode, autant il développe les observations, tirées de son expérience ou de celle d'autres auteurs, mais aussi de la littérature, de la peinture et même de la mythologie pour accréditer ses hypothèses.

Gall classe les 27 facultés en 3 catégories, correspondant elles-mêmes à des régions du cerveau (Tableau 1).

De cette liste, on peut tirer quelques termes ayant des équivalents actuels. Les items concernant la vision des couleurs, la perception de la musique, la mémoire, le langage, la reconnaissance des « personnes » (visages ? identité ?), les nombres, la « construction », les « rapports dans l'espace », trouvent leur correspondance en neuropsychologie. L'« esprit caustique » est observé chez des sujets en état maniaque, et la description détaillée que Gall fait de la « circonspection » dans le chapitre qu'il y consacre correspond à une personnalité obsessionnelle, hypocondriaque ou paranoïaque (7.III.p334-339). Les autres « forces fondamentales » de la liste sont des traits de caractère ou de comportement. On peut être querelleur, amical, entêté, vaniteux, avare, et on peut aussi, plus rarement, être poète ou musicien, mais ces caractéristiques individuelles n'ont pas, aujourd'hui, de support anatomique connu, même si la pathologie cérébrale interfère fréquemment avec le psychisme. On peut enfin s'interroger sur le rang phylogénétique donné à certaines capacités. L'opiniâtreté trouverait aisément sa place chez certains vertébrés supérieurs qui nous sont familiers, contrairement au langage, mais Gall avait de celui-ci une conception plus large que la nôtre :

*« J'avais amené une chienne de Vienne à Paris ; en très peu de temps, elle comprenait le français aussi bien que l'allemand ; je m'en suis assuré en disant devant elle des périodes entières dans l'une et l'autre langue » (7.IV.p364)*

La 26<sup>e</sup> faculté, Dieu et la religion, revêt une importance d'autant plus grande que Gall avait été sanctionné pour « matérialisme » et pire encore, était suspect d'athéisme. Gall consacre un chapitre aux « Preuves de Dieu prises de l'organologie », où il écrit :

*« C'est un besoin pour le genre humain que chaque individu trouve et redoute en lui-même, un censeur secret, un censeur qui suppose un juge suprême auquel il est impossible de se soustraire. »*

Ce dont Gall apporte en réalité la preuve, ce n'est pas l'existence de Dieu, c'est

*« [...] que toujours et partout, [l'homme] éprouve le besoin d'avoir recours à un Dieu [...] » (7.IV.p269)*

La dernière preuve que Gall oppose à ses détracteurs est pleine de malice :

*« Il est un Dieu parce qu'il existe un organe pour l'adorer » (7.IV.p271)*

Les comportements ne se résument pas à l'exercice d'une « faculté » particulière, mais peuvent résulter d'une synergie :

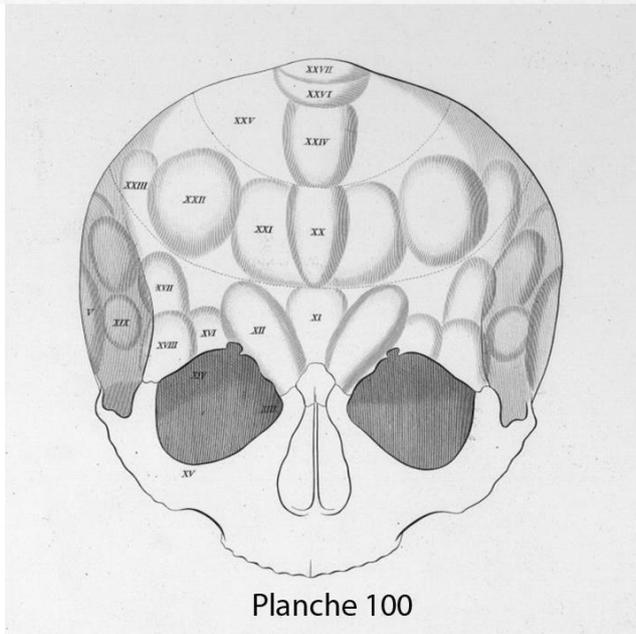
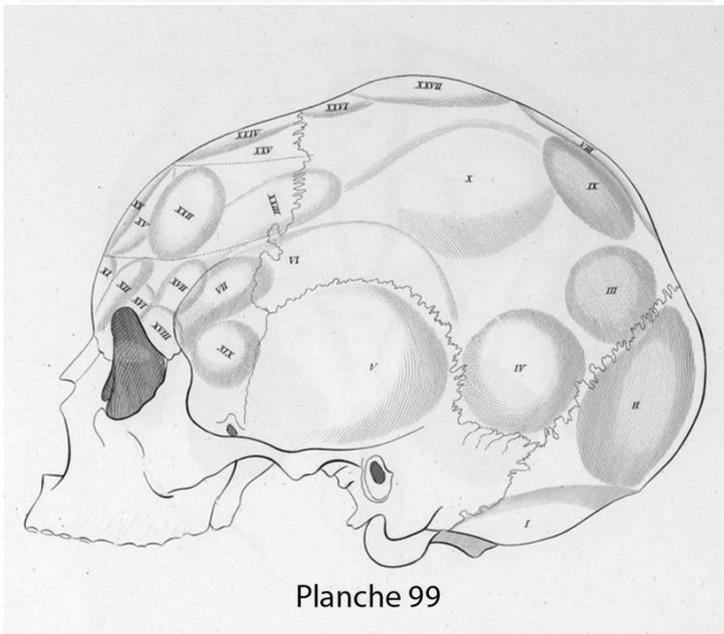
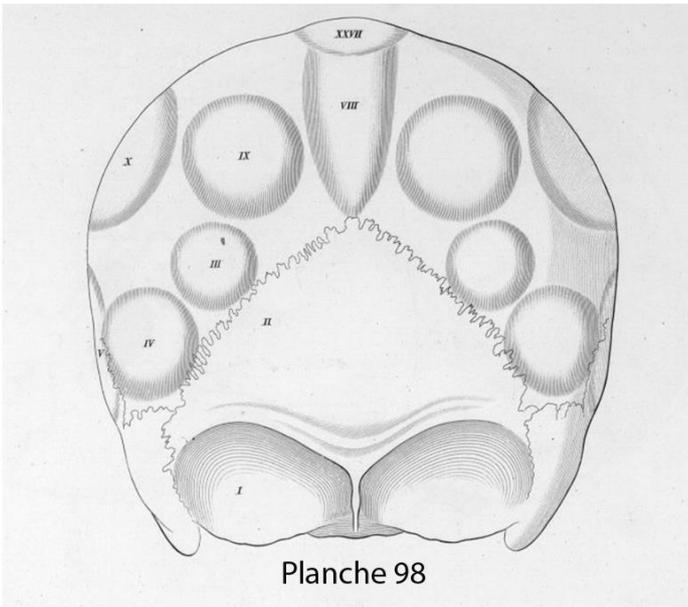
*« Je connais un libertin dévot qui paie les femmes publiques en leur donnant des livres de prières. Chez cet homme l'organe de la dévotion et celui de la propagation sont l'un et l'autre très développés ». (7.IV.p257)*

Plus sérieusement, Gall est sans complaisance à l'égard de l'église :

*« On est à genoux devant une image ; on est l'esclave d'une croyance fanatique ; on s'impose des obligations aussi pénibles que ridicules, tandis qu'on ne se fait aucun scrupule d'enfreindre les lois de la société et de la nature »*

*« [...] là où les ministres de la religion n'entretiennent le peuple que de mystères et de dogmes, l'intolérance, la fraude, le parjure, le vol, les assassinats, les viols, les incestes, etc., se commettent avec une déplorable indifférence ». (7.IV.p257.)*

La localisation des « facultés » (figure 1) est non seulement déduite de l'examen des crânes mais présente une cohérence interne, celles qui ont des points communs étant proches les unes des autres. Si



certaines sont totalement fantaisistes, comme « L'instinct de la propagation » dans le cervelet, d'autres vont trouver un écho, en particulier celles du langage et de la « mémoire des mots », dont Bouillaud affirmera qu'elles confirment sa propre opinion que le langage siège dans les lobes antérieurs du cerveau. Cette constatation n'apporte naturellement aucun élément de validation à la méthode « crâniologique » de Gall. Cette théorie a même fait l'objet d'une étude récente, recherchant des corrélations entre la forme du crâne mesurée par IRM et les éléments de « style de vie » chez plus de 5000 sujets. L'étude a été négative (9).

A chacune des « facultés » de la liste est consacré un long chapitre, comprenant un historique de la découverte (par lui) de la fonction, suivi d'une description de ses manifestations, chez l'animal et chez l'homme, chez l'individu sain, mais aussi dans l'« état de maladie », en particulier de maladie mentale, et enfin d'une description détaillée de sa localisation cérébrale et de la façon de la repérer sur le crâne en fonction des déformations qui en résultent. L'argumentaire repose toujours sur une multitude d'exemples concrets, tirés de souvenirs personnels ou de lectures, de traités de philosophie ou de biologie, avec parfois de longs développements exposant une réflexion personnelle sur des questions de médecine ou de société. L'abondance des références témoigne de l'érudition de Gall et de sa connaissance approfondie de la littérature scientifique et médicale de l'antiquité à ses contemporains.

Flourens, qui fut dans sa jeunesse un admirateur de Gall, soulignera à plusieurs reprises, bien après le décès de celui-ci, les aspects positifs de ses travaux, en commençant par louer son talent d'anatomiste.

Figure 1 Reproduction des trois dernières planches de l'Atlas appartenant à l'ouvrage de Gall et Spurzheim « Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier » (Source : Bibliothèque nationale de France).

Planche 98 : vue postérieure ; Planche 99 : profil ; Planche 100 : vue antérieure. Les chiffres romains correspondent aux 27 facultés décrites dans le tableau 1

« Je distingue essentiellement, dans Gall, l'auteur du système absurde de la phrénologie de l'observateur profond qui nous a ouvert, avec génie, l'étude de l'anatomie et de la physiologie du cerveau. » (8.p144)

« [...] Gall était, en son genre, un homme de génie. Son anatomie du cerveau est la seule anatomie que puisse avouer le siècle. » (10.p134)

Flourens salue également l'apport de Gall à la connaissance de la vie mentale de l'homme :

« Le premier service que Gall ait rendu à la physiologie a été [...] de faire voir que les facultés morales et les facultés intellectuelles sont des facultés du même ordre, et de les placer [...] exclusivement dans le cerveau. » (8.p156)

« Un autre très bel article de Gall [...] est celui [...] où il prouve à ses contemporains que la folie a son siège immédiat dans le cerveau. » (8.p160)

Flourens désigne le point faible de la démarche de Gall :

« Qu'a-t-il donc manqué à Gall pour s'élever de l'anatomie à la physiologie ? Il lui a manqué des expériences. » (8.p186)

L'hommage rendu aux qualités de Gall n'empêche pas Flourens de rester fidèle à sa vision unitaire de l'« organe de l'âme » :

« La prétendue localisation, supposée par Gall, des diverses facultés [...] n'existe donc pas. » (8.p217)

« [...] l'intelligence de tous les hommes est une. L'unité de l'intelligence est la dernière et définitive preuve de L'UNITE HUMAINE. » (8.p224)

## De l'organologie à la phrénologie

Le terme de « phrénologie » (que Gall détestait et n'employait jamais) fut créé par un praticien américain appelé Benjamin Rush en 1805, et popularisé en Ecosse par Thomas Forster en 1815, après l'arrivée de Spurzheim. Gall a sévèrement critiqué son ancien assistant pour l'emploi que celui-ci a fait des connaissances acquises à son contact. Dans la préface du tome 3 de l'Anatomie, Gall consacre 18 pages à l'ouvrage de Spurzheim « Observations sur la phrénologie ». Il y accuse d'abord l'auteur de plagiat (7.III.pXVII):

« Tout l'ouvrage de M Spurzheim est de 361 pages. Sur celles-ci, il en a copié 246 du mien ». [...] « C'est [...] très ingénieux de faire des livres à coups de ciseaux »

Il le soupçonne aussi de vouloir « [...] caresser l'ignorance, le préjugé et la superstition [...]. (7.III.pXXX)

Spurzheim va promouvoir une vision de l'organologie abordable par les non-spécialistes, avec la volonté, contrairement à Gall, de vulgariser largement cette théorie. La phrénologie va permettre à tout un chacun de connaître la psychologie de son prochain, et d'en tirer parti dans toutes les situations, faisant de la « science » de Gall un jeu de société. Spurzheim s'embarque en 1832 pour Boston, où il mourra la même année. Le succès de la phrénologie aux Etats-Unis est extraordinaire. Les sociétés phrénologiques fleurissent à travers le pays, et la doctrine est même exploitée pour servir de justification à l'esclavage, notamment sous l'impulsion de Charles Caldwell, un médecin qui possédait lui-même des esclaves. Cette exploitation idéologique ne pouvait pas être plus éloignée de la pensée de Gall, qui ne voyait aucune différence entre les hommes :

« [...] la distance entre les peuples sauvages et les peuples civilisés [...] n'est marquée par aucune différence essentielle. » (7.III.p356)

« [...] la classe des hommes qui, de leur hauteur imaginaire, regardent avec dédain la populace, est pourtant [...] au même niveau avec elle. » (7.III.p357)

En France la phrénologie va décliner après la mort de Gall. Une Société Phrénologique est créée à Paris en 1831, comptant parmi ses membres quelques illustres praticiens comme Broussais et Bouillaud, mais elle disparaît en 1848. Le legs de Gall à la connaissance de la physiologie cérébrale n'en est pas moins reconnu par de nombreux et illustres scientifiques.

## Conclusion

La pensée de Gall ne se résume pas à la superposition des différents aspects de la vie mentale avec des bosses sur le crâne. Sa volonté d'affranchir l'étude de l'esprit humain de la métaphysique, dont Gall affirmait à juste titre qu'elle empêchait toute réflexion scientifique à ce sujet, est un tournant épistémologique majeur dans le domaine de la physiologie. La conviction de Gall est que chacun d'entre nous dispose des mêmes « facultés et penchants », qui nous distinguent des animaux, mais à des degrés différents, ce qui rend compte de l'infinie variété des individus entre eux. Comprendre les ressorts du comportement, des aptitudes, des traits de caractère, telle a été la quête de Gall tout au long de sa vie, et la recherche d'une correspondance entre ces caractéristiques et la forme des crânes n'était pour lui qu'un moyen, à coup sûr inapproprié, de démontrer le bien-fondé de sa démarche. Il est à la fois cocasse et tragique de voir comment l'idée, si novatrice à l'époque,

de ce que Gall appelait l'organologie, et que l'on pourrait appeler aujourd'hui la modularité de l'esprit humain, a été disqualifiée par la phrénologie. Gall était un savant, un érudit, un grand lecteur, un brillant anatomiste, mais il n'était pas un expérimentateur. Contrairement à ses successeurs, il a rarement tenté de s'appuyer sur la pathologie humaine ou sur l'expérimentation animale pour confirmer ses théories. Gall délirait lorsqu'il affirmait que l'on pouvait deviner la personnalité d'un individu en examinant la forme de son crâne. Il n'en faut pas moins saluer son inébranlable conviction que tous les aspects de notre vie mentale dépendent de notre cerveau et de zones cérébrales déterminées. Laissons à Paul Broca le soin de rendre finalement à Gall l'hommage d'un pionnier de la méthode anatomoclinique :

« [Gall] eut l'incontestable mérite de proclamer le grand principe des localisations cérébrales, qui a été, on peut le dire, le point de départ de toutes les découvertes de notre siècle sur la physiologie de l'encéphale. »  
(11.p182)

fausto.viader@unicaen.fr

## Références

- (1) Finger S. Chapter 10: the birth of localization theory. *Handb Clin Neurol.* 2010;95:117-28.
- (2) Finger S, Eling P. Franz Joseph Gall. *Naturalist of the mind, visionary of the brain.* New-York, Oxford University Press, 2019
- (3) Gall FJ. Lettre à M Joseph Fr de Retzer, *in* FJ Gall, *Sur les fonctions du cerveau*, Tome 3,b Encyclopédie psychologique, Paris, L'Harmattan, 2006
- (4) Gall FJ. *Sur les fonctions du cerveau et sur celle de chacune de ses parties, avec des observations sur la possibilité de reconnaître les instincts, les penchants, les talents, ou les dispositions morales et intellectuelles des hommes et des animaux, par la configuration de leur cerveau et de leur tête.* 6 volumes. Paris, Baillière, 1825
- (5) Barbara JG. Ouvrir le corps des fous et des criminels : science et enjeux philosophiques d'hier et d'aujourd'hui. *Crime et Folie*, 2011. halshs-03090944
- (6) Barbara JG. Auguste Comte et la physiologie cérébrale de son temps, *Revue d'Histoire des Sciences.* 2012;65:213-236.
- (7) Gall FJ, Spurzheim G. *Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier, avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux, par la configuration de leurs têtes.* 5 volumes. Paris, Schoell, 1810.
- (8) Flourens P. *De la phrénologie et des études vraies sur le cerveau.* Paris, Garnier, 1863.
- (9) Parker Jones O, Alfaro-Almagro F, Jbabdi S. An empirical, 21st century evaluation of phrenology. *Cortex.* 2018;106:26-35.
- (10) Flourens P. *De l'unité de composition et du débat entre Cuvier et Geoffroy Saint-Hilaire.* Paris, Garnier, 1865.
- (11) Lantéri-Laura G. *Histoire de la phrénologie.* Paris, PUF, 1993.

# Covid-19 et cerveau : que savons-nous 3 ans après le début de la pandémie ?

ANNABELLE RÉAUX, NATHALIE MANDAIRON et YVES TILLET

Le 11 mars 2020, l'OMS déclare que l'épidémie due à la Covid-19 est désormais considérée comme une pandémie, la première causée par un coronavirus. Depuis, près d'un demi-milliard de cas de Covid-19 ont été recensés, provoquant 7 millions de morts. Chaque mois, 32 000 personnes meurent encore du Covid-19 dans le monde (source OMS).

Trois ans après le premier confinement et avec le nombre impressionnant d'articles publiés sur ce sujet, nous avons souhaités partager avec nos lecteurs les dernières avancées de l'impact de la Covid-19 sur le cerveau, à la lumière des nombreuses données maintenant disponibles sur ce sujet.

Ce dossier débute par un article présentant les modèles animaux qui sont de véritables outils indispensables à l'étude de l'infection par le SARS-CoV2. En effet, la recherche fondamentale est primordiale à la fois pour mieux comprendre la pathologie mais également pour trouver une manière efficace de combattre l'infection virale. Ainsi, Florence Cayetanot et ses collègues nous présentent les différents modèles précliniques développés chez la souris, le rat, le hamster, le furet, ou le primate non humain, chacun permettant d'étudier plusieurs facettes de la maladie.

Ce dossier se poursuit sur les atteintes neurologiques associées à l'infection de la Covid-19. Lydia Chougar nous présente les complications neurologiques associées à la Covid-19, détectée en neuroimagerie. L'auteure explique que le spectre des anomalies neuroradiologiques décrites chez des patients atteints de Covid-19 est hétérogène, incluant notamment des complications cérébrovasculaires à type d'accident vasculaire cérébral ischémique, de thromboses veineuses et d'hémorragies, des complications inflammatoires et des atteintes des ganglions de la base. En complément de ces données, Jacques Hugon fait ensuite l'état de l'art sur le Covid long et les atteintes

neurologiques incluant des anomalies cognitives. Il nous explique que ces troubles neurologiques ont des causes lésionnelles mal connues actuellement et une évolution clinique difficile à prévoir.

Dans l'article suivant, Olivier Godefroy, aborde les différentes plaintes du syndrome post-Covid19. Un certain nombre de patients ont signalé une constellation de symptômes inhabituels et persistants, dominés par une asthénie et de manifestations multiples notamment respiratoires et cognitives. Ces symptômes ont été intégrés dans le syndrome post-Covid19, défini par un large spectre de symptômes physiques et mentaux (notamment cognitifs) se développant dès la phase aiguë ou dans les suites de la phase aiguë d'une infection à Covid19 et persistant pendant au moins deux mois.

La crise sanitaire liée à la Covid-19 a mis en lumière la santé mentale en tant qu'enjeu majeur de santé publique. C'est dans ce contexte qu'Amine Chakli et Francis Eustache relatent l'effet de la pandémie de COVID-19, du confinement et du déconfinement sur la santé mentale de personnes préalablement exposées à un événement traumatique. Les auteurs nous présentent les mécanismes de « coping » et les facteurs psychosociaux susceptibles d'exacerber ou d'atténuer les effets sur la santé mentale.

L'impact de la pandémie de COVID-19 sur la santé mentale et les enjeux de la mesure sont ensuite abordés par Camille Davaisse-Paturet et ses collègues. Cet article donne quelques exemples d'études épidémiologiques

spécifiques qui ont été mises en place en un temps record au cours de cette période. Les auteurs soulignent l'importance du choix, la validation, voire le développement des instruments de mesure à utiliser pour évaluer l'impact de la pandémie sur la santé mentale. Perrine Ruby rapporte et nous explique le fort impact du premier confinement de 2020 sur les modes de vie (consommation d'écran, d'alcool, de tabac, sport, activité sexuelle..), le sommeil (durée et qualité de sommeil) et les rêves (fréquence et contenu des rêves et des cauchemars) en France (Enquête "Confinement, sommeil et rêve").

Dès le début de la pandémie de nombreux patients atteints de la Covid-19 ont présenté une anosmie soudaine, plus ou moins profonde. Dans leur article Pierre-Marie Lledo et Françoise Lazarini nous expliquent

l'origine de cette anosmie qui implique les cellules de soutiens au sein de l'épithélium olfactif, dont l'infection par le virus va entraîner une inflammation locale persistante, mais qui peut provenir également d'une invasion du virus dans le cerveau, perturbant ainsi les capacités olfactives des patients. Enfin, l'article de Vincent Prevot et Caio Coelho fait le lien entre les altérations de la barrière hématoencéphalique et les symptômes neurologiques observés lors du Covid long. En effet, les auteurs expliquent que le virus SARS-CoV-2 peut infecter l'unité neurovasculaire et engendrer une cascade d'évènements de neuroinflammation provoquant des dommages neuronaux et les symptômes neurologiques sévères observés pour le Neuro-Covid et le Covid long.

En espérant que vous lirez ce dossier avec autant d'intérêt que nous avons eu à le préparer. Bonne lecture.

# Les modèles animaux, des outils indispensables à l'étude de l'infection par le SARS-CoV2

FLORENCE CAYETANOT<sup>1</sup>, ALAIN FRUGIERE<sup>1</sup>, SERBAN MOROSAN<sup>2,3</sup> et LAURENCE BODINEAU<sup>1</sup>

*1 Sorbonne Université, Inserm, UMR\_S1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, F-75005 Paris, France ;*

*2 Sorbonne Université, UMS28 Phénotypage du petit animal, F-75005 Paris, France;*

*3 Université des Sciences de la Vie « Ion Ionescu de la Brad », 700490 Iasi, Roumanie*

Dès l'apparition de la COVID-19, la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV2, l'identification de traitements et le développement de vaccins ont été des priorités. Cette recherche de stratégies préventive et thérapeutique a été menée sur des modèles animaux adaptés à la problématique étudiée.

## L'infectivité du SARS-CoV2

Le SARS-CoV2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus de type 2*) à l'origine de la COVID-19 est un virus à ARN simple brin qui appartient à la famille des Coronaviridés, une dénomination due à la présence d'un halo de trimères de protéine virale « spike » qui forme une couronne de spicules. Cette famille comporte 7 virus qui infectent l'humain parmi lesquels le SARS-CoV2 est le troisième après le SARS-CoV (ou SARS-CoV1) et le MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome-CoV*) à engendrer une épidémie mortelle. La séquence du génome du SARS-CoV2 est similaire à 79,4 % à celle du SARS-CoV1 et à 50 % à celle du MERS-CoV. Le génome du SARS-CoV2 contient 11 gènes permettant la production de 29 à 33 protéines virales. Parmi celles-ci, 3 protéines sont présentes dans l'enveloppe du virus : la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et celle constituant les spicules (S ; Figure 1A). La protéine S est la protéine virale responsable de l'infectivité du SARS-CoV2 chez l'humain. Elle est constituée de 2 sous-unités, S1 et S2. S1 contient un domaine de liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). ACE2 est une protéine à activité enzymatique du système

rénine-angiotensine considérée comme le récepteur au SARS-CoV2 le plus largement reconnu par la communauté scientifique. Depuis 2003, ACE2 est reconnue comme récepteur du SARS-CoV1. S2 contient la séquence qui permet la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, une fusion qui conduit à l'endocytose du virus et donc à l'entrée du génome viral dans la cellule. La pathogénicité de SARS-CoV2 est supérieure à celle du SARS-CoV1 du fait d'une plus grande affinité pour ACE2.

## Les signes cliniques de la COVID-19

La COVID-19 est une maladie multiple qui affecte en premier lieu les voies respiratoires avec une inflammation nasale et trachéale, et dans ses cas les plus graves, une pneumonie interstitielle conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë ; un élément clinique qui est d'ailleurs à l'origine du nom donné au virus qui en est responsable. A ces aspects respiratoires s'ajoutent d'autres signes cliniques liés soit à l'infectivité d'autres types cellulaires que les cellules des voies respiratoires par l'intermédiaire d'ACE2, soit une inflammation tissu-spécifique causée secondairement par l'infection par le SARS-CoV2. Le système nerveux central est un des tissus autres que pulmonaire affectés ; son atteinte conduit à des manifestations cliniques diverses (nausées, maux de tête, vomissements, hallucinations, incohérence, catatonie, perte de l'odorat et du goût ; Figure 1B) plus ou moins graves selon les patients (1). Les données de la littérature indiquent en effet que l'encéphale est à fort

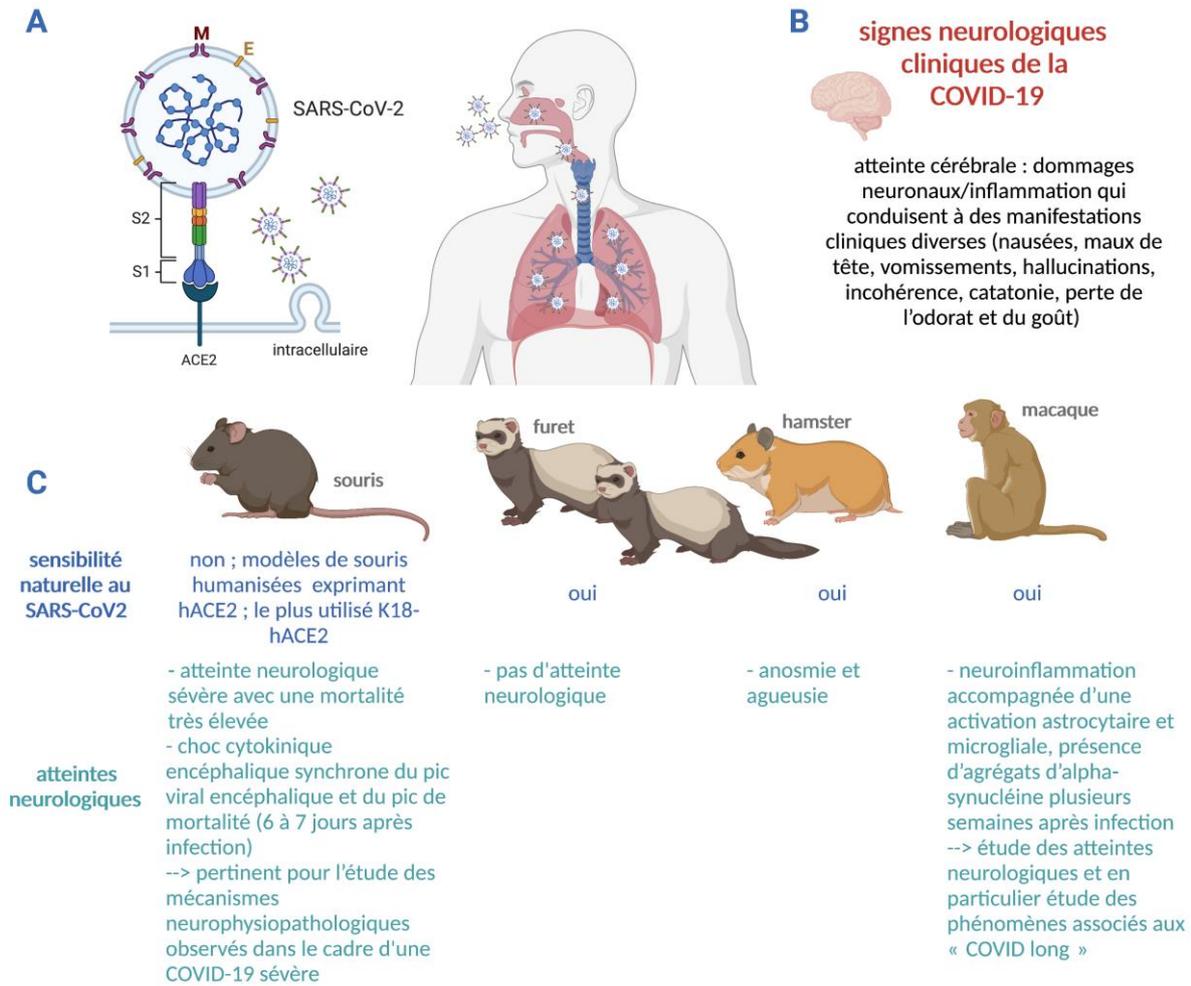


Figure 1. A- Représentation schématique du SARS-CoV2 illustrant l'interaction de la sous-unité S1 de la protéine Spike avec la protéine membranaire ACE2. La protéine de membrane (M) et la protéine d'enveloppe (E) sont indiquées sur le schéma. B- Les signes neurologiques cliniques de la COVID-19. C- Les principaux modèles animaux utilisés dans le cadre d'une infection par le SARS-CoV2 pour les études ciblant les mécanismes physiopathologiques de la COVID-19 et leurs atteintes neurologiques. Iconographie adaptée de "Mechanism of SARS-CoV-2 Viral Entry", "Respiratory system (male, with nasacavity)", "Mouse (lateral1, curved tail)", « Ferret », "Hamster (lateral)" and "Rhesus macaque lateral siting", by BioRender.com (2023. Retrieved from <https://app.biorender.com/biorender-templates>).

potentiel réplicatif pour le SARS-CoV2 et des analyses post-mortem identifient clairement des dommages ischémiques et des micro-infarctus dans l'encéphale.

### Une multiplicité de modèles animaux pour des problématiques multiples

Les questions posées à la communauté scientifique dans le cadre de la pandémie de COVID-19 sont diverses et peuvent être assez éloignées les unes des autres. Cette variété de problématiques a conduit au développement et à l'utilisation de plusieurs modèles animaux dont certains permettent le développement de la recherche fondamentale, d'autres celui de la recherche thérapeutique et dans la meilleure des situations possibles les deux. La souris, le hamster, le furet et le macaque ont ainsi été utilisés (Figure 1C). Le choix éclairé au gré des connaissances acquises quant au modèle animal le plus adapté à une étude donnée est un

élément crucial pour la réalisation de travaux de recherche et l'obtention de données robustes.

**La souris.** Les rongeurs sont les animaux de laboratoire les plus utilisés actuellement et parmi eux la souris est l'animal de prédilection en biologie. Les souris sauvages ne sont naturellement pas sensibles au SARS-CoV2 qui ne se lie pas de façon efficace à leur protéine Ace2. Les modèles de souris génétiquement modifiées exprimant de façon stable la protéine ACE2 humaine (hACE2) se sont donc révélés essentiels. La plupart de ces modèles ont été générés lors de l'épidémie liée au SARS-CoV1 en 2003 (2, 3). Ces modèles expriment hACE2 sous le contrôle de différents promoteurs qui présentent une expression tissulaire et cellulaire spécifique (3). Le modèle le plus utilisé est un modèle dans lequel l'expression de hACE2 est sous contrôle du promoteur K18 de la cytokératine (K18-hACE2). Dans ce modèle,

l'ARNm *hACE2* et la protéine *hACE2* ont été détectés dans les poumons, l'encéphale, la trachée, les organes du tube digestif, les reins et les testicules ; la plus forte expression concerne les poumons et l'encéphale (4). A noter que la présence encéphalique de *hACE2* est plus importante dans le modèle K18-*hACE2* qu'elle ne l'est chez l'humain. Les poumons et l'encéphale de ces souris sont sévèrement affectés. Les souris K18-*hACE2* présentent une très importante mortalité avec un pic 6 à 7 jours après infection pour un taux d'infection élevé ( $2 \times 10^{-3} / 2 \times 10^{-4}$  PFU (Unité Formant des Plaques)) et environ 10 jours après infection pour un taux plus faible (3). Comme chez l'humain, l'infection par le SARS-CoV2 entraîne un choc cytokinique<sup>1</sup> systémique et local (pulmonaire et encéphalique) ; dans le modèle K18-*hACE2*, la réponse cytokinique pulmonaire précède le choc cytokinique encéphalique, ce dernier est synchrone du pic viral encéphalique et du pic de mortalité ce qui suggère que l'atteinte encéphalique soit responsable de la sévérité du phénotype développé par ces souris (3, 5, 6). Sur ce modèle, l'infection provoque un environnement hypoxique favorisant l'expression du facteur HIF1 $\alpha$  (Hypoxic Induced Factor) qui augmente l'adressage d'*ACE2* à la membrane des neurones, rendant les cellules plus susceptibles à la fixation du SARS-CoV2. Ce modèle caractérisé par une atteinte du tissu nerveux sévère (très forte neuroinflammation) et un taux de mortalité très élevé est donc pertinent pour l'étude des mécanismes physiopathologiques observés chez l'humain qui développe une COVID-19 sévère. Cependant, ce modèle est peu approprié pour étudier les effets à long terme d'une infection ou pour évaluer l'intérêt de certains traitements, tout au moins tant que des études à venir n'auront pas déterminé les conditions d'infection (dose virale) permettant une meilleure survie des animaux pour une étude à plus long terme.

**Le furet.** Les voies respiratoires du furet (*Mustela putorius furo*) et notamment sa longue trachée qui permet de compartimenter aisément les voies respiratoires supérieures et inférieures comme chez l'humain en font un modèle animal pertinent pour l'étude de la virulence et la propagation des virus respiratoires. Le furet est sensible à une infection par le SARS-CoV2 (son *ACE2* est proche de l'*ACE2* humaine), mais les manifestations cliniques sont peu importantes (symptômes respiratoires légers et fièvre), aucun des symptômes graves rencontrés chez l'humain et aucune mortalité significative n'ont été observés. Le furet tousse et éternue, il peut être infecté par contact indirect avec des congénères sur une distance de plus d'un mètre ; ce modèle est ainsi utilisé

pour simuler la voie de transmission du SARS-CoV2 chez l'humain (1, 7). D'autre part, les réactions immunitaires du furet lors d'une infection par le SARS-CoV2 sont similaires à celles de l'humain (profil de cytokines inflammatoires semblable dans les voies aériennes) ce qui a conduit à l'utiliser pour la mise au point de traitements antiviraux et vaccinaux avant le lancement d'essais cliniques (7).

**Le hamster.** Deux lignées de hamsters ont été étudiées, le hamster doré (*Mesocricetus auratus*) et le hamster Roborovski (*Phodopus roborovskii*). Ces hamsters sont naturellement sensibles au SARS-CoV2 ; leur protéine *ACE2* interagit avec la protéine spike du virus. Les hamsters peuvent être infectés par voie intranasale et oculaire. Après une infection par voie intranasale, les hamsters présentent rapidement une grande partie des symptômes décrits chez l'humain hormis la fièvre et les frissons thermiques uniquement décrits chez le hamster Roborovski pour lequel l'infection est mortelle à 100%, alors qu'elle ne l'est jamais chez le hamster doré (8). Chez les hamsters dorés, l'apparition des symptômes et leur régression est identique chez les mâles et les femelles : ils présentent un pic de détresse respiratoire, une diminution de la masse corporelle, une léthargie, et une baisse de mobilité entre 2 et 4 jours après l'infection. Les symptômes sont moins prononcés après une infection par voie oculaire (9). Une amélioration de l'état général est observée à partir de 7 jours post-infection et généralement une récupération survient 14 jours après infection. Le titrage du virus ou la présence de particules virales a été mis en évidence dans les poumons et s'accompagne d'une inflammation très prononcée à l'origine d'une pneumonie sévère. La présence de particules virales ou d'inflammation dans les autres tissus reste controversée. Les hamsters dorés ont donc été utilisés pour l'étude de l'immunité conférée par une primo infection au SARS CoV2 et également pour la transmission d'un congénère à l'autre. Ces travaux ont mis en évidence qu'une seconde exposition au SARS-CoV2 n'entraîne pas de symptômes visibles, indiquant ainsi qu'une immunité est mise en place après une primo-infection. Le hamster doré est donc utilisé dans le cadre d'essais vaccinaux. Enfin, la transmission virale d'un congénère à l'autre est possible et le décours et la gravité des symptômes sont similaires à ceux observés lors d'une infection par voie intranasale. Le hamster a également été utilisé pour étudier l'anosmie et l'agueusie souvent décrites chez les patients atteints de la COVID-19 (10). Ces travaux ont permis de mettre en évidence que les hamsters infectés présentaient une anosmie et une

<sup>1</sup> Le choc ou orage cytokinique est une réponse inflammatoire excessive qui s'accompagne d'une prolifération exagérée de

lymphocytes T et de monocytes qui sécrètent en abondance des cytokines.

agueusie qui persistaient aussi longtemps que le virus était présent dans l'épithélium olfactif.

**Le macaque.** Parmi les primates non humains, les macaques rhésus (*Macaca mulatta*) ont majoritairement été utilisés (11). Leur infection par le SARS-CoV2 provoque des symptômes essentiellement respiratoires avec le développement d'une pneumonie présente dès le lendemain de l'infection et durant au moins la 1<sup>ère</sup> semaine post infection qui s'atténue ensuite. Ces symptômes respiratoires sont accompagnés d'un manque d'appétit mais la présence de fièvre est rarement décrite. Plusieurs voies d'infection ont été testées, intratrachéale, intranasale, en aérosols ; le mode d'infection a peu d'influence sur le déroulement de la maladie. La présence du virus est attestée dans différents tissus en plus des poumons et des voies respiratoires, notamment dans le système nerveux central, le foie, le cœur, les reins, la rate et les intestins. Concernant l'atteinte du système nerveux central, malgré l'absence de signes neurologiques, une activation astrocytaire a été décrite dans le cortex deux semaines après l'infection et il a été mis en évidence la présence d'une neuroinflammation accompagnée d'une activation microgliale et de la présence d'agrégats d'alpha-synucléine dans des structures ressemblant à des corps de Lewy de la région ventrale du mésencéphale 5 à 6 semaines après infection (12). Ces éléments suggèrent que le macaque rhésus constitue un modèle pertinent pour l'étude des atteintes neurologiques rencontrées dans le cadre de la COVID-19 et en particulier pour l'étude des phénomènes associés aux « COVID long ». D'autre part, une infection secondaire par le même variant que la primo-infection indique la mise en place d'une immunité. Les macaques rhésus ont donc été utilisés pour des tests vaccinaux.

## Conclusion

Pour conclure, ce sont les souris K18-hACE2 qui constituent le modèle le plus adapté à l'étude des altérations neurologiques rencontrées lors d'une infection au SARS-CoV2. A noter cependant que dans la mesure où les conditions d'infection permettant une survie notable des animaux n'ont pas encore été établies, ce modèle n'est pas pertinent pour l'étude des effets à long terme.

[florence.cayetanot@sorbonne-universite.fr](mailto:florence.cayetanot@sorbonne-universite.fr)

[alain.frugiere@sorbonne-universite.fr](mailto:alain.frugiere@sorbonne-universite.fr)

[serban.morosan@sorbonne-universite.fr](mailto:serban.morosan@sorbonne-universite.fr)

[laurence.bodineau@sorbonne-universite.fr](mailto:laurence.bodineau@sorbonne-universite.fr)

## Références

- (1) Fan, C. et al. (2022) *Signal Transduct Target Ther* 7 220
- (2) Netland, J. et al. (2008) *J Virol* 82 7264-75.
- (3) Dedoni, S. et al. (2022). *Research. Molecules* 27
- (4) Dong, W. et al. (2022) *Virus. J Virol* 96 e0096421
- (5) Oladunni, F.S. et al. (2020) *Nat Commun* 116122.
- (6) Kumari, P. et al. (2021). *Viruses* 13
- (7) Bestion, E. et al. (2022). *Research. Viruses* 14
- (8) Zhai, C. et al. *Virulence* 12 (2021) 2430-2442.
- (9) Schrage, N. et al. (2022). *Viruses* 14
- (10) de Melo, G.D. et al. (2021). *Sci Transl Med* 13
- (11) Witt, A.N. et al. (2021). *Comp Med* 71 433-441
- (12) Philippens, I. et al. (2022). *Viruses* 14

# Complications neurologiques et aspects en neuroimagerie associés au COVID-19

LYDIA CHOUGAR

Service de neuroradiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

L'atteinte neurologique liée au SARS-CoV-2 a été largement documentée depuis la première description clinique de manifestations neurologiques chez des patients atteints de COVID-19 au début de la pandémie en Chine (1). La gamme des présentations neurologiques est variée et hétérogène, allant de symptômes bénins à type d'anosmie, d'agueusie, de céphalées et de vertiges à des complications graves cérébrovasculaires et inflammatoires. Le COVID long est désormais reconnu comme une complication persistant à distance de l'infection (2) alors que les effets à long terme, notamment sur la cognition, font l'objet d'investigations (3).

La littérature sur les anomalies radiologiques chez les patients atteints de COVID-19 présentant des symptômes neurologiques aigus est abondante, avec une prévalence variable de ces anomalies en fonction de la population considérée, de l'institution hospitalière et de la modalité d'imagerie utilisée. Cette prévalence a été estimée à 59% en moyenne selon une revue récente (4). Les aspects radiologiques rapportés sont variés et hétérogènes, avec une association au SARS-CoV-2 parfois équivoque. L'objectif de cette brève revue est de synthétiser le spectre des complications neurologiques liées au COVID-19 et d'illustrer les anomalies associées en neuroimagerie à la lumière des mécanismes physiopathologiques sous-jacents proposés.

## 1. Complications cérébrovasculaires

Une association claire entre la survenue de complications cérébrovasculaires aiguës et l'infection par SARS-CoV-2 a été établie sur la base d'arguments épidémiologiques, physiopathologiques et chronologiques. Le délai médian de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est proche par rapport au début de l'infection, estimé à 8,8 (6,3-11,6) jours. La prévalence des AVC ischémiques chez les patients atteints de COVID-19 présentant des symptômes neurologiques est variable selon les études, comprise entre 1,9 et 52 %, avec une moyenne de 22,7 % (5).

Une méta-analyse récente a montré que les patients avec COVID-19 ayant développé des complications cérébrovasculaires souffraient d'une forme plus sévère de l'infection (*odds ratio*<sup>1</sup> - OR=5.10), étaient en moyenne plus âgés (différence médiane = 4,8 ans) et présentaient plus de facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle (OR=7.4), diabète (OR=5.6)) et de maladie coronarienne (OR=3.1) par rapport aux patients COVID-19 indemnes de complication neurologique. Comparativement aux patients ayant eu un AVC sans COVID-19 associé, ceux atteints de COVID-19 et d'AVC étaient plus jeunes (différence médiane = -6,0 ans),

<sup>1</sup> L'*odds ratio* (OR), également appelé rapport des cotes, rapport des chances ou risque relatif approché, est une mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie. C'est le rapport entre la probabilité de survenue d'un événement (par exemple, complication cérébrovasculaire) dans un groupe A d'individus et celle du même événement dans un groupe B d'individus :

- < 1 signifie que l'événement est moins fréquent dans le groupe A que dans le groupe B ;
- = 1 signifie que l'événement est aussi fréquent dans les deux groupes ;
- >1 signifie que l'événement est plus fréquent dans le groupe A que dans le groupe B

avaient un score NIHSS<sup>2</sup> plus élevé (différence médiane = 5 ans), une fréquence plus élevée d'occlusion des gros vaisseaux (OR = 2,7) et un taux de mortalité hospitalière plus élevé (OR = 5,2) (5). La fréquence des occlusions des gros vaisseaux et des infarctus multi-territoriaux suggère l'existence des mécanismes thrombotiques et thrombo-emboliques sous-jacents.

Sur la base d'études précliniques sur des modèles animaux et des connaissances sur le tropisme neurologique des autres coronavirus, différents mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer les complications thrombotiques liées au COVID-19. L'infection provoque une réponse inflammatoire, dite orage cytokinique, avec élévation de facteurs prothrombotiques responsables d'une hypercoagulabilité favorisant les thromboses à la fois artérielles et veineuses. D'autre part, le SARS-CoV-2, comme d'autres coronavirus, utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) pour pénétrer dans les cellules. Ce récepteur est exprimé dans les poumons, le cœur, les reins et l'endothélium vasculaire. L'invasion virale directe des cellules endothéliales provoque ainsi une inflammation ou « endothélite ». Par un mécanisme lésionnel indirect, indépendamment de l'invasion virale, la réponse inflammatoire participerait également à la constitution de lésions endothéliales (5). En utilisant l'imagerie de paroi basée sur des séquences IRM<sup>3</sup> de type « black blood »<sup>4</sup> avec injection de produit de contraste gadoliné, des prises de contraste<sup>5</sup> des parois artérielles ont été rapportées dans plusieurs séries, étayant ce processus de vascularite (6).

Moins fréquentes que les AVC ischémiques, des thromboses veineuses cérébrales liées au COVID-19 ont été décrites essentiellement chez des hommes d'âge moyen, contrastant avec le tableau classique de thrombose veineuse chez la femme jeune.

Des hémorragies intracrâniennes ont largement été rapportées, avec une prévalence de 0,1% à 3,3% parmi une population de patients avec COVID-19 hospitalisés. Leur association à l'infection est difficile à établir compte tenu de multiples facteurs confondants dont l'utilisation de traitements anticoagulants, la ventilation mécanique et l'oxygénation par membrane extracorporelle (*ExtraCorporelle Membrane Oxygenation* - ECMO). Un pattern particulier de microsaignements diffus de la substance blanche avec atteinte du corps calleux (splénium) a été décrit chez des patients atteints de COVID grave, dont deux en dehors de tout contexte de surdosage en anticoagulant ou de ventilation mécanique (Figure A). L'hypoxie sévère et la microangiopathie induites par l'infection pourraient participer à la survenue de ces complications hémorragiques (7).

Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (*posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES) décrit chez quelques cas peut également être rapporté aux altérations de la barrière hémato-encéphalique induites par le COVID-19 (7).

## 2. Atteintes neuro-inflammatoires

La gamme des anomalies inflammatoires associées au COVID-19 est variée et hétérogène, incluant des cas d'encéphalite limbique, d'encéphalopathie aiguë nécrosante, d'encéphalomyélite aiguë disséminée (*acute disseminated encephalomyelitis* - ADEM), de lésions cytotoxiques du corps calleux (*cytotoxic lesions of the corpus callosum* - CLOCC) (6) ainsi qu'un pattern de lésions de la substance blanche sus-tentorielle avec prise de contraste le long des espaces de Virchow-Robin (Figures B et C) (7). Des prises de contraste leptoméningées, mieux visibles sur les séquences FLAIR<sup>6</sup> après injection, ont également été décrites dans plusieurs séries (6).

<sup>2</sup> Le score NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*) est un score de gravité clinique des AVC en phase aiguë ayant des implications pronostiques et thérapeutiques. Il est compris entre 0 et 40.

- 1-4 points : AVC mineur
- 5-15 points : AVC modéré
- 15-20 points : AVC sévère
- > 20 points : AVC grave

<sup>3</sup> Une séquence IRM est une série d'images obtenues en quelques minutes en utilisant un appareil IRM. Plusieurs types de séquences sensibles à différents contrastes tissulaires existent en fonction des paramètres d'acquisition utilisés.

<sup>4</sup> La séquence « black blood » (ou « sang noir ») est un type particulier d'images d'IRM permettant l'analyse fine des parois

des artères après injection de produit de contraste. La détection d'une prise de contraste des parois artérielles indique la présence d'une inflammation.

<sup>5</sup> Une prise de contraste correspond à la captation par les tissus d'un produit de contraste à base de gadolinium injecté par voie intraveineuse. Elle est détectée à l'aide de séquences IRM. Sa présence indique une atteinte inflammatoire, infectieuse ou tumorale des tissus.

<sup>6</sup> La séquence FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) est une séquence IRM largement utilisée en neuroimagerie, permettant la détection d'anomalies cérébrales sous la forme d'hyperintensités (ou d'hypersignaux), c'est-à-dire de zones d'élévation du signal.

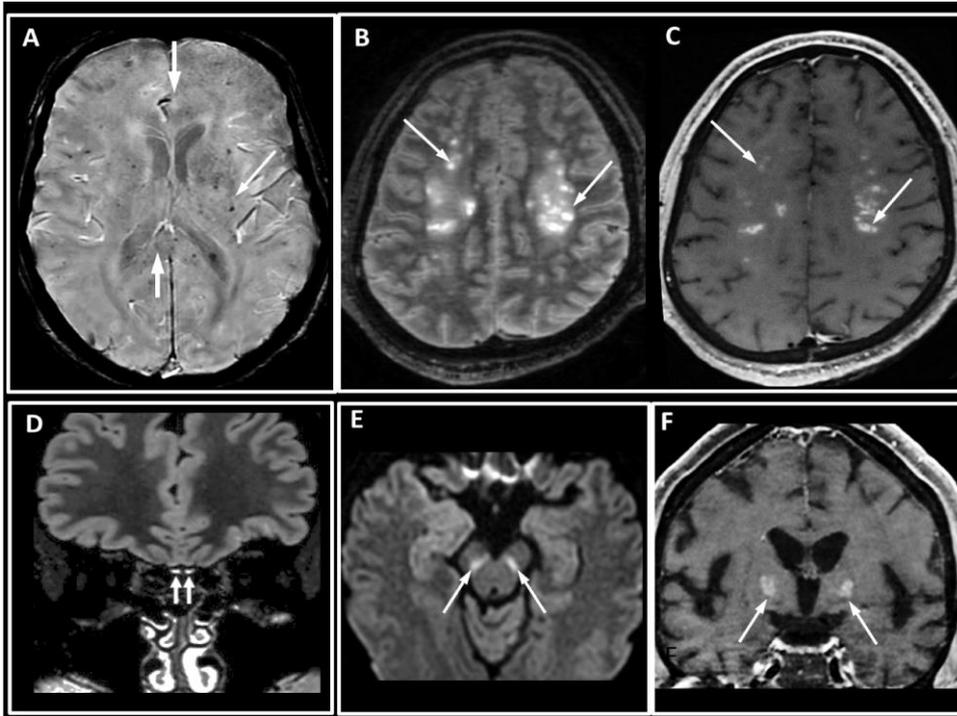


Figure: Patterns radiologiques associés au COVID-19

A: microsaignements diffus de la substance blanche avec atteinte du corps calleux sur une séquence de susceptibilité magnétique en coupe axiale

B et C: multiples lésions en hypersignal FLAIR de la substance blanche sustentorielle (B) rehaussées après injection (C)

D: hypersignal FLAIR des bulbes olfactifs visible sur une coupe coronale

E: anomalies de signal de la substance noire visibles sur une séquence de diffusion en coupe axiale

F: prises de contraste des pallidi sur une séquence pondérée en T1 après injection en coupe coronale.

La détection du SARS-CoV-2 dans le liquide céphalorachidien (LCR) n'a que rarement été rapportée, représentant 6% (17/304) des patients avec symptômes neurologiques selon une revue récente (8). Ceci privilégie l'hypothèse d'un mécanisme indirect auto-immun post-infectieux associé aux effets délétères de la réponse inflammatoire plutôt que celle d'une invasion directe des tissus par le virus (9).

### 3. Anomalies de perfusion cérébrales

Des anomalies perfusionnelles détectées en séquence de perfusion ASL (*arteriel spin labelling*) ont été décrites, rapportées à des convulsions chez 19,6% des patients dans une étude. Plusieurs facteurs contribuent à diminuer le seuil épileptogène chez les patients COVID-19, incluant fièvre, troubles hydro-électrolytiques, encéphalite, événements anoxo-ischémiques et iatrogénie (7).

### 4. Atteintes périphériques

L'anosmie/hyposmie isolée est considérée comme un symptôme classique de l'infection par le SARS-CoV-2, en corrélation avec l'hypothèse d'une voie d'entrée du virus dans le système nerveux central via le bulbe olfactif. Une obstruction bilatérale des fentes olfactives sans anomalie des bulbes et des voies olfactives a été observée. Il a également été rapporté un élargissement et un hypersignal T2<sup>6</sup> des bulbes olfactifs, interprétés comme un œdème, régressifs sur l'IRM de suivi à J24 post-infection (Figure D) (6). Le signal des bulbes olfactifs peut néanmoins être d'interprétation délicate puisqu'il varie en

fonction de l'intensité du champ magnétique, des constructeurs IRM et des paramètres d'acquisition des séquences utilisées. En outre, il a été montré que les bulbes olfactifs peuvent apparaître hyperintenses sur les séquences FLAIR chez les sujets sains (10). Une atrophie des bulbes olfactifs chez des patients présentant une anosmie post-COVID persistante a été décrite (6).

L'incidence du syndrome de Guillain-Barré a augmenté au cours de l'épidémie de COVID-19, avec un délai de survenue de quelques jours à quelques semaines par rapport au début de l'infection. Cette relation temporelle plaide en faveur d'un processus à médiation immunitaire post-infectieux (6).

### 5. Anomalies des ganglions de la base

Des anomalies de signal des ganglions de la base intéressant la substance noire (Figure E), les pallidi (Figure F) et les faisceaux nigro-striés, ont été décrites chez quatre sujets (7). Ce type de lésions cérébrales présente des similarités avec celles observées dans l'encéphalite léthargique, décrite par Von Economo en 1916. Une épidémie d'encéphalite léthargique est apparue de façon concomitante à la pandémie de grippe espagnole de 1918, les deux épidémies ayant plus tard été rapprochées. Le tableau à la phase aiguë associait une pharyngite, une somnolence, des troubles oculomoteurs et des mouvements anormaux, avec une évolution fatale chez environ un tiers des patients. À un stade tardif, les patients développaient des séquelles à type de syndrome parkinsonien et de troubles neuropsychiatriques. Un mécanisme auto-immun post-

viral (virus influenzae) a été retenu en l'absence d'ARN viral détecté *a posteriori* sur du tissu cérébral archivé et devant la détection de bandes oligoclonales dans le LCR et la réponse aux corticoïdes chez une série de patients atteints de grippe espagnole.

Une revue récente a identifié 13 cas de syndromes parkinsoniens apparus en moyenne dans les 37 jours après l'infection par SARS-CoV-2 et classés selon trois mécanismes lésionnels possibles : (i) post-viral lié aux lésions de neuroinflammation et/ou d'hypoxie dans le cadre de l'encéphalopathie (n=5); (ii) lié à une maladie de Parkinson sous-jacente démasquée par l'infection (n=5) ; (iii) induit par des dommages structurels et fonctionnels des ganglions de la base (n = 3). L'apparition d'un syndrome parkinsonien pendant ou immédiatement après l'infection serait donc à ce jour un événement rare. Des études observationnelles longitudinales seront nécessaires pour évaluer le rôle possible du SARS-CoV-2 dans le développement de syndrome parkinsonien à distance (11).

## 6. Complications à distance

Le COVID long est défini par la présence de plaintes fonctionnelles persistant à trois semaines de l'infection, à type de fatigue, dyspnée, hyposmie/anosmie, dysgueusie/agueusie, troubles de la mémoire, troubles exécutifs, troubles du sommeil et syndromes douloureux. Sa prévalence, probablement sous-estimée, a été évaluée à au moins 10% (2). Par rapport aux sujets sains, il a été montré chez ces patients un pattern d'hypométabolisme en TEP 18F-FDG intéressant les gyri orbitaires incluant les gyri olfactifs, le lobe temporal droit dont l'amygdale et l'hippocampe, le thalamus droit, le tronc cérébral et le cervelet. Les symptômes fonctionnels étaient notamment corrélés à l'hypométabolisme dans le tronc cérébral et le cervelet. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'un neurotropisme du SARS-CoV-2 par le bulbe olfactif et la propagation possible à des structures limbiques/paralimbiques ainsi qu'au thalamus, au cervelet et au tronc cérébral (12).

Une étude cas-témoin britannique a, par ailleurs, investigué les changements cérébraux en IRM quantitative chez 785 participants de la UK Biobank, âgés de 51 à 81 ans, « imagés » deux fois par IRM, dont 384 témoins et 401 cas testés positifs à l'infection par le SARS-CoV-2 entre leurs deux examens. Des effets longitudinaux significatifs ont été identifiés chez les patients infectés, avec notamment une atrophie plus importante du cortex orbitofrontal et du gyrus parahippocampique et des altérations microstructurelles dans les régions fonctionnellement connectées au cortex olfactif primaire. Les patients présentaient en moyenne un

déclin cognitif plus important par rapport aux témoins. Cette atteinte du réseau limbique pourrait à nouveau être le marqueur *in vivo* d'une voie de propagation du virus par le système olfactif (3). Des études futures détermineront si ces effets peuvent être partiellement réversibles ou s'ils persisteront à long terme.

## Conclusion

La littérature accumulée à ce jour rapporte des tableaux clinico-radiologiques variés et hétérogènes chez les patients atteints de COVID-19 et présentant des manifestations neurologiques. Il est maintenant reconnu que le COVID-19 est associé à une augmentation du risque de complication cérébrovasculaire du fait d'un état d'hypercoagulabilité et d'altérations endothéliales multiviscérales induits par l'infection. Un pattern de microsaignements diffus de la substance blanche avec atteinte particulière du corps calleux, expliqué en partie par la microangiopathie et l'hypoxie sévère, a été décrit chez plusieurs séries de patients sévèrement atteints. Les atteintes inflammatoires centrales associées au COVID-19 sont hétérogènes, incluant notamment des cas d'encéphalite limbique, d'encéphalopathie aiguë nécrosante, d'ADEM et un pattern de lésions de la substance blanche rehaussées après injection de produit de contraste. Ces lésions pourraient s'intégrer dans le cadre d'une atteinte indirecte par un mécanisme auto-immun post-viral associé au processus de neuroinflammation. Il faut néanmoins garder à l'esprit que ces complications peuvent être vues indépendamment du COVID-19 dans le cadre du sepsis, de la défaillance multiviscérale ou d'événements intercurrents (autre infection, troubles métaboliques, ...). Des études observationnelles longitudinales permettront de mieux appréhender la physiopathologie et l'ampleur des effets neurologiques du COVID-19 à long terme.

lydia.chougar@aphp.fr

## Références

- (1) Mao, L. et al. (2020). JAMA Neurol. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- (2) Davis, H. E. et al. (2023)., Nature Rev Microbiol, 21(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- (3) Douaud, G. et al. (2022). Nature, 604(7907), Article 7907. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>
- (4) Katal, S., et al. (2021). J Neuroradiol, 48(1), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.06.007>

- (5) Nannoni, S. et al. (2021). Intern J Stroke: 16(2), 137-149.  
<https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
- (6) Kremer, S. et al. (2022). Europ Radiology, 32(6), 3716.  
<https://doi.org/10.1007/s00330-021-08499-0>
- (7) Chougar, L. et al. For the CoCo Neurosciences Study Group. (2020). Radiology, 297(3), E313-E323.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020202422>
- (8) Lewis, A. et al. (2021). J. Neurol. Sciences, 421, 117316.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117316>
- (9) Aghagoli, G., et al. (2021). Neurocritical Care, 34(3), 1062-1071.  
<https://doi.org/10.1007/s12028-020-01049-4>
- (10) Shor, N., et al. (2020). Am J Neuroradiol.  
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A6921>
- (11) Cavallieri, F. et al. (2022). Biomolecules, 12(7), 970.  
<https://doi.org/10.3390/biom12070970>
- (12) Guedj, E. et al. (2021). Eur J Nucl Med Mol Imaging, 48(9), 2823-2833.

# COVID long : Sars-Cov2 et atteinte neurologique

JACQUES HUGON

Centre de Neurologie Cognitive, Université Paris Cité, Hôpital Lariboisière, APHP, 75010 Paris, Inserm 1144 et Clinique de la Mémoire, Paris

## Introduction

Depuis la fin 2019, le COVID a touché plus de 650 millions de personnes dans le monde et a entraîné le décès de plus de 6 millions de patients. Le Sars-Cov-2, responsable du COVID, atteint principalement les voies aériennes supérieures et les poumons conduisant à une possible insuffisance respiratoire mais peut aussi infecter de nombreux autres organes dont le cerveau. Dans sa forme aiguë, le COVID peut être responsable d'accidents vasculaires ischémiques, d'hématomes cérébraux ou d'encéphalites (1). Le COVID peut entraîner aussi des symptômes chroniques appelé COVID long chez des patients ayant été hospitalisés mais également chez des patients ayant eu une forme légère de l'infection. Le COVID long est défini par la persistance ou l'apparition des symptômes 4 semaines après les premiers signes de l'infection aiguë. De nombreux organes peuvent être touchés au cours du COVID long incluant les poumons, le cœur, le cerveau, les reins ou le tube digestif. Parmi les signes cliniques les plus fréquents, on retrouve la dyspnée, la fatigue, les troubles cognitifs (*brain fog* des auteurs anglo-saxons).

## Sars-COV-2 et cerveau

Le Sars-Cov-2 est capable de se localiser dans le cerveau et une étude anatomopathologique a montré récemment que sur 11 cerveaux autopsiés, tous présentaient différents variants du virus, notamment dans les neurones du thalamus, du cervelet, des noyaux gris centraux et la moelle épinière cervicale, et ces variants étaient encore présents 230 jours après le début des signes cliniques dans un cas (2). Dans de nombreuses régions du cerveau, le SARS-Cov-2 pourrait provoquer une neuroinflammation diffuse, une atteinte directe et diffuse des neurones et de la microglie, une libération de

cytokines, ou des troubles vasculaires expliquant la persistance ou l'apparition secondaire de troubles neurologiques comme les perturbations cognitives ou les vertiges (3).

## Signes cliniques

Une étude en Israël portant sur plus de 1 900 000 cas a montré que les signes cliniques les plus fréquents au décours immédiat et à long terme après une infection par le Sars-Cov-2 (variants sauvage, alpha et delta), étaient l'anosmie et l'agueusie, les troubles cognitifs, la dyspnée, la fatigue et les palpitations (4). L'âge médian chez les patients COVID était de 25 ans (12 à 43 ans) avec 50,6 % de femmes et 49,4 % d'hommes.

Les anomalies cognitives sont surtout marquées par des troubles mnésiques et exécutifs attentionnels. Une méta-analyse récente des troubles persistant au minimum 12 semaines après les premiers signes, a montré que la fatigue était retrouvée chez 32 % des patients et les troubles cognitifs dans 22% des cas (5). Cela montre la sensibilité importante des cellules du cerveau à l'action délétère du Sars-Cov2, expliquant le grand nombre des séquelles cliniques à long terme au cours du COVID. Si près d'un quart des patients COVID ont des troubles cognitifs au minimum 12 semaines après l'infection aiguë, cela peut correspondre à des milliers de patients en France où sont répertoriés près de 40 millions de tests COVID positifs (mais il faut noter qu'un patient peut être infecté plusieurs fois).

## Explorations cérébrales complémentaires

Au niveau des examens complémentaires, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale morphologique est assez souvent normale en pratique clinique courante.

Par contre des anomalies sont observées sur les IRM cérébrales utilisant des méthodes d'investigation plus élaborées comme la volumétrie quantitative. Une étude récente portant sur 401 patients COVID et 384 contrôles a montré sur deux IRM faites avant et après COVID, une diminution de l'épaisseur de la substance grise du cortex orbitofrontal et du gyrus parahippocampique, une augmentation lésionnelle des régions connectées au cortex olfactif primaire et une réduction globale du volume cérébral chez les patients COVID (6). Une étude IRM très récente, utilisant aussi la mesure volumétrique des régions cérébrales, a confirmé la réduction significative de la substance grise corticale chez tous les 24 patients COVID long explorés pouvant être liée à une neurodégénérescence (7). La perte de substance grise corticale peut entraîner des anomalies de la mémoire, du langage, de la concentration, de la perception et des émotions (7).

Les études en PET scan au Fluoro-Déoxy-Glucose (FDG) ont aussi montré des anomalies diffuses nettes corticales et sous corticales, incluant des zones hypométaboliques des bulbes olfactifs, du cortex cingulaire, du précunéus et du tronc cérébral (8, 9, 10) (Figure 1). Les analyses biochimiques des biomarqueurs diagnostiques du liquide cébrospinal chez des patients COVID ont mis en évidence une rupture de la barrière hémato-encéphalique, des réactions inflammatoires avec augmentation des concentrations de cytokines (Il-1 $\beta$ , Il-2,

Il-6, Il-8 et TNF- $\alpha$ ) et des taux élevés de neurofilaments, de protéine tau et de GFAP témoignant d'une neurodégénérescence associée à la neuroinflammation (11). Certaines de ses anomalies sont aussi retrouvées dans la maladie d'Alzheimer. Une étude récente a aussi montré que les neurofilaments plasmatiques étaient augmentés chez les patients COVID sans troubles neurologiques graves témoignant d'une atteinte axonale liée à une neuroinflammation persistante dans le cerveau d'après les auteurs (12).

### Prise en charge des patients

Le traitement des COVID longs cognitifs portent surtout sur la remédiation cognitive avec stimulation mnésique et exécutive attentionnelle. Il est parfois difficile de différencier sur le plan clinique les complications neurologiques de type « troubles cognitifs » des complications psychiatriques de nature anxieuse ou dépressive en sachant que les deux types de complications peuvent être associés. Il est utile de s'aider des examens complémentaires dans ces cas et de proposer une prise en charge globale. De nombreux patients ont des retentissements sur les activités de la vie quotidienne qui les empêchent souvent de reprendre le travail de façon comparable à ce qu'ils faisaient avant le COVID.

### Evolution clinique

L'évolution des troubles neurologiques à court terme est très variable d'un patient à l'autre. La cause neuropathologique exacte de ces troubles est inconnue chez un patient donné. Une question majeure est de savoir si le virus persiste dans le cerveau des patients COVID long et est responsable des troubles neurologiques ou bien si les symptômes sont liés à des lésions séquellaires neuroinflammatoires ou vasculaires alors que le virus a été éliminé du cerveau des patients.

Une autre question importante est de savoir comment vont évoluer les lésions induites par le virus ou consécutives aux processus inflammatoires, immunitaires ou vasculaires cérébraux. Par exemple, une étude récente a observé que le Sars-COV-2 pouvait activer la kinase cellulaire pro-apoptotique PKR (13) qui s'accumule aussi dans le cerveau des patients Alzheimer (14) et pourrait contribuer à l'accumulation de peptide amyloïde et de la phosphorylation de la protéine tau. La présence du Sars-Cov-2 dans le cerveau ou de ses conséquences lésionnelles pourraient révéler aussi sur le plan clinique des lésions neurodégénératives préexistantes non symptomatiques, conduisant les cliniciens à poser le

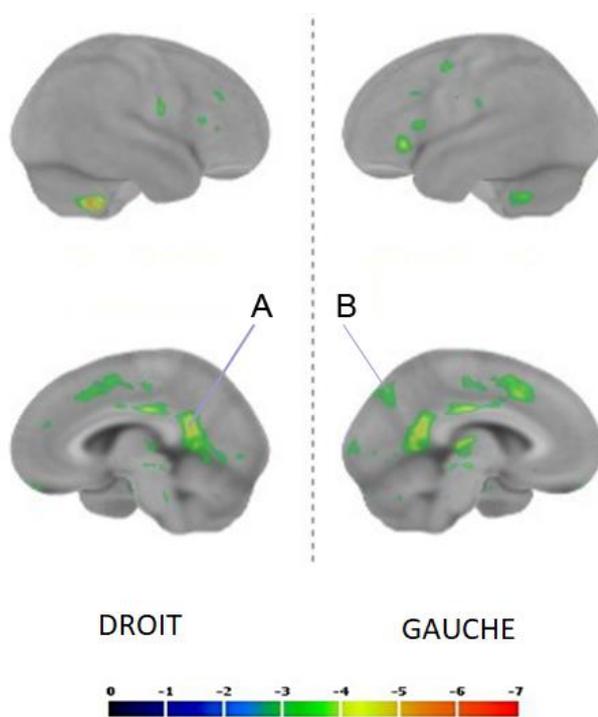


Figure 1 : FDG PET scan chez un patient souffrant de COVID long neurologique : le résultat montre des hypométabolismes corticaux (zones vertes et jaunes) notamment au niveau du cortex cingulaire postérieur (A) et du précunéus (B). Les résultats sont exprimés en Z-scores par rapport à un groupe contrôle

diagnostic de maladie d'Alzheimer ou de maladie de Parkinson par exemple.

## Conclusion

En conclusion les troubles neurologiques incluant les anomalies cognitives liés au COVID long ont des causes lésionnelles mal connues actuellement et une évolution clinique difficile à prévoir. La neuroinflammation, les atteintes endothéliales et vasculaires, la perte neuronale et des troubles de l'immunité pourraient avoir des rôles combinés dans l'étiologie des lésions responsables des signes neurologiques. Il est très important de suivre ces patients pour apprécier au mieux la récupération neurologique à court terme. L'évolution clinique à long terme des séquelles cérébrales devra être surveillée aussi chez ces patients COVID long afin de savoir si des anomalies neurologiques de type neurodégénératif surviennent sur une période très longue.

[jacques.hugon@aphp.fr](mailto:jacques.hugon@aphp.fr)

## Références

- (1) Solomon T. (2021) Nature Rev Neurol 17, 65-66
- (2) Stein SR. et al. (2022) Nature 612, 758-763
- (3) Davis HE. et al. (2023) Nature Rev Microbiol doi: 10.1038/s41579-022-00846
- (4) Mizrahi B. et al. (2023), B M J 380:e072529. doi: 10.1136/bmj-2022-072529.
- (5) Ceban F. et al, (2022) Brain Behav Immun, 101, 93-135
- (6) Douaud G. et al. (2022) Nature, 604, 697-707
- (7) Rothstein T., (2023) BMC Neurology, 23:22, 1-11
- (8) Guedj E. et al. (2021) Eur J Nucl Med Mol Imaging, 48, 2823-2833
- (9) Hugon J. et al. (2022), J Neurol, 269, 44-46
- (10) Domingues RB. et al. (2022) Arq. Neuropsiquiatria 80, 296-305
- (11) Verde F. et al. (2022) J Neurol, 269, 5691-5701
- (12) Li Y. et al. (2021) PNAS, 118, 1-11
- (13) Hugon J. et al. (2017) Alzheimers Res Ther 9(1):83. doi: 10.1186/s13195-017-0308-0
- (14) Ziff OJ. Et al. (2022) J. Neurochem, 161,146-157

\*\*\*\*

*Les conséquences possibles à long terme de l'infection cérébrale par le Sars-Cov-2 sont présentées dans l'article suivant : Hugon J, European J. Neurol Fev. 2023 <https://doi.org/10.1111/ene.15751>*

# Les plaintes cognitives du syndrome post-Covid19.

OLIVIER GODEFROY<sup>1</sup>, DANIELA ANDRIUTA<sup>1</sup>, CLAIRE ANDREJAK<sup>2</sup>, JEAN-MARC CONSTANS<sup>2</sup> et MARTINE ROUSSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Neurologie et Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559)

<sup>2</sup>Service de pneumologie et laboratoire AGIR (UR 4294)

Après un début d'épidémie en Chine, l'année 2020 a vu déferler sur le monde l'infection à SARS-CoV2, l'agent du Covid19, responsable de nombreux troubles dominés par les syndromes grippaux et bronchopneumopathies avec les conséquences pronostiques que l'on connaît. Après la phase aiguë, un certain nombre de patients ont signalé une constellation de symptômes inhabituels et persistants, dominés par une asthénie et de manifestations multiples notamment respiratoires et cognitives. Ces symptômes ont été intégrés dans le syndrome post-Covid19, défini par un large spectre de symptômes physiques et mentaux (notamment cognitifs) se développant dès la phase aiguë ou dans les suites de la phase aiguë d'une infection à Covid19 et persistant pendant au moins deux mois. Ce bref article se concentrera sur le syndrome post-Covid 'cognitif'<sup>1</sup> et exclut donc les conséquences des lésions cérébrales à la phase aiguë du Covid19 et les conséquences du confinement sur la prise en charge des patients suivis pour une maladie neurologique chronique qui ont fait l'objet d'autres travaux (1,2). D'emblée précisons que ces données ne peuvent pas refléter l'exhaustivité de la littérature extrêmement abondante sur le sujet et qu'elle sera deviendra rapidement obsolète avec l'avancée des connaissances.

## Le syndrome post-Covid 'cognitif': quels symptômes et troubles ?

Le syndrome post-Covid 'cognitif' se caractérise par un ensemble de symptômes rapportés par les patients et leur entourage et dominé par une asthénie intense, des troubles du sommeil, sensoriels, mnésiques, du langage et de concentration, l'ensemble étant parfois décrit comme une impression de 'brouillard cognitif' (3). Ces symptômes ne sont pas spécifiques du syndrome post-Covid 19 et ont été observés dans de multiples conditions comme la fibromyalgie, les suites de prise en charge de cancers en rémission ou de traumatisme crânien léger et la dépression.

Afin de déterminer si ces symptômes traduisaient un authentique déficit cognitif, il était nécessaire de mesurer les performances cognitives grâce à une batterie de tests standardisés. Plusieurs cohortes ont montré une modeste diminution de performance à l'échelle du groupe portant principalement sur la rapidité de l'action<sup>2</sup> et à un moindre degré sur la mémoire (5-9). Ainsi dans la cohorte post-Covid amiénoise ayant inclus 46 participants (5), la diminution de performance cognitive globale était de -0.5 déviation standard (DS)<sup>3</sup> par comparaison à une très large population de 1003 témoins et elle prédominait sur

---

<sup>1</sup> Les fonctions cognitives sont les fonctions cérébrales élaborées qui permettent le langage, l'exploration et la représentation visuospatiale, la gestualité et le schéma corporel, l'identification perceptive, le contrôle de l'action et du comportement, l'attention et rapidité de l'action et les interactions avec l'environnement

<sup>2</sup> La rapidité de l'action s'évalue par la rapidité pour effectuer des actions répétitives comme répondre le plus rapidement possible à l'apparition d'un signal, relier des chiffres ensemble

par ordre croissant ou appliquer un code. Elle traduit la rapidité des processus perceptifs, moteurs, cognitifs et l'activation attentionnelle (4).

<sup>3</sup> La standardisation des performances utilise le score Z (également appelé écart centré réduit) où la moyenne de la population témoin est de 0 et la déviation standard, de 1; selon la loi normale, un seuil de -0.5 correspond à 30% environ des témoins et un seuil de -0.8, à 21% environ des témoins.

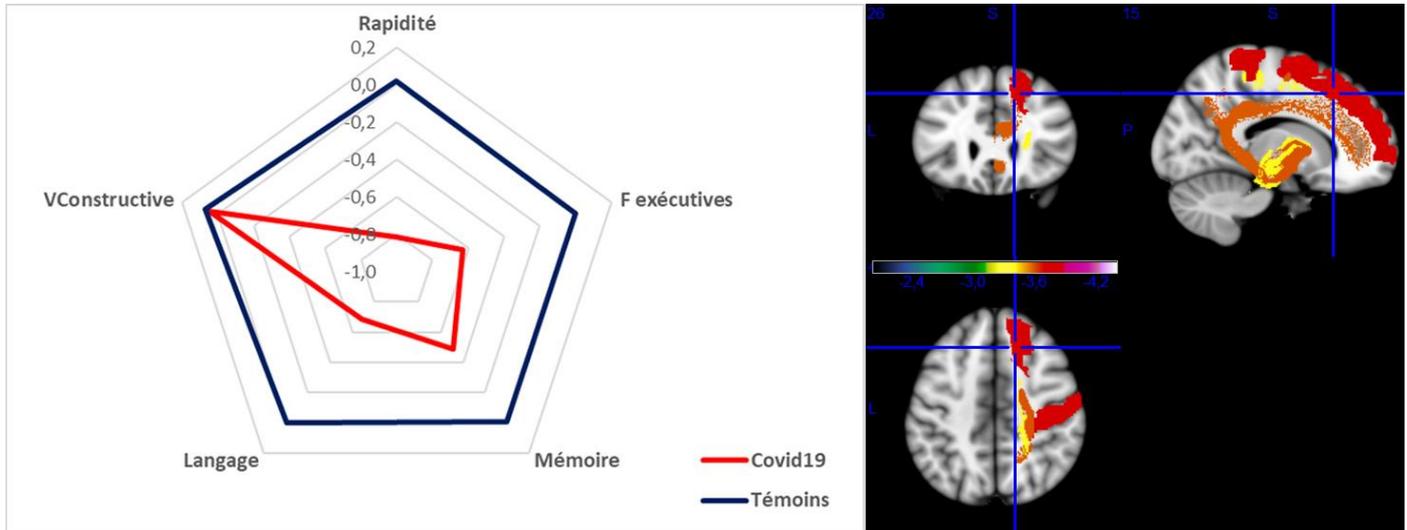


Figure 1 : Gauche. Profil cognitif dominé par un léger déclin de la rapidité de l'action: scores Z ajustés des patients (rouge) et témoins (bleu) pour les domaines rapidité de l'action, fonctions exécutives (f. exécutives), mémoire épisodique, langage et aptitude visuoconstructive (vconstructive).

Droite. Localisation des faisceaux de substance blanche dont les anomalies sont associées aux performances cognitives en analyses Lesion-Symptom Mapping. D'après (5)

la rapidité de l'action mesurée à  $-0.8$  DS. Cela contraste avec les déficits excédant les  $-2$  DS habituellement observés en pathologie vasculaire ou neurodégénérative cérébrales. Cette diminution de performances cognitives était plus marquée chez les patients ayant nécessité une oxygénothérapie ou une prise en charge hospitalière à la phase aiguë de la Covid 19 (5, 6).

### Le syndrome post-Covid19 'cognitif' : quelle origine ?

Les travaux encore en cours ont déjà apporté des éléments explicatifs dans trois directions principales non mutuellement exclusives: des facteurs psychodynamiques et émotionnels, une dysfonction cérébrale et une hyperactivation immunitaire persistante.

#### Contribution de facteurs psychodynamiques et émotionnels ?

Chez les participants de la cohorte CONSTANCES (3), les relations entre les symptômes du syndrome post-Covid 19, la conviction que le participant a présenté un épisode de Covid19 (préalablement à la diffusion des kits diagnostiques), et les sérologies SARS-CoV2 ont été examinées. Les plaintes attentionnelles et la fatigue ainsi que de multiples autres plaintes étaient certes associées à la conviction d'avoir présenté l'infection mais pas à la sérologie, la seule plainte associée à la sérologie étant l'anosmie. Ce résultat suggère donc que la conviction d'avoir présenté une infection à Covid19 prime sur la

réalité de cette infection dans l'émergence de plaintes cognitives.

Dans le même ordre, les relations entre symptômes post-Covid 19 et caractéristiques de la personnalité (estimées par auto-questionnaire rempli au moment de l'étude) ont été examinées dans une cohorte transversale espagnole (9). Les symptômes post-Covid19 étaient associés aux facteurs reflétant l'instabilité émotionnelle qui elle-même était associée à l'anxiété, notamment l'anxiété trait<sup>4</sup>. Ces cohortes n'isolent pas les situations de stress post-traumatique, rares mais néanmoins indéniables chez certains patients dans notre expérience, notamment liés à la prise en charge en réanimation avec des équipes soignantes débordées.

Ces résultats suggèrent donc que les symptômes cognitifs du syndrome post-Covid19 reflètent chez certains patients des traits de personnalité et une anxiété éventuellement exacerbée par la sévérité initiale de la maladie.

#### Contribution d'une dysfonction cérébrale ?

Plusieurs études suggèrent que certaines caractéristiques d'imagerie cérébrale pourraient être associées aux performances cognitives. Dans la cohorte transversale amiénoise (5), nous avons observé une association entre performances cognitives et volume des anomalies de substance blanche observées en imagerie par résonance magnétique<sup>5</sup>. Cette relation était plus

<sup>4</sup> L'anxiété trait représente le trait de personnalité anxieux, par opposition à l'anxiété état qui reflète l'anxiété au moment de l'évaluation.

<sup>5</sup> Les anomalies de substance blanche sont constatées relativement fréquemment sur l'imagerie cérébrale dans la population générale notamment après 50 ans ou en cas de

particulièrement observée avec les anomalies de substance blanche dans les régions frontales supérieures droites qui sont notamment impliquées dans les fonctions attentionnelles (4).

Une autre étude transversale (7) a montré une association entre scores à un test de repérage de troubles cognitifs (le Montréal Cognitive Assessment) et le métabolisme cérébral des régions frontopariétales (mesuré par tomographie d'émission à positron au fluoro-deoxy-glucose). L'examen cérébral d'un patient de cette série (décédé pour une autre raison) a montré une atteinte de la microglie de la substance blanche sans présence du virus SARS-CoV2. L'activation de la microglie éventuellement associée à des phénomènes inflammatoires sans présence du virus est corroborée par les analyses autopsiques chez des patients décédés majoritairement en phase aiguë de l'infection (10).

Une étude issue de la biobanque britannique avec suivi longitudinal cognitif, biologique et en imagerie cérébrale a montré que les participants dont la sérologie SARS-CoV2 s'était positivée entre 2 évaluations avaient une diminution de la rapidité de l'action (8). Parallèlement il était observé des modifications en imagerie plus nettes dans les structures limbiques, notamment une diminution d'épaisseur corticale orbitofrontale et parahippocampique, une diminution de connectivité des structures connectées au cortex olfactif primaire, et une diminution du volume cérébral global (ces résultats persistaient après exclusion des participants dont l'infection à SARS-CoV2 avait nécessité une hospitalisation). En revanche ces caractéristiques d'imagerie n'étaient pas associées aux performances cognitives. Ces résultats d'imagerie pourraient témoigner d'une extension du processus neuroinflammatoires à partir des voies olfactives, mais également d'une déafférentation liée à l'anosmie.

Dans l'ensemble, ces études indiquent la présence de modifications modestes mais significatives d'indicateurs structurels et fonctionnels à l'imagerie cérébrale dans les suites d'une infection à SARS-CoV2 dont le mécanisme reste incertain : les anomalies de substances blanches et l'hypométabolisme frontopariétal ne sont pas spécifiques de cette infection et peuvent également être liés dans les études transversales au terrain ou à la gravité de l'infection. D'autre part, le rôle de la déafférentation liée à l'anosmie peut rendre compte de modifications prédominant dans les structures liées au système olfactif.

---

*facteurs de risque vasculaire. Elles ne constituent pas à proprement parler des lésions mais une simple constatation qui pourrait traduire un état de fragilité cérébral. Ici elles ont été mesurées grâce à un logiciel de segmentation automatique*

### *Contribution d'une hyperactivation immunitaire persistante*

Les études précédentes ont suggéré la possibilité d'une activation microgliale et d'une extension du processus inflammatoire en l'absence du virus. Cette hypothèse est confortée par un travail (11) évaluant longitudinalement les indicateurs sériques de la réaction immunitaire et de neurolyse (neurofilaments à chaîne légère, protéine acide fibrillaire gliale [GFAP] et protéine TAU) dans les infections Covid19 et grippale. A la phase aiguë hospitalière de l'infection virale, les indicateurs de neurolyse (neurofilaments à chaîne légère et GFAP) étaient élevés et associés à l'activation immunitaire (cytokines et anticorps) et ce dans les deux infections virales. Durant le suivi, un processus distinct était observé, caractérisé par une augmentation isolée de la protéine TAU indépendante de la réaction immunitaire. Ces résultats nous apprennent donc que certaines infections virales (dont le SARS-CoV2) s'associent à une neurolyse initialement liée à l'intensité de la réaction immunitaire et susceptible de se poursuivre ultérieurement.

### **Conclusion**

Ces travaux menés dans un temps très court et encore en évolution montrent que le syndrome post-Covid 'cognitif' est probablement d'origine plurifactoriel. L'expérience clinique montre qu'il existe manifestement des facteurs psychodynamiques sur des terrains émotionnels à risque qui contribuent majoritairement aux symptômes de certains patients. Les consultations de suivi ont ainsi permis à certains patients de verbaliser la détresse et l'immense sentiment de vulnérabilité (fragilisant jusqu'aux bases de leur existence) ressentis face à cette épidémie, au contexte international d'urgence avec confinement, à la saturation du système de santé et aux modalités de traitement de leur propre infection. Cependant la présence d'un déclin cognitif modéré et les constatations d'imagerie indiquent qu'ils existent chez certains patients des modifications cérébrales minimales dont le mécanisme est incertain et qui contribue au déclin cognitif. Ces anomalies d'imagerie cérébrale peuvent témoigner de l'amplification par la virose de phénomènes non spécifiques comme les anomalies de substance blanche ou la déafférentation liée à l'anosmie. Enfin le système immunitaire semble jouer un rôle important. En effet ces anomalies cérébrales pourraient témoigner principalement de la réaction immunitaire, avec activation

*appliqué aux données de l'imagerie cérébrale qui augmente la sensibilité de la mesure.*

de la microglie et neurolyse. Ces résultats novateurs ouvrent de nouvelles voies suggérant par exemple une activation de la plasticité cérébrale post-virose et nécessitent un suivi complémentaire. Toutefois, il nous paraît important de souligner que le syndrome post-Covid19 s'améliore habituellement avec le temps chez les patients indemnes de comorbidité.

godefroy.olivier@chu-amiens.fr  
Andriuta.Daniela@chu-amiens.fr  
Andrejak.Claire@chu-amiens.fr  
Constans.Jean-Marc@chu-amiens.fr  
Roussel.Martine@chu-amiens.fr

#### Références

- (1) Bodini B. et al. (2022) Eur J Neurol. 29(1):318-23.
- (2) Morin A. et al. (2022) J Alzheimers Dis JAD. 86(2):525-30.
- (3) Matta J. et al. (2022) JAMA Intern Med. 182(1):19.
- (4) Ouin E. et al. (2022) Neuropsychologia. 177:108401.
- (5) Andriuta D. et al. (2022) J Alzheimers Dis JAD. 87(3):1239-50.
- (6) Becker JH. et al. (2021) JAMA Netw Open. 4(10):e2130645.
- (7) Hosp JA. et al. (2021) Brain. 144(4):1263-76.
- (8) Douaud G. et al. (2022) Nature. 604(7907):697-707.
- (9) Delgado-Alonso C. et al. (2022) Brain Sci. 12(2):265.
- (10) Thakur KT. et al. (2021) Brain. 144(9):2696-708.
- (11) Needham EJ. et al. (2022) Brain. 145(11):4097-107.

# Effets de la pandémie de COVID-19, du confinement et du déconfinement sur la santé mentale de personnes exposées à un évènement traumatique

AMINE CHAKLI, FRANCIS EUSTACHE et JACQUES DAYAN

*Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Centre Cyceron, Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Caen, France:*

## Introduction

L'épidémie de COVID-19 qui a émergé en Chine en novembre 2019, liée au virus SRAS-CoV-2, a été qualifiée de pandémie en février 2020 par l'Organisation Mondiale de la Santé (1). Cette situation a bouleversé nos systèmes de santé, le fonctionnement des sociétés et nos vies quotidiennes. De nombreux pays ont imposé des mesures de distanciation sociale dans le but de freiner la pandémie. Un confinement strict a été mis en place en France du 17 mars au 11 mai 2020. D'autres mesures ont été prolongées des mois après la sortie du confinement, comme les couvre-feux ou le port du masque. La pandémie, la restriction des libertés individuelles et les mesures prolongées pendant le déconfinement ont été à l'origine d'un retentissement important sur la santé mentale. Certaines populations pourraient avoir été plus sensibles à ces évènements comme les personnes souffrant de troubles mentaux antérieurs à la pandémie ou encore les personnes ayant déjà été exposées à un évènement traumatique (2).

L'objectif de cette revue systématique est de résumer la littérature existante sur l'impact de la pandémie de la COVID-19 et des conditions de confinement et de déconfinement sur la santé mentale dans la population générale et chez des personnes précédemment exposées à un évènement traumatique. Un autre objectif est d'identifier les mécanismes de coping, c'est-à-dire l'ensemble des procédures et des processus qu'un individu peut imaginer et installer entre lui et un évènement qu'il juge inquiétant, voire dangereux, pour en maîtriser les conséquences potentielles sur son bien-être physique ou psychique. Nous nous intéresserons aussi

aux facteurs psychosociaux susceptibles d'exacerber ou d'atténuer les effets sur la santé mentale.

## Méthodes

### Stratégie de recherche

Nous avons effectué des recherches sur des articles publiés entre 2020 et 2022 dans les bases de données électroniques de PubMed et Google Scholar. Nous avons utilisé une combinaison de termes relatifs à la pandémie de la COVID-19 (par exemple « COVID-19 », « *pandemic* », « *coronavirus* »), à l'isolement (par exemple « *lockdown* », « *quarantine* », « *confinement* » ou encore « *quarantaine* », « *isolement* », « *isolation* »), au déconfinement (« *déconfinement* », « *decontainment* », « *post-lockdown* », aux conséquences psychiques (« *psychological effect* », « *mental* », « *anxiety* », « *depression* », « *TSPT* », « *PTSD symptom* »), aux personnes vulnérables (« *psychiatric* », « *ptsd symptom* ») et à l'exposition à des évènements traumatiques (« *prior trauma* »).

### Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour que les études soient incluses dans cette revue, elles devaient être publiées dans des journaux évalués par des pairs, être rédigées en anglais ou en français, et examiner la détresse psychologique liée à la COVID-19 pendant le confinement ou le déconfinement dans la population générale, chez des patients souffrant de pathologies préexistantes ou chez des personnes ayant été exposées à des évènements traumatiques. Les articles devaient inclure des données sur la prévalence de symptômes dépressifs, d'anxiété, de stress, de trouble de

stress post-traumatique (TSPT) et/ou sur les facteurs de risque et de protection associés à ces troubles.

Nous avons exclu les études qui s'intéressaient uniquement aux personnels de santé ou étudiants ; n'incluaient pas de données pendant la pandémie ; correspondaient à des études génétiques ; n'utilisaient pas d'échelles validées pour mesurer l'impact psychologique.

La recherche a sélectionné 12 articles dont 5 revues de la littérature.

### Effets psychologiques de la pandémie

Le caractère inconnu et imprévisible de la pandémie de la COVID-19 a suscité de vives inquiétudes au sein de la population. Le manque de cohérence et de stabilité des informations prodiguées au sujet du virus et la peur d'être infecté ou de contaminer ses proches ont été identifiés comme les principales sources d'inquiétude ayant des répercussions néfastes sur la santé mentale dans la population générale (3). La pression sanitaire, le contact avec les personnes infectées, la charge de travail extrême, les pénuries d'équipements de protection, le manque de formation, les prises de décisions difficiles pouvant entraîner des décès qui n'auraient peut-être pas eu lieu dans des circonstances normales ont entraîné des taux élevés d'anxiété, de dépression, d'insomnie et un risque accru de développer des symptômes de TSPT au sein du personnel sanitaire (4). De surcroît, certains phénomènes sociaux, tels que la discrimination médiatique de la COVID-19 comme « la maladie des personnes âgées » (4), la stigmatisation des personnes infectées ou encore celle des personnels soignants, étaient susceptibles d'accentuer les conséquences psychologiques de la situation pandémique chez ceux-ci (3).

### Effets psychologiques du confinement

Les effets psychologiques de l'isolement non volontaire avaient été principalement décrits dans le cadre de recherches menées à la suite de catastrophes naturelles, en milieu carcéral ou encore dans certains cas de quarantaine. Beaucoup ont été retrouvés dans le cadre des études sur la pandémie. Les conséquences les plus souvent mises en avant dans plusieurs revues de la littérature, dont une des faiblesses est de mal différencier les politiques nationales concernant le confinement, sont l'ennui, l'isolement social, la détresse psychologique, le stress, la peur et les répercussions financières négatives, causant des symptômes d'anxiété et de dépression (3). Les individus sont également susceptibles de développer certains symptômes appartenant au carré symptomatique

du TSPT (les intrusions, l'évitement, une altération négative de la pensée et de l'humeur, et une hypervigilance), et le tableau clinique observé peut parfois répondre à la majorité des critères cliniques du TSPT (5). Plus spécifiquement en France, lors de la première semaine de confinement, la prévalence de l'anxiété a été mesurée dans une étude longitudinale à 26,7%, soit deux fois plus qu'avant l'apparition de la pandémie (6).

L'examen de la littérature internationale a montré que des durées plus longues de quarantaine étaient associées à une moins bonne santé mentale avec notamment la mise en évidence de symptômes de TSPT (3). Toutefois l'hétérogénéité des échelles utilisées ne permettent pas, dans beaucoup de cas, de différencier symptômes de TSPT et TSPT avéré. De plus les expériences menées par exemple en France et en Chine ne peuvent se comparer par le niveau de stress engendré. Le confinement a également modifié les routines de vie, si bien que le temps passé à domicile, considérablement augmenté, a conduit à un bouleversement du rythme veille-sommeil et à l'apparition d'insomnies (5). Le confinement est susceptible d'intensifier les craintes liées à la pandémie, ainsi que d'entraîner le mésusage de substances toxiques (alcool, drogues, médicaments). Par ailleurs, l'augmentation de la détresse psychologique pendant l'isolement peut avoir une influence sur les comportements alimentaires (suralimentation et/ou perte de contrôle alimentaire), provoquant un risque accru de surpoids et d'obésité (5).

### Effets psychologiques du déconfinement

Ce versant de l'étude est plus original et récent. La fin du premier confinement national a eu lieu en France le 11 Mai 2020 mais les mesures pour lutter contre le virus ont été prolongées. Le déconfinement opère ainsi un double stress : renoncer à une nouvelle adaptation plus ou moins couteuse mise en place lors du confinement et affronter de nouveau la socialisation et ses exigences dans un contexte modifié, dominé par l'incertitude. Peu d'études ont investigué les effets d'une sortie de confinement due à la COVID-19 sur la santé mentale. En France une étude a mis en évidence une persistance des symptômes (anxiété, dépression, stress, stress post-traumatique) de nombreux mois après la sortie du confinement, un maintien des comportements d'évitement avec le développement d'un sentiment de peur à l'égard des rassemblements en espace public et une crainte de prendre les transports en commun (7). Le confinement a profondément impacté le système économique, de nombreuses personnes ont dû interrompre ou réduire leur activité professionnelle, conduisant à des pertes financières ou à des inquiétudes sur des pertes

financières. Dans de nombreux pays ces pertes financières ont été à l'origine de perturbations psychologiques et d'anxiété de nombreux mois après le confinement (3).

### Population à risque : stress et TSPT

Les populations souffrant de troubles mentaux antérieurs semblent avoir été plus vulnérables à la pandémie. Une étude menée en Chine sur 76 patients avec antécédents de troubles mentaux et 109 sujets témoins en bonne santé pendant le pic de la pandémie de la COVID-19 a mis en évidence des scores moyens plus élevés de symptômes de TSPT, d'anxiété, de dépression, de stress et d'insomnie chez les premiers. Selon les auteurs, un tiers des patients présentant des antécédents de troubles mentaux pourraient répondre aux critères de diagnostic du syndrome de TSPT actuel, toutefois les questionnaires n'incluent pas le critère G (handicap fonctionnel ou souffrance cliniquement significative) (8). Une revue de la littérature menée sur 2734 patients psychiatriques dans le monde entier a montré que deux tiers ont déclaré avoir subi une aggravation de leur trouble psychiatrique préexistant pendant la pandémie de la COVID-19. Cette aggravation se traduit par des scores significativement plus élevés sur les échelles de perturbations psychologiques générales, de symptômes de TSPT et de dépression. L'aspect dimensionnel démontré (9), il reste toutefois à montrer la nature et mesurer la prévalence de l'augmentation de troubles caractérisés.

A notre connaissance, une seule étude a pris pour objet les conséquences de la pandémie de la COVID-19 et du confinement sur la santé mentale de personnes présentant un TSPT caractérisé selon les critères DSM5 dans les suites d'une exposition traumatique. Un consensus généralement accepté consiste en ce qu'une exposition à un traumatisme préalable augmente le risque de troubles psychologiques lorsque les individus sont confrontés à de nouveaux événements stressants. Sur la base de cette hypothèse, une étude longitudinale menée dans la ville de New-York s'est intéressée à l'impact de la pandémie liée à la COVID-19 et du confinement sur deux groupes d'individus préalablement exposés à des événements traumatiques individuels, ayant ou non développé un TSPT. De manière surprenante, les auteurs ont montré une diminution significative des symptômes de TSPT pendant la pandémie de COVID-19 (2). Selon les auteurs, un événement potentiellement traumatique, lorsqu'il est collectif, serait plus propice à faire naître un sentiment d'appartenance à un groupe, favoriser les échanges à propos de l'évènement, aider les individus à contextualiser et gérer ce nouvel évènement indépendamment des traumatismes antérieurs, ce qui

pourrait faciliter la résilience. Néanmoins, ces conclusions doivent rester prudentes tant que ces résultats ne sont pas répliqués.

### Facteurs de risque et de protection

L'identification des facteurs de vulnérabilité et de protection est capitale pour mieux appréhender les répercussions psychologiques de la pandémie, du confinement et à plus long terme du déconfinement, afin de proposer des mesures de protection adaptées. Concernant les facteurs socio-démographiques, le genre féminin, un âge inférieur à 40 ans et un faible niveau d'éducation ont été plus susceptibles de favoriser le développement de symptômes dépressifs, d'anxiété et de TSPT pendant la pandémie (1). Les personnes vulnérables ayant eu avant la pandémie des problèmes de santé mentale ou physique étaient plus susceptibles de développer des symptômes dépressifs et d'anxiété (1, 9). Pour les facteurs liés à la pandémie, la peur d'être infecté et la proximité avec le virus (contact avec des personnes positives) ont été associées à des symptômes d'anxiété (1, 10). Pour les conditions de vie pendant la pandémie, le fait de vivre en zone urbaine a été associée à des symptômes dépressifs et d'anxiété (1). Une période prolongée de quarantaine a été associée à des symptômes d'anxiété (1). L'isolement social était lié à des symptômes dépressifs et de TSPT (1). La pandémie a été relayée de façon permanente et massive par les médias et les réseaux sociaux, ainsi de nombreuses informations inexacts au sujet du virus ont rapidement émergé. Des études ont montré qu'une exposition importante aux médias sur les informations liées à la COVID-19 a été associée à des symptômes dépressifs et d'anxiété (1, 10). Plus intéressant, des recherches ont montré que certains traits de personnalité ou mécanismes de coping pouvaient être des facteurs de risque dans le développement de troubles mentaux pendant la pandémie (1).

Parmi les facteurs de protection, le soutien familial et un âge élevé ont été associés à une meilleure santé mentale pendant la pandémie (10). La présence d'un accès extérieur (balcon, jardin, piscine ...) au logement pendant le confinement a permis de réduire l'isolement social (10). La diffusion en temps utile d'informations sanitaires précises sur la pandémie de la COVID-19 était liée à moins de symptômes dépressifs, d'anxiété et de stress (1). L'application de mesures de précaution réduisant le risque d'infection comme le lavage fréquent des mains, le port du masque ou encore la réduction des contacts avec les personnes, ont été associées à de plus faibles scores de détresse psychologique (10). L'utilisation de mécanismes de coping positifs a permis de réduire les

effets psychologiques de la pandémie (1). Des recherches ont également montré qu'un système d'attachement sécurisant (c.à.d. un enfant qui est en capacité d'exprimer ses besoins de soutien et de proximité) et évitant (c.à.d.

un enfant qui va s'éloigner émotionnellement de lui-même et du monde pour se protéger donc réprimer ses émotions), vécu pendant l'enfance, et permettait de réduire les symptômes d'anxiété et de stress pendant la période pandémique (1).

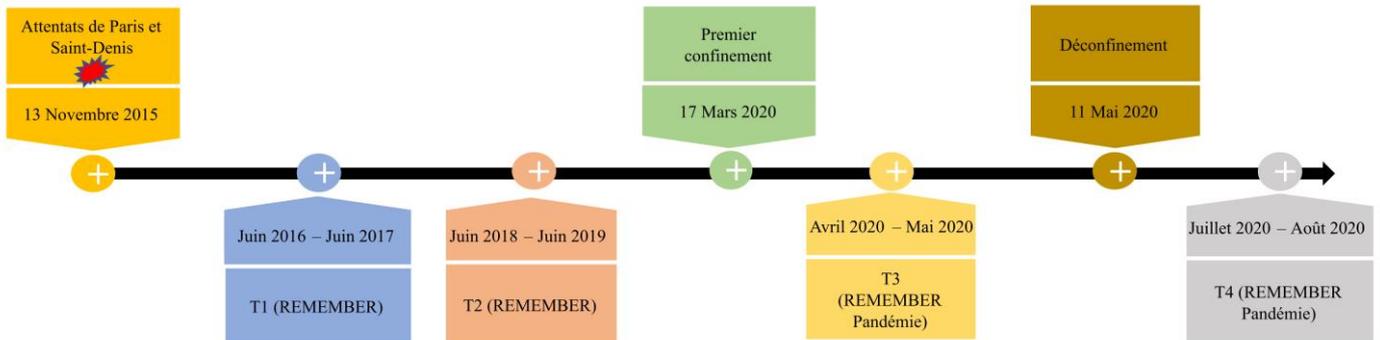


Figure 1 : Dispositif général de l'étude REMEMBER Pandémie

## Conclusion

Ces études montrent qu'en population générale, la pandémie, le confinement et le déconfinement sont des situations favorisant le développement de manifestations anxieuses et dépressives ainsi que l'apparition d'une symptomatologie post-traumatique. Toutefois les méthodes d'évaluation par échelles rendent difficiles d'attester et de quantifier la prévalence de troubles caractérisés. Ceci est particulièrement exact en cas de manifestations anxieuses et de TSPT, en effet une anxiété adaptative peut apparaître sans détresse marquée ou handicap fonctionnel, notamment lorsque l'exposition n'est pas directement traumatique comme l'est un décès brutal dans l'entourage. Les manifestations symptomatiques semblent pouvoir être réduites par la prise en compte des nombreux facteurs de risque avec, au premier plan, l'isolement social et la vulnérabilité psychique antérieure. Les facteurs de coping jouent également un rôle significatif. L'effet de la pandémie sur l'évolution d'un TSPT antérieur a été peu étudié, c'est pourquoi nous avons mis en place une étude longitudinale (« Remember-Pandémie », étude ancillaire du Projet « Remember »), s'intéressant à l'effet de la pandémie, du confinement et du déconfinement sur la santé mentale de sujets ayant été exposés aux attentats de Paris et Saint-

Denis du 13 Novembre 2015 et présentant, ou non, un TSPT caractérisé (Figure 1). Cette étude qui paraîtra prochainement devrait apporter de nouveaux éléments de réponses sur l'évolution d'un TSPT antérieur, pendant la période pandémique.

amine.chakli1996@gmail.com  
francis.eustache@unicaen.fr  
jcdayan@gmail.com

## Références

- (1) Xiong, J. et al. (2020) *J Affect Disord*, 277, 55-64.
- (2) Rutherford, B. R. et al. (2021). *Am J Geriatr Psychiatry* 29(2), 105-114.
- (3) Brooks, S. K. et al. (2020). *The Lancet*, 395(10227), 912-920.
- (4) Tsamakis, K. et al. (2021). *Exp Ther Med* 21(3), 1-1.
- (5) Mengin, A. et al. (2020). *L'encéphale*, 46(3), S43-S52.
- (6) Chan-Chee, C. et al. (2020). *Bull Epidemiol Hebd*, 13, 260-9.
- (7) Tourette-Turgis, C. et Chollier, M. (2021). *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(1), 40-44.
- (8) Hao, F. et al. (2020) *Brain Behav Immun*, 87, 100-106.
- (9) Gobbi, S. et al. (2020). *Front Psychiatry* 16;11:581426. doi: 10.3389/fpsy.2020.581426.
- (10) Luo, M. et al. (2020) *Psychiatry Res*, 291, 113190.

# Impact de la pandémie de COVID-19 sur la santé mentale : les enjeux de la mesure

CAMILLE DAVISSE-PATURET<sup>1</sup>, ALEXANDRA ROUQUETTE<sup>1</sup>, MARIA MELCHIOR<sup>2</sup>, CECILE VUILLERMOZ<sup>1</sup>.

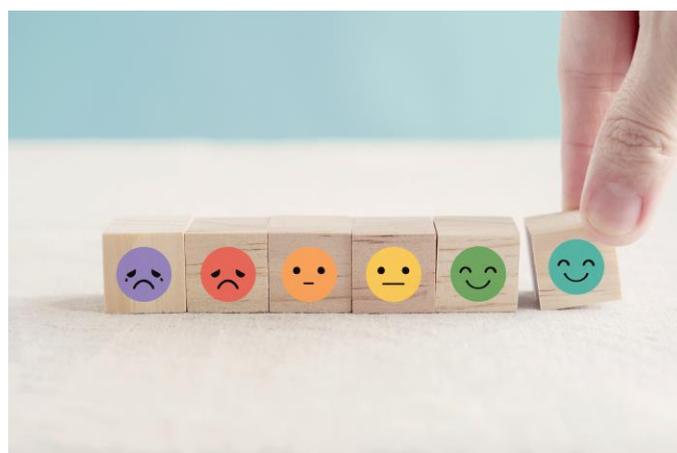
<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, UVSQ, INSERM – U1018, Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, Maison de Solenn, 97 boulevard de Port-Royal, 75014 Paris,

<sup>2</sup> Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Equipe de Recherche en Epidémiologie Sociale, Paris, France

## Epidémiologie des troubles de la santé mentale

L'épidémiologie s'attache à décrire et comprendre la distribution, l'évolution et les déterminants des états de santé, au sein des populations. L'épidémiologie de la santé mentale s'intéresse donc à tous les événements et états concernés par la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé : « état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté ». La santé mentale couvre donc les troubles psychiatriques ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique, mais également le bien-être perçu, la détresse psychologique, la solitude, l'anxiété, le stress, les pensées et comportements suicidaires, etc. Cependant, l'évaluation de ces événements et états n'est pas toujours aisée dans les enquêtes épidémiologiques.

Une première difficulté est liée à la stigmatisation qui entoure les troubles mentaux (1). En fonction de leur culture ou caractéristiques sociales, les personnes seront plus ou moins enclines à répondre à des questions concernant leur santé mentale. Cela peut avoir pour conséquence de sous-estimer la fréquence des troubles psychiatriques dans certaines populations et de biaiser les résultats lors de l'étude des déterminants ou facteurs de risque associés (biais de participation / non-réponse). Un autre type de biais, avec les mêmes conséquences, peut découler de cette stigmatisation, lorsque les personnes interrogées répondent en fonction de ce qui est acceptable selon la société dans laquelle elles vivent (biais de désirabilité sociale). Ce tabou autour des problèmes de santé mentale induit une certaine rareté



*Impact de la pandémie de COVID-19 : comment bien mesurer la santé mentale ?*

des questions sur la présence de symptômes ou d'événements à risque pour la santé mentale (violence, situation sociale compliquée etc.) dans les enquêtes comparativement aux questions sur la santé physique (maladies respiratoires, cardiovasculaires, etc.).

Une deuxième difficulté concerne les outils utilisés pour mesurer la santé mentale dans ces enquêtes. Parce qu'il n'est parfois pas envisageable logiquement et financièrement d'évaluer la santé mentale des participants par des psychologues ou psychiatres, des échelles de mesure sont utilisées pour estimer le niveau de symptômes dépressifs ou anxieux, le risque suicidaire, le stress perçu, etc. Cependant, plusieurs échelles de mesure peuvent évaluer différemment les symptômes d'un même phénomène. Cette variété d'instruments de mesure complique la comparaison entre enquêtes épidémiologiques.

## Les indicateurs de santé mentale en population générale au cours de la pandémie de COVID-19 : deux exemples complémentaires

Dès le début de la pandémie de COVID-19, il était apparent sur la base des études menées dans le cadre d'autres épidémies, que les niveaux de symptômes de dépression, anxiété et trouble du stress post-traumatique étaient susceptibles d'augmenter. En France, plusieurs études se sont intéressées à cette problématique. Les études CoviPrev de Santé publique France et EpiCoV, projet conjoint de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (Inserm) et de la Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation Statistique (Drees), permettent par exemple d'observer l'évolution de différents indicateurs de santé mentale depuis le début de la pandémie.

CoviPrev est une étude transversale répétée (36 vagues depuis mars 2020) sur échantillons indépendants de 2000 personnes âgées d'au moins 18 ans et résidant en France métropolitaine, interrogées à l'aide d'un auto-questionnaire sur internet (2). Les prévalences de dépression et d'anxiété ont été évaluées au moyen de l'échelle Hospital Anxiety and Depression scale (HAD-S). En ce qui concerne l'anxiété, la prévalence est passée de 27% en mars 2020 à 15% en juin 2020 pour remonter progressivement aux alentours de 25% depuis mai 2022. Concernant la dépression, la prévalence a augmenté au-delà de 20% à chaque confinement pour ensuite osciller entre 15% et 18%.<sup>1</sup> Les pensées suicidaires, évaluées par la question : « Au cours des 12 derniers mois, avez-vous déjà pensé à vous suicider ? », avaient une prévalence de 8% en février 2021, qui a progressivement atteint 10% à la fin de l'été 2021 et reste relativement stable depuis.

EpiCoV est une étude longitudinale ayant débutée en mai 2020, représentative des personnes âgées d'au moins 15 ans, résidant en France métropolitaine, Guadeloupe, Martinique ou Réunion, hors EHPAD et prisons, et présentes dans la base des Fichiers Démographiques sur les Logements et les Individus (FIDELI) de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (Insee). Près de 135 000 personnes ont accepté de répondre au questionnaire en ligne ou par téléphone lors de la première collecte de données en mai 2020, puis ont été réinterrogées à l'automne 2020, l'été 2021 et à l'automne 2022. Dans EpiCoV, la prévalence des syndromes dépressifs, évalués par les neuf items du

**Syndrome dépressif mineur** : au moins deux à quatre des neuf symptômes suivants, dont au moins un des deux premiers, doivent être présents plus de la moitié des jours pendant 15 jours consécutifs :

- Perte d'intérêt/plaisir à faire les choses
- Tristesse/déprime/désespoir,
- Troubles du sommeil,
- Fatigue/perte d'énergie,
- Troubles de l'appétit,
- Faible estime de soi,
- Difficultés de concentration,
- Ralentissement psychomoteur perceptible par autrui ou agitation inhabituelle,
- Pensées suicidaires ou auto-agressives (ce dernier symptôme est comptabilisé dès lors qu'il est présent plusieurs jours).

**Syndrome dépressif majeur** : au moins cinq des neuf symptômes ci-dessus, dont au moins un des deux premiers, doivent être présents plus de la moitié des jours pendant 15 jours consécutifs.

Patient Health Questionnaire (PHQ-9), passait de 13,5% en mai 2020 à 11% en novembre 2020 pour rester stables jusqu'en juillet 2021 (3). Néanmoins, cette diminution semblait concerner plus particulièrement les syndromes dépressifs mineurs et moins les syndromes majeurs (*voir encadré*), signe que la tendance à l'amélioration observée était peut-être moins marquée chez les personnes présentant des états dépressifs plus grave. Concernant les pensées suicidaires (évaluée avec la même question que dans CoviPrev), la prévalence était estimée à 2,8% à l'automne 2020 dans EpiCoV.

Malgré des estimations de prévalence sensiblement différentes dans ces deux études, probablement dû aux différences de designs, populations sources et outils de mesure, ces deux études apportent des informations concordantes sur la tendance au cours du temps des indicateurs de santé mentale, et des informations complémentaires avec, par exemple, dans EpiCoV, une compréhension plus fine de l'évolution selon le type de syndrome dépressif. Les pics épidémiques semblent être des périodes à risque d'augmentation des symptômes dépressifs en population générale mais de manière transitoire, en particulier si ces symptômes restent peu nombreux et peu sévères.

<sup>1</sup> Pendant le premier confinement, les prévalences de dépression (autour des 20%) ne sont pas différentes d'une vague à l'autre. En revanche, à la fin du premier confinement, la prévalence chute à 14,1 et la différence est significative avec la vague précédente. Ensuite, les prévalences ne sont plus différentes d'une vague à l'autre jusqu'au

second confinement où elles remontent autour de 20%, de façon significative. Ensuite, elles sont stables jusqu'à la fin du troisième confinement où elles baissent à nouveau de façon significative puis restent stables.

## La mesure de l'« impact » de la pandémie

La pandémie de COVID-19 a entraîné l'augmentation de nombreux facteurs de risque connus pour la santé mentale tels que le deuil, l'isolement, l'incertitude, les violences intrafamiliales, la maladie, les pertes d'emploi etc (4). Dans son communiqué scientifique du 2 mars 2022, l'OMS soulignait l'impact néfaste de la pandémie sur la santé mentale en 2020 et 2021, en particulier chez les populations les plus à risque, notamment les femmes et les jeunes. Début 2021, une revue systématique a évalué l'impact de la survenue de la pandémie sur la prévalence des épisodes dépressifs majeurs et des troubles anxieux au niveau mondial à partir d'études représentatives de la population générale, ayant des données comparables en termes d'outils de mesure, de lieux et d'âge, avant et depuis le début de la pandémie (5). Une augmentation de 27,6% des épisodes dépressifs majeurs et de 25,6% des troubles anxieux, attribuable à la pandémie, était estimée et retrouvée associée au taux d'infection par le SARS-CoV-2 et à une mobilité humaine réduite.

Evaluer l'« impact » de la pandémie à partir des enquêtes épidémiologiques telles qu'EpiCoV et CoviPrev peut s'avérer compliqué car elles ont été mises en place après le début de la pandémie. Dans ce cas, les études préalables au début de la pandémie, représentatives de la même population et utilisant des instruments de mesure comparables peuvent permettre d'estimer cet impact. Par exemple, l'enquête européenne par interview sur la santé EHIS (European Health Interview Survey) a permis d'estimer la prévalence des syndromes dépressifs (mesurés par le PHQ-9) dans la population française à 10,9% 2019 et donc de conclure, grâce aux données d'EpiCoV à une augmentation de ces syndromes au tout début de la pandémie puis à un retour au niveau de 2019, excepté pour les syndromes dépressifs majeurs dont la prévalence restait légèrement supérieure en juillet 2021 par rapport à 2019 (3).

Le Baromètre Santé, enquête transversale répétée sur échantillons indépendants depuis 30 ans peut aussi être utilisé pour évaluer l'impact de la pandémie. Par exemple, la proportion de personnes dépassant les repères de consommation d'alcool à moindre risque (maximum un verre par jour et pas tous les jours) en 2020 n'était pas différente de celle du Baromètre Santé en 2017 (6). Concernant la prévalence des pensées suicidaires, les données du Baromètre Santé 2020 indiquent que la diminution observée entre 2014 et 2017 semble se poursuivre en 2020 pour revenir à des valeurs similaires à celles de 2010, sauf chez les 18-24 ans où elle passe de 3,3% en 2014, à 5,0% en 2017 et à 7,4% en 2020.

Une autre possibilité pour évaluer l'impact de la pandémie est d'utiliser les études de cohorte en population générale préexistantes à la pandémie comme, par exemple, dans le projet ANR – SAPRIS ayant mutualisé les données de cinq grandes cohortes préexistantes en France (CONSTANCES, Nutrinet, E3N-E4N pour les adultes, et Elfe et Epipage pour les enfants).

Enfin, le Système National des Données de Santé (SNDS) qui regroupe les bases de données de l'Assurance maladie, les données des hôpitaux (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information - PMSI) et des causes médicales de décès (CépiDC) permet de disposer de données avant/après la pandémie sur l'utilisation du système de soins en santé mentale (consommation de soins et prescriptions médicales). Par exemple, depuis 2020, une hausse de la consommation de psychotropes tels que les anxiolytiques, hypnotiques, antipsychotiques, antidépresseurs a été observée à partir des données du SNDS (7). Cette approche repose néanmoins sur certaines hypothèses (par exemple que les tendances observées seraient dues à une dégradation de la santé mentale et non à un changement dans le fonctionnement du système de soins) mais elle ne nécessite pas de mener d'interview, et les données sont collectées en routine, sans biais de déclaration, mobilisables relativement rapidement.

## Santé mentale durant la pandémie de COVID-19 dans des populations spécifiques

De nombreuses observations des professionnels de santé ont soulevé des interrogations sur certains groupes potentiellement plus à risque de voir leur santé mentale détériorée durant la pandémie. Voici quelques exemples d'études épidémiologiques spécifiques qui ont donc été menées :

Jeunes adultes. L'étude CONFINS menée auprès de 2 260 jeunes adultes observait un risque plus élevé de dépression, anxiété et pensées suicidaires associé au fait d'être étudiant, résultat confirmé sur les données d'EpiCoV (8).

Population en situation de précarité sociale. L'étude ECHO indiquait une prévalence de 30% des symptômes de dépression, évalués par le PHQ-9, en juin 2020, parmi des personnes accueillies en centre d'hébergement d'urgence (9). Cette étude, basée sur un échantillon de convenance, ne permet pas de généraliser cette prévalence à toutes les personnes faisant face à une précarité de logement. Cependant, elle permet d'apporter un éclairage sur la santé mentale de cette population peu étudiée et que la pandémie a probablement durement touchée.

Professionnels de santé. L'étude PsyCOVer s'est quant à elle intéressée à la santé mentale des professionnels de santé au cours de la pandémie en France (10). Cette étude, non représentative a montré des prévalences élevées d'épisode dépressif majeur (51,2% avec 20,9% de cas modérés à sévères, selon le PHQ-9), d'anxiété (58% avec 19,8% de cas modéré à sévère, selon le GAD-7), d'état de stress post-traumatique (8,9% selon PCL-5) et d'épuisement professionnel (18,2% selon le Maslash Burnout Inventory) dans cette population.

## Conclusion

Cette synthèse non exhaustive sur l'impact de la pandémie sur la santé mentale montre la qualité des nombreuses études mises en place en un temps record au cours de cette période. Malgré l'urgence de la situation et la complexité engendrée par la réorganisation des modes de travail, de nombreux chercheurs se sont réunis dès le début de la crise pour permettre la collecte de données sur la santé mentale, anticipant cet impact et la nécessité de récolter prospectivement les informations indispensables pour le mesurer, étudier les facteurs de risque et permettre d'avertir précisément les professionnels de santé et décideurs. On peut cependant regretter un manque de consensus et de coordination qui a entraîné l'utilisation d'outils et de méthodologies diverses compliquant ainsi la communication vers la population et les instances de décisions. Afin d'optimiser la réponse du système de santé lors de futures crises, il est important d'anticiper dès à présent 1/la systématisation de la surveillance de différents indicateurs de santé mentale, au-delà de la dépression,

de l'anxiété et des comportements suicidaires, tels que l'état de stress post-traumatique ou encore la consommation de substances psychoactives, dans différentes populations, notamment les plus jeunes, avec des outils standardisés, 2/le choix, la validation, voire le développement des instruments de mesure à utiliser et 3/les modes de coopération entre les équipes de recherche, les représentants de la société civile, les agences sanitaires et les instances de décisions.

camille.davisse-paturet@inserm.fr

alexandra.rouquette@inserm.fr

maria.melchior@inserm.fr

cecile.vuillermoz@inserm.fr

## Références

- (1) Thornicroft, G. et al. (2022) *Lancet*. 400 (10361):1438-80.
- (2) Santé publique France. (2023) <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19>.
- (3) Hazo, J-B. et Costemalle, V. (2022) *Drees*; 06/2022.
- (4) Holmes, EA. et al. (2020) *Lancet Psychiatry*.7(6):547-60.
- (5) COVID-19 Mental Disorders Collaborators, (2021) *Lancet*. 98 (10312): 1700-12.
- (6) Andler, R. et al. (2021) *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*.;17:304-12.
- (7) Weill, A. et al. (2021) France: EPI-PHARE (Groupement d'intérêt scientifique ANSM-CNAM);
- (8) Arsandaux, J. et al. (2021) *BMJ Open*.;11(8):e053231
- (9) Scarlett, H. et al. (2021) *J Affect Disord Rep*.;6:100243
- (10) Bertuzzi, L. et al. (2022) *BMJ Open*.;12(1):e053009

# Impact du 1<sup>er</sup> confinement de 2020 sur le sommeil et les rêves en France

PERRINE RUBY

*Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Equipe Perception Attention Mémoire (PAM), Centre Hospitalier Le Vinatier, 95, Bd Pinel, Bron - France*

Après l'annonce, sans préambule, sans qu'on l'ait vu venir, sans qu'on ait pu s'y préparer psychologiquement, du 1er confinement, le 17 mars 2020, le monde de la recherche a rapidement compris qu'une situation inédite et importante était en train de se passer. L'inédit était dans l'inconnu, l'ampleur (échelle nationale/mondiale) des mesures adoptées, la privation de liberté généralisée présentée comme mesure de protection, et l'acceptation consciente, généralisée aussi, de ces mesures. La recherche y a vu d'emblée une situation à documenter parce que grave, historique mais aussi parce que de manière complètement improbable et même impensable, c'est tout le pays qui semblait être dans des conditions contrôlées de laboratoire. Tout le monde enfermé, en condition réelle de menace, d'incertitude et d'impuissance face à une catastrophe naturelle, tout le monde avec les mêmes règles de restriction de sortie, et des écrans comme seule fenêtre sur l'actualité. Un esprit de scientifique ne pouvait pas passer à côté de cette possibilité d'étude d'une situation si généralisée et inédite et en même temps "naturelle" et "contrôlée", la recherche ne pouvait pas laisser les âmes confinées insondées. Qu'allaient-elles nous dire, nous révéler sur l'impact et les enjeux de la situation ? sur sa nature anthropologique et politique ? sur la fonction du rêve en situation extrême ?

## L'enquête "Confinement, Sommeil et Rêves"

Cette enquête en ligne (Limesurvey) a été conçue pour tester l'effet de la pandémie et du confinement sur les modes de vie (consommation d'écran, d'alcool, de tabac, sport, activité sexuelle...), le sommeil (durée et qualité de sommeil) et les rêves (fréquence et contenu des rêves et des cauchemars). Sa diffusion à partir du 6 avril 2020 sur tout le territoire français a été permise par des médias

régionaux et nationaux. Elle a rencontré un succès très important. La période du confinement a en effet été le lieu d'une attention portée vers l'intériorité et vers des échappatoires à la rationalité et la dureté étouffante de la vie éveillée. Plus de 3300 réponses ont été enregistrées pendant la période stricte du premier confinement (6 avril – 12 mai 2020), elles provenaient de toutes les régions de France, de personnes âgées de 15 à 80 ans, principalement de sexe féminin (76%).

La lecture des rêves et des cauchemars des 1477 personnes qui en avaient raconté au moins un dans l'enquête m'a renversée, saisie, dans cette autre façon de raconter l'actualité, dans ce que l'onirisme convoque comme symbole, comme émotions, de ce que le rêve dit de nos attentes et de nos craintes, de notre volonté de nous en sortir, de notre intimité émotionnelle. La lecture de ces rêves m'a émue parce que les rêves regardent le monde avec le cœur, parce qu'ils m'ont fait accéder à cette humanité commune et à cette nature collective, qu'on ne pouvait plus partager et vivre. Ces rêves m'ont donné envie de les partager avec mes concitoyennes et concitoyens parce qu'on y voit qu'on est toutes et tous dans le même bateau, qu'on veut se battre, parce qu'ils donnent du courage (et de l'espoir) face aux menaces qu'ils annoncent. C'est dans cet objectif que j'ai décidé de rapporter et discuter les résultats de l'enquête "Confinement, sommeil et rêve" dans un livre. Il a été publié en 2021 aux éditions EDP Sciences sous le titre *Rêver pendant le confinement* (1). On peut y lire plus de 350 des quelques 3000 rêves et cauchemars reçus pendant le premier confinement, dont les exemples ci-dessous.

## Effet du confinement sur les modes de vie, le sommeil et les rêves

Une analyse descriptive des réponses reçues a révélé un fort impact du confinement sur les modes de vie, le sommeil et les rêves.

### Mode de vie

- 61% des personnes ont dit télé-travailler ou télé-étudier
- la durée d'exercice physique par jour a été annoncée en moyenne à 44 min avant et 32 min pendant le confinement.
- le temps passé sur les écrans par jour a été estimé en moyenne à 5,4 h avant et 7,4 h pendant le confinement.
- les relations sexuelles entre partenaires ont été annoncées comme moins fréquentes pendant par rapport à avant le confinement par 31% des personnes (plus fréquentes = 9%, aussi fréquentes = 44%).
- la peur de tomber malade a été exprimée (à hauteur de 5/10 ou plus) par 36% des personnes, et la peur que des proches tombent malades (5/10 ou plus) par 73% des sondées.
- presque 50% des personnes sondées ont trouvé le confinement difficile à vivre ou angoissant (à hauteur de 5/10 ou plus).

### Sommeil

- presque 50% des personnes sondées ont rapporté que leur cycle de sommeil a été modifié pendant le confinement (à hauteur de 5/10 ou plus).
- 46% des personnes ont dit dormir plus pendant par rapport à avant le confinement (19% ont dit dormir moins)
- 46% des personnes ont dit s'endormir moins facilement pendant par rapport à avant le confinement.
- 41% des personnes ont dit se réveiller plus souvent la nuit pendant par rapport à avant le confinement.
- 27% des sondées ont dit faire des siestes plus souvent pendant par rapport à avant le confinement (13% ont dit en faire moins souvent).

### Rêves

- 38% des sondées ont dit avoir des souvenirs de rêves plus fréquents pendant par rapport à avant le confinement (9% ont dit en faire moins souvent).
- 19% des sondées ont dit faire des rêves plus négatifs et 7% des rêves plus positifs pendant par rapport à avant le confinement.
- la fréquence moyenne des cauchemars pendant le confinement était de environ 2/mois (norme : moins de 1 par mois (2), seuil pathologique : 4/mois (3)).
- thèmes les plus fréquemment rapportés pour les rêves : action se passant à l'extérieur ou activité en plein air, interactions avec ses proches, action se passant à

l'intérieur, érotisme, travail, disputes/batailles, foules ou groupe ou réunion ou rassemblement, calin ou " hug " ou bisous ou embrassades

- thèmes les plus fréquemment rapportés pour les cauchemars : appréhension ou inquiétude, sentiment d'impuissance, mort, être poursuivi, conflits, échec ou ne pas se sentir à la hauteur, agression, séparation, maladie, enfermement, étouffement ou suffocation ou oppression ou manque d'air.

- exemples de rêves et cauchemars rapportés :

*28 mars 2020 " J'étais dans la rue (non identifiable comme endroit précis) et des policiers me prenaient en chasse à pied car je n'avais pas d'attestation de sortie, je m'enfuyais. Puis à un moment on a commencé à me tirer dessus donc j'ai répliqué avec une arme à feu."*

*30 mars 2020 " J'avais peur d'avoir donné le virus à mon copain juste avant le confinement et à ma famille en me rendant sur mon lieu de confinement. Ma famille survivait mais mon copain mourrait et je ne pouvais même pas me rendre à son enterrement. Ensuite je retournais dans mon appartement à la fin du confinement et je pouvais enfin me rendre sur sa tombe, je ne le reverrai plus jamais..."*

*7 avril 2020 " Toilettes publiques très sales faisant ressentir beaucoup de dégout, avec ma mère et ma sœur à l'intérieur avec moi. Défécation interminable qui remplit totalement les toilettes et en déborde avec sensation que ça n'en finira jamais "*

*11 avril 2020 " J'ai fait un rêve érotique (moi et ma partenaire) je me sentais bien et en sécurité nous étions chez moi dans la chambre les émotions étaient intenses et riches. "*

*24 avril 2020 " Cela se passe au café associatif où l'on sort habituellement avec mes amis. Il y a des habitués du lieu, mes deux amies et un ami. On a assisté à un super concert, c'était bondé de monde, on dansait tous, je sentais les personnes tout contre moi, on était tellement serrés, on dansait des pogos et des danses trad en couple, je sentais les mains, le corps de mes partenaires, c'était trop agréable, j'étais extrêmement heureuse, je passais une excellente soirée, merveilleux, j'en avais tellement envie et besoin. C'était très fort en émotions. "*

*Début mai 2020 " Je suis dans mon lit et j'ai fait que crier car je rêve qu'on m'oblige à respirer à l'envers ! comme un masque on veut me retourner les poumons, je suffoque, je hurle, ça fait un mal de chien ! mais les médecins m'obligent et me disent qu'il le faut pour me sauver !! je me réveille en nage ! c'était horrible je fais partie d'une sorte d' « essai médical » ou de « traitement »..."*

Les résultats ci-dessus permettent de quantifier l'impact de la pandémie et du confinement sur les modes de vie, le sommeil et les rêves. Le stress et l'angoisse sont très présents comme on pouvait s'y attendre. Ils expliquent au moins en partie les modifications de sommeil (difficulté d'endormissement, réveils nocturnes) et de rêve (les éveils nocturnes de 2 min ou plus facilitent le rappel des rêves (4)). Les difficultés d'endormissement ont sûrement

été aussi augmentées par l'augmentation du temps passé sur les écrans, la lumière des écrans étant connue pour retarder l'endormissement (5). La bonne nouvelle a été l'augmentation de la durée de sommeil la nuit et la fréquence des siestes la journée chez beaucoup de personnes pendant le confinement, sûrement à la faveur de l'assignation à résidence. La disparition du temps de transport et de préparation le matin a en effet libéré du temps qui a pu être utilisé pour allonger le temps de sommeil nocturne. Et le fait d'être chez soi a aussi donné accès à un espace permettant de faire une sieste la journée (lit, canapé, pièce calme et isolée), ce qui est rarement le cas sur les lieux de travail.

### Rêver pour réguler ses émotions

Concernant le contenu des rêves, comme on pouvait s'y attendre, dès le premier confinement de 2020, les rêves des Françaises et des Français ont été colonisés par le sujet de la crise sanitaire et ses conséquences (virus, maladie, mort, surcharge de l'hôpital, masques, distanciation sociale, incertitude face à l'avenir, enfermement, catastrophes naturelles...). Les cauchemars ont d'ailleurs énormément augmenté pendant cette période, atteignant une fréquence de deux par mois contre moins d'un par mois en routine (2) (le seuil considéré comme pathologique est de 4 cauchemars par mois chez l'adulte, (3)). D'après le modèle neurocognitif du cauchemar (activation du système limbique pendant le sommeil et les rêves ayant pour conséquence l'atténuation de l'intensité émotionnelle des souvenirs (6)), les cauchemars représentent un échec du système de régulation des émotions à l'œuvre pendant le sommeil et le rêve. Dans le cadre de ce modèle on peut ainsi envisager que la surcharge du système émotionnel pendant le confinement a débordé plus souvent que d'habitude les capacités de régulation pendant le sommeil et a ainsi abouti à une augmentation de la fréquence des cauchemars. Cependant, à notre grande surprise, si presque 19% des personnes interrogées ont dit faire des rêves plus négatifs que d'habitude (scénario attendu), 7% ont dit en faire des plus positifs que d'habitude. Ces rêves mettaient souvent en scène des désirs et plaisirs qu'on ne pouvait plus réaliser pendant la vie éveillée (1) (balade et sport en extérieur, fêtes entre amis, réunions familiales, voyages...).

Les récits récoltés dans l'enquête nous ont permis de proposer que les rêves sont impliqués dans la régulation des émotions via différents mécanismes. Il y aurait la **catharsis** d'abord, le rêve réaliste qui réaliserait (et évacuerait) nos peurs les plus aigües (maladie ou mort de nous-même ou de nos proches, catastrophe naturelle

dévastatrice...). La **réorganisation** ensuite, avec des rêves, souvent métaphoriques, qui proposent des nouvelles perspectives par inversion, transposition, changement de contexte, généralisation, symbolisation ou autre (attaques de vampires ou d'extra-terrestres) permettant une atténuation de l'intensité émotionnelle par un phénomène de prise de distance, de représentation différente. Et finalement la **compensation**. C'est ce que cette enquête a permis de découvrir, en situation extrême, quand le système de régulation est débordé, le cerveau endormi semble essayer de recréer un équilibre émotionnel en produisant de la joie, du plaisir et du bonheur pour compenser la noirceur de la vie éveillée. Des rêves spectaculairement positifs ont en effet émergé pendant le confinement (1) (fêtes, rêves érotiques, humanité et planète sauvée dans un monde où la maladie et les problèmes d'énergie n'existent plus..).

### Rêver pour prendre conscience d'évolutions sociétales ?

Mais c'est la clairvoyance des rêves lus dans leur dimension collective et sociétale qui est la plus troublante. Dès le premier confinement les rêves des Françaises et des Français ont mis en scène des rebonds épidémiques à répétition, des catastrophes naturelles, la crainte d'une police arbitraire et coercitive, l'arrivée de la guerre et du fascisme. Comme dans « Rêver sous le III<sup>ème</sup> Reich » (récits de rêve collectés par Charlotte Beradt entre 1933 et 1939 en Allemagne, (7)), tout semble indiquer que les rêves sont capables de rendre apparente une réalité non encore perceptible ou acceptable par la conscience éveillée, mais pourtant bien présente ou en devenir. Ces deux ouvrages laissent penser que les rêves dans leur dimension collective sont en mesure de révéler ce que l'avenir nous réserve et qui est en gestation.

Les résultats de l'enquête « Confinement, Sommeil et Rêves » appellent ainsi à prendre les rêves pour ce qu'ils sont : une réalité humaine précieuse et urgente à prendre en compte sérieusement.

perrine.ruby@inserm.fr



#### Références

- (1) Ruby P. (2021). Rêver pendant le confinement. EDP Sciences
- (2) Robert G. & Zadra A. (2008). J Sleep Res 17, 132-139
- (3) DSM-5. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. (2013).
- (4) Vallat R et al. (2017). Front Hum Neurosci. 11:132
- (5) Christensen M et al. PLoS One 11(11):e0165331 (2016).
- (6) Levin R. & Nielsen T. (2007) Psychol Bull 133, 482-528
- (7) Beradt C. (2004). Rêver sous le III<sup>ème</sup> Reich. Payot et Rivages

# Que savons-nous des troubles de l'odorat associés à la Covid-19 ?

PIERRE-MARIE LLEDO et FRANÇOISE LAZARINI

*Institut Pasteur, Université Paris Cité, Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 3571, 75015 Paris*

Le coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) est l'agent infectieux responsable de la pandémie de la Covid-19. L'insuffisance respiratoire aiguë est souvent la cause du décès, d'où le nom initialement attribué à cet agent viral. Mais, malgré cette dénomination, de nombreux patients atteints de la Covid-19 présentent des symptômes extra-respiratoires, notamment des symptômes neurologiques qui ne peuvent être liés au syndrome respiratoire aigu. Parmi ceux-ci, une perte soudaine de l'odorat des personnes infectées par le SARS-CoV-2 a été signalée dans le monde entier dès le début de la pandémie. Pourtant, le rôle direct de ce coronavirus dans l'anosmie est resté longtemps inconnu et fait toujours débat.

La perte totale ou partielle de l'odorat (respectivement anosmie ou hyposmie) est un symptôme courant chez les personnes atteintes de la Covid-19, en particulier lors d'une contagion par la souche historique du SARS-CoV-2. Environ 80 % des personnes infectées ont souffert de troubles de l'odorat plus ou moins sévères. Même si cette incidence a diminué fortement depuis l'émergence de la souche mutante Omicron (1), elle pose toujours la question de la manière avec laquelle ce coronavirus prive les personnes infectées de leur sens olfactif alors qu'il était connu pour s'attaquer exclusivement aux cellules épithéliales des voies respiratoires.

Initialement jugée peu probable, l'hypothèse selon laquelle le SARS-CoV-2 infecterait d'autres cellules que les cellules épithéliales, s'est imposée peu à peu. Les neurones ou d'autres types de cellules de l'organe sensoriel olfactif pourraient être une cible de choix pour ce coronavirus. En empruntant la voie olfactive, le SARS-CoV-2 pourrait envahir le système nerveux central (on parle alors de neuroinvasion) et être à l'origine ou accélérer la progression de pathologies neurologiques ou

psychiatriques comme la maladie d'Alzheimer ou des troubles anxio-dépressifs (2 - 4). Si tel est le cas, la question qui se pose alors est de comprendre comment un virus qui se transmet essentiellement par les aérosols peut-il envahir le cerveau ?

Rappelons qu'il n'y a que quelques millimètres qui séparent la muqueuse olfactive, située dans la partie supérieure de la cavité nasale, du premier relais cérébral que l'on nomme le bulbe olfactif. Le système olfactif, composante importante des voies respiratoires, est donc susceptible d'offrir au coronavirus une voie d'entrée directe, et courte, du nez vers le cerveau. Selon cette hypothèse, le SARS-CoV-2 pourrait infecter les neurones sensoriels olfactifs situés dans l'épithélium olfactif ; les virions parviendraient ensuite au bulbe olfactif par l'intermédiaire des faisceaux d'axones des neurones olfactifs qui traversent la *lamina propria* de la muqueuse olfactive. Le coronavirus se propagerait ensuite du bulbe olfactif au reste du cerveau. Ce scénario hypothétique expliquerait à la fois le dysfonctionnement olfactif et les autres manifestations neurologiques associées à la Covid-19. Voyons les preuves et les controverses associées à cette hypothèse.

## L'organe sensoriel

Les fosses nasales sont tapissées d'une muqueuse olfactive qui occupe une surface totale de 2 à 3 cm<sup>2</sup> sur les parois latérales et médianes du toit de la cavité nasale. Cette région profonde dans nos narines comprend trois catégories de cellules : les cellules de soutien, les cellules basales et les neurones sensoriels olfactifs. Ces derniers sont de véritables neurones qui possèdent de nombreux cils exprimant les récepteurs olfactifs (qui lient les molécules odorantes) découverts fortuitement par R. Axel

et L. Buck en 1991. Ainsi, loin d'être un tissu cellulaire homogène, la muqueuse olfactive se présente plutôt comme une mosaïque de cellules avec des îlots de neurones sensoriels enchâssés dans une vaste muqueuse respiratoire.

Pour que les neurones sensoriels puissent être activés, il faut que les molécules odorantes soient portées par l'air que nous inspirons. Chaque jour, nous inspirons environ 23 000 fois et ventilons près de 12 m<sup>3</sup> d'air. De l'air jusqu'à votre cerveau, le chemin des odeurs n'est pas simple, mais depuis la découverte de Richard Axel et Linda Buck, nous connaissons un peu mieux ce trajet complexe. Pour interpréter l'anosmie décrite dès le début de la pandémie de la Covid-19, l'une des hypothèses avancées impliquait la présence d'un œdème transitoire au niveau des fentes olfactives et donc d'une désagréable sensation de « nez bouché » que nous connaissons en cas de rhume. Cette congestion nasale produite par l'œdème empêcherait le passage de l'air amenant les molécules odorantes vers les neurones sensoriels.

### L'origine de la perte de l'odorat ?

En cherchant à identifier la cause de cette anosmie plus ou moins durable, plusieurs laboratoires ont écarté très vite l'hypothèse de l'obstruction des fentes olfactives car elle ne peut expliquer le caractère durable de l'anosmie alors que l'obstruction nasale n'est que temporaire. Pour Sandeep Datta, neuroscientifique à la faculté de médecine de l'université Harvard, l'infection virale de l'épithélium nasal concerne principalement les cellules de soutien (dites « sustentaculaires ») et les cellules souches, mais non les neurones sensoriels directement. Cette hypothèse qualifiée de « non nerveuse » a été avancée en raison de l'absence de récepteur ACE2 (pour « enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ») à la surface des neurones sensoriels olfactifs. Or, ACE2 est un récepteur emprunté par SARS-CoV-2 pour pénétrer dans les cellules. A contrario, les cellules sustentaculaires qui soutiennent et protègent les neurones olfactifs, expriment à leur surface les récepteurs ACE2. Or, ces cellules exercent deux fonctions importantes : d'une part, elles maintiennent dans le mucus qui tapisse l'épithélium olfactif, un équilibre ionique nécessaire au fonctionnement normal des neurones olfactifs qui produisent des signaux électriques à destination du bulbe olfactif, et d'autre part elles fournissent aussi un soutien métabolique et mécanique aux cils situés à l'extrémité des neurones olfactifs. Or, les récepteurs qui détectent les odeurs sont concentrés sur ces mêmes cils. En perturbant le fonctionnement des cellules sustentaculaires, le coronavirus altérerait indirectement la signalisation nerveuse de l'organe sensoriel vers le cerveau,

perturbant ainsi la capacité des patients COVID-19 à sentir (5).

Pour tester cette hypothèse, l'équipe dirigée par Nicolas Meunier, de l'université Paris-Saclay, a infecté des hamsters par voie nasale. Deux jours plus tard, environ la moitié des cellules sustentaculaires des rongeurs étaient infectées. Si les neurones olfactifs restaient épargnés, leurs cils avaient complètement disparu (6). Mais cette étude ne précisait pas si les dommages étaient causés par le virus lui-même ou par une invasion de cellules immunitaires responsable d'une réponse inflammatoire exacerbée de l'organe sensoriel.

Avec nos collègues de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Inserm et de l'AP-HP, nous avons conduit une étude translationnelle afin de résoudre cette énigme (7). Pour ce faire, nous avons eu recours à des hamsters infectés par les narines mais aussi à des patients atteints de la Covid-19 en 2020. Notre étude montre de façon inattendue que les tests classiques RT-PCR pratiqués sur les écouvillonnages nasopharyngés peuvent se révéler négatifs alors même que le virus persiste dans l'épithélium olfactif. Nous avons révélé la présence du SARS-CoV-2 dans les neurones sensoriels humains par une technique de brossage des fosses nasales réalisée en complément de l'écouvillonnage nasopharyngé du test PCR, et à partir de patients présentant une perte d'odorat plus ou moins longue. Ce travail nous a permis de préciser les différentes étapes qui concourent aux troubles olfactifs des patients atteints de la Covid-19 (figure 1) :

- 1) Disparition des cils portés par les neurones sensoriels après l'infection virale ;
- 2) Présence du coronavirus dans les neurones sensoriels olfactifs ;
- 3) Désorganisation des strates qui constituent l'épithélium olfactif liée à une apoptose massive. L'épithélium qui est naturellement organisé en lamelles régulières se trouve déstructuré par l'infection virale ;
- 4) Invasion du virus dans le premier relais cérébral du système olfactif, le bulbe olfactif ;
- 5) Présence d'une neuroinflammation importante et durable dans le bulbe olfactif et d'ARN viral dans plusieurs régions du cerveau.

Tout récemment, des chercheurs américains ont confirmé pour la souche historique du SARS-CoV-2, la persistance virale dans de multiples sites de l'organisme, dont le cerveau, chez des patients décédés de la Covid et non vaccinés (8). Chez ces sujets, le virus avait infecté différents sous-types de neurones lors de l'infection aiguë et à plus de sept mois après l'apparition des symptômes (8). Ce neurotropisme et cette neuroinvasion n'ont

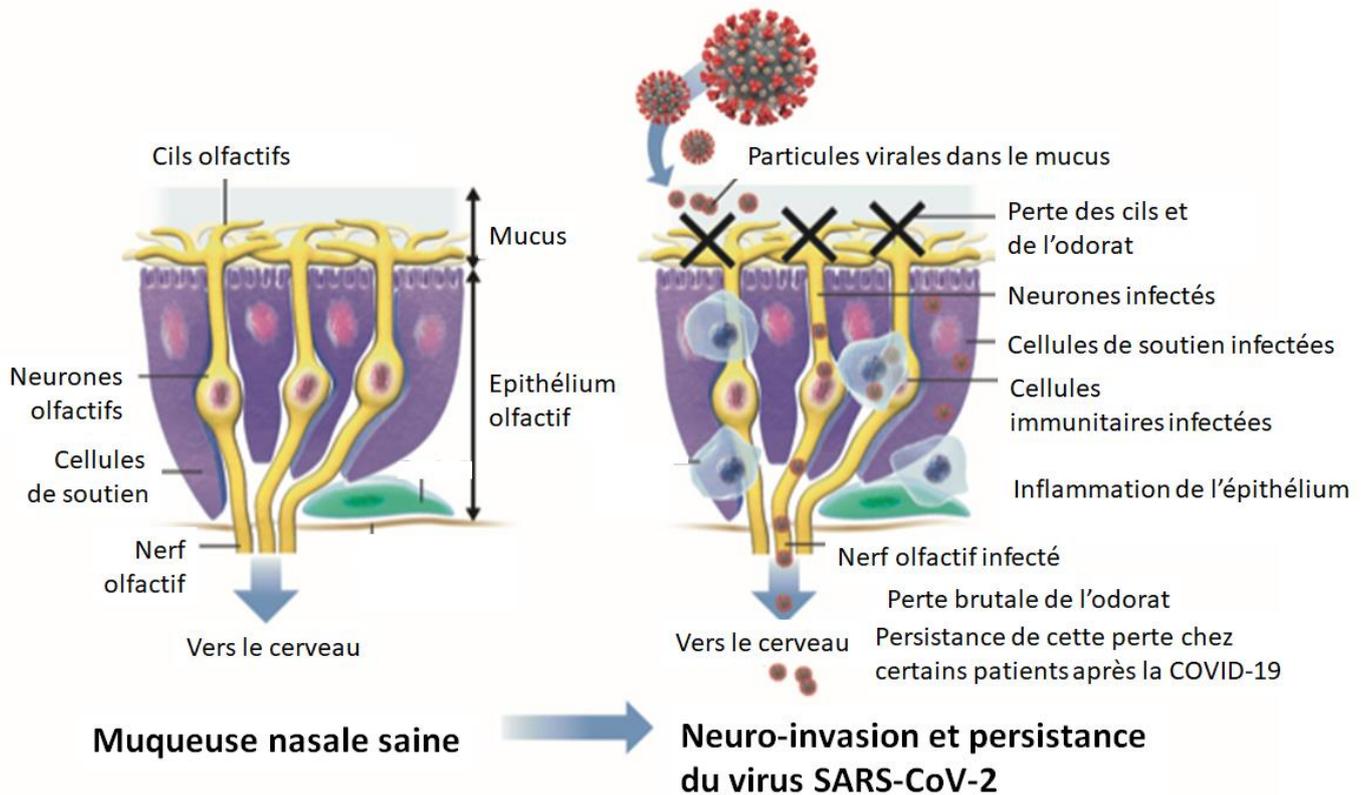


Figure 1 : Schéma représentant les différentes étapes qui surviennent au niveau de l'appareil sensoriel et qui concourent à l'anosmie liée à la Covid-19.

toutefois pas été retrouvés pour les variants de SARS-CoV-2 comme les souches Delta, Omicron BA.1 ou BA.2, suggérant des physiopathologies distinctes selon les souches virales (c.-à-d. historique ou variants) (9).

D'autres indices sur la façon dont le coronavirus fait disparaître la sensibilité à détecter des odeurs proviennent de personnes qui se remettent d'une anosmie. La majorité des patients perdent l'odorat soudainement et le récupèrent rapidement, conservant parfois une distorsion transitoire de la perception des odeurs (parosmie). En revanche, quelques-uns présentent une anosmie beaucoup plus persistante et recouvrent l'odorat des mois plus tard (10). Or ces patients ont complètement éliminé SARS-CoV2 de leur muqueuse olfactive mais présentent une réduction importante du nombre de neurones sensoriels olfactifs matures dans l'épithélium olfactif, ce qui pourrait expliquer leur hyposmie ou leur parosmie. La perte de neurones sensoriels chez ces patients est probablement liée à l'inflammation locale persistante de l'épithélium olfactif, avec la présence de lymphocytes T et de macrophages infiltrés. La capacité de rétablissement de la fonction olfactive dépend de l'élimination du virus, de la résolution de l'inflammation et des capacités régénératrices de l'épithélium olfactif qui permettent une protection supplémentaire contre l'agression constante des toxines présentes dans l'air que nous inhalons. Grâce à cette fonction de réparation, que l'on peut stimuler par une

rééducation olfactive, les troubles de l'odorat ne devraient perdurer guère plus de quelques mois, permettant ainsi aux patients atteints de la Covid-19 de pouvoir bénéficier à nouveau de ce sens essentiel à la qualité de vie.

pierre-marie.lledo@pasteur.fr

lazarini@pasteur.fr

#### Références

- (1) Vaira L.A., et coll. (2022). *Rhinology*. 2022 Oct. DOI: 10.4193/rhin22.294.
- (2) Meinhardt J., et coll. (2021). *Nat Neurosci* 24, 168–175
- (3) Song E., et coll. (2021). *J Exp Med* 218 : e20202135
- (4) Bauer L., et coll. (2022). *Trends Neurosci* 45, 358–368
- (5) Brann D.H. et coll. (2020). *Sci Adv* 6(31) : eabc5801
- (6) Bryche B., et coll. (2020). *Brain, Behavior and Immunity* 89, 579-586
- (7) de Melo G.D., et coll. (2021). *Sci Transl Med* 13(596) : eabf8396
- (8) Stein S.R., et coll. (2022). *Nature* 612, 758-763
- (9) Khan M., et coll. (2022). *Neuron* 110, 3919-3935
- (10) Menzel S., et coll. (2022). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. doi: 10.1007/s00405-022-07781-1.

# L'atteinte de la barrière hématoencéphalique comme complication de la Neuro-COVID

CAIO FERNANDO COELHO et VINCENT PREVOT

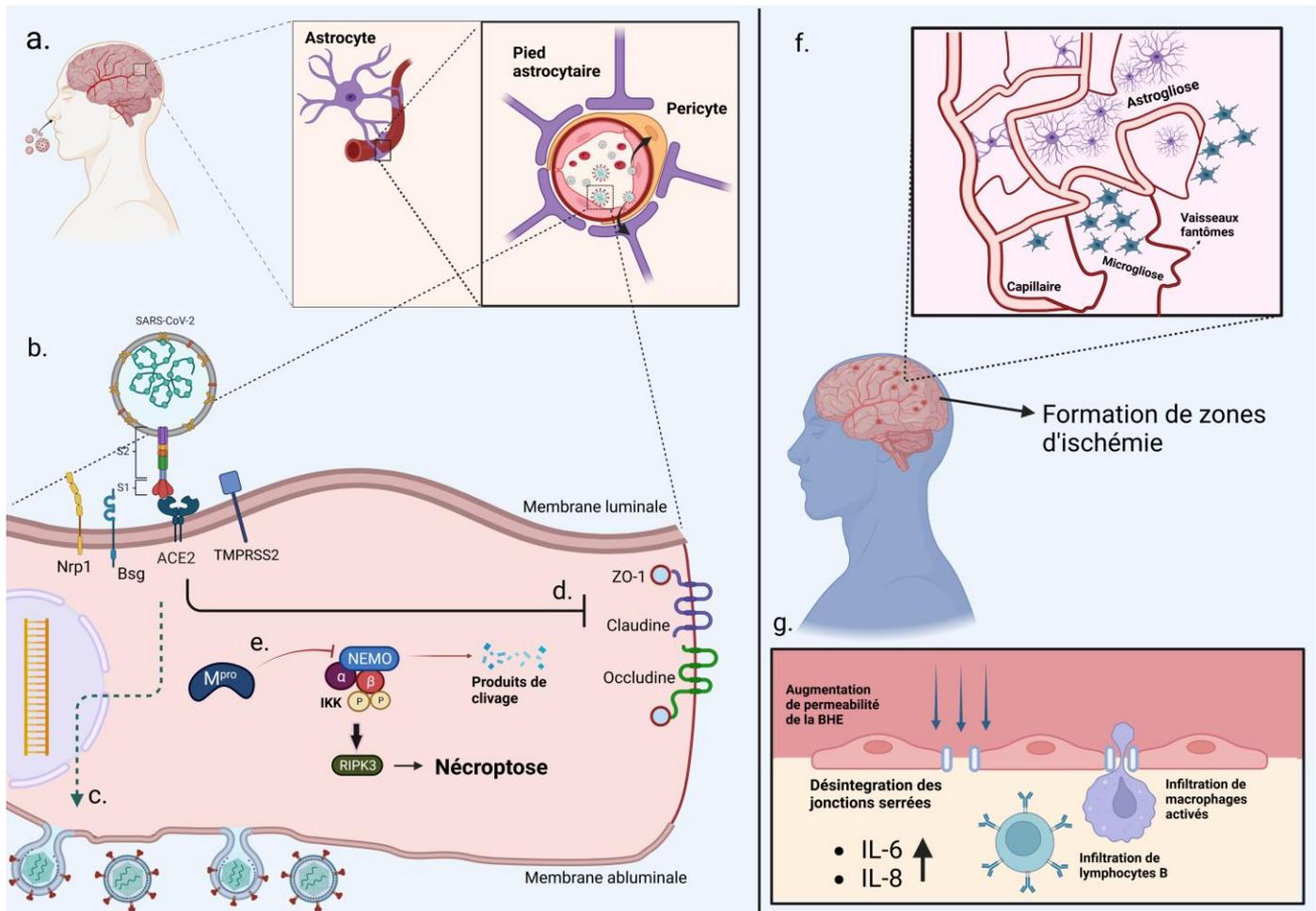
*Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Laboratoire Développement et plasticité du cerveau neuroendocrine, Lille  
Neuroscience & Cognition, UMR-S1172, Lille, France*

La COVID-19 a été décrite pour la première fois en décembre 2019, à Wuhan, en Chine, comme une maladie caractérisée par des symptômes respiratoires : toux sèche et difficultés respiratoires qui peuvent aboutir à une pneumonie et à un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) (1). A partir du moment où la maladie a été décrite, le nouveau bêta-coronavirus SARS-CoV-2 (coronavirus du SRAS 2) a été découvert comme étant son agent étiologique (1). En plus des symptômes respiratoires, des symptômes neurologiques ont aussi été observés chez les patients atteints de COVID-19, notamment l'agueusie et l'anosmie, présentes dans 38.5 % de ces patients (1). D'autres atteintes neurologiques peuvent apparaître selon la sévérité de l'infection du système nerveux central (SNC), telles que confusion mentale, crises épileptiques, céphalée et/ou une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, tout cela étant réuni sous la dénomination de Neuro-COVID (1). Ainsi, ces symptômes neuropsychiatriques sont au centre d'une nouvelle pathologie nommée la COVID longue, pour laquelle les patients rétablis d'un épisode de COVID peuvent présenter de l'anxiété, des dépressions, des troubles du sommeil ou un « brouillard cérébral » (problèmes de mémorisation à court terme et de concentration), parmi d'autres symptômes systémiques (1-3 – voir également en particulier les articles de Lydia Chougar, Jacques Hugon et Olivier Godefroy et coll. dans ce dossier). Un patient peut développer une COVID longue qui n'est pas toujours associée à des symptômes neurologiques, indépendamment de la sévérité de l'infection COVID-19 initiale (2). Il existe des preuves scientifiques préliminaires de la capacité des vaccins COVID-19 à réduire le risque d'infection à long terme par le virus COVID-19 (4).

## Un lien entre Neuro-COVID et atteintes de la barrière hématoencéphalique ?

En accord avec les symptômes neurologiques, des analyses histopathologiques des différentes zones du cerveau des patients décédés de la COVID-19 ont constaté la présence de microthromboses, des zones de micro-infarctus et des microhémorragies (5). De plus, les études en Imagerie par Résonance Magnétique montrent des images qui suggèrent une atteinte microvasculaire, alors que d'autres montrent par dosage ELISA une augmentation d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), ce qui met en évidence une rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE) chez ces patients (6,7). Récemment, une étude sur une cohorte de patients Neuro-COVID a démontré que ceux dont les symptômes neurologiques étaient plus sévères avaient des marqueurs de dommage de la BHE dans le liquide céphalo-rachidien (7). Ces données, alliées au fait que le SARS-CoV-2 peut infecter des cellules endothéliales de différents organes, ont poussé les chercheurs à étudier les effets de l'infection de SARS-CoV-2 sur les cellules endothéliales cérébrales et sur la BHE elle-même.

La BHE est composée des cellules endothéliales cérébrales qui se distinguent de celles composant l'endothélium des autres organes par le fait que les cellules composant la monocouche de cet endothélium sont reliées entre elles par des jonctions serrées et forment ce que l'on appelle une unité neurovasculaire avec les péricytes périvasculaires et les pieds astrocytaires qui entrent en contact avec la lame basale qui les entoure (8). Ces deux types cellulaires ont été identifiés comme de potentielles cibles de l'infection par le SARS-CoV-2 (Figure 1a): i) les péricytes cérébraux montrent un changement phénotypique quand ils sont exposés à la protéine *spike* (S) du virus *via* un



**Figure 1 : Le virus SARS-Cov-2 est susceptible d’infecter les trois types de cellules qui composent l’unité neurovasculaire dans l’atteinte de la barrière hématoencéphalique.** a. Par voie hémogénique, le virus peut atteindre et infecter les cellules endothéliales puis les péricytes et les astrocytes. b. Pour y parvenir, il entre dans la cellule endothéliale cérébrale à l’aide du récepteur au SARS-Cov-2 ACE2 et trois de ses co-récepteurs : Nrp1, TMPRSS2 et Bsg. c. Le virus se réplique et traverse l’endothélium de la membrane luminale vers la membrane abluminale à partir de laquelle, il peut infecter les autres cellules de l’unité neurovasculaire. d. L’exposition à la protéine S diminue l’expression des protéines des jonctions serrées. e. Finalement, la M<sup>pro</sup> du SARS-CoV-2 clive NEMO et induit une nécroptose via l’activation de RIPK3 dans les cellules endothéliales. f. La mort de ces cellules mène à la formation de « vaisseaux fantômes », et de zones d’ischémie dans le cerveau dues à la Neuro-COVID. Microgliose et astrogliose peuvent aussi être détectées dans les analyses histopathologiques des patients décédés. g. Au final, les altérations dans les propriétés BHE, comme la perte d’étanchéité et la plus grande expression de molécules d’adhésion, augmentent le passage de cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-6 et IL-8) et l’infiltration de macrophages et lymphocytes B. Créé sur Biorender.com

remaniement de leur profil contractile et miofibrogénique tel que l’augmentation de l’expression de l’alpha-actine musculaire lisse ( $\alpha$ -SMA), la fibronectine, le collagène I et NOTCH3 (9). ii) L’infection des astrocytes par le virus *in vitro* altère leur capacité à maintenir la survie des neurones en co-culture, un mécanisme qui pourrait participer à l’atrophie corticale observée chez les patients avec une COVID longue (3). Par ailleurs, une augmentation de GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) a été observée dans le sérum de patients COVID19 atteints d’encéphalite, ce qui est un marqueur de dommage astrocytaire (10). L’astrogliose a également été décrite dans les études histopathologiques de patients COVID, même si celle-ci semble être plus fréquente chez les patients âgés (5). De plus, le virus peut infecter les cellules hCMEC/D3 (un modèle de cellules endothéliales

cérébrales) et s’y répliquer de façon à atteindre leur membrane abluminale (Figure 1b,c) (11). Enfin, notre équipe a pu décrire la présence d’ARN viral dans les cellules endothéliales cérébrales par hybridation *in situ*, chez des patients décédés de COVID19 (12).

### Une route hémogénique pour le SARS-CoV2 ?

L’hypothèse de l’existence d’une route hémogénique d’infection cérébrale par le SARS-CoV-2 a gagné en force après des études démontrant que la protéine S pouvait changer les propriétés de la BHE (sans forcément diminuer la viabilité des cellules endothéliales *in vitro*) : elle réduit l’expression des protéines des jonctions serrées (notamment ZO1-Zonula occludens-1, occludine et claudine 5) (Figure 1d), augmente celle des molécules

d'adhésion et des métalloprotéinases, *i.e.*, réduit l'étanchéité, augmente l'adhésion aux cellules inflammatoires (ce qui facilite leur transmigration vers le SNC) et induit un profil pro-inflammatoire des cellules endothéliales (10). La protéine S est utilisée par le SARS-CoV-2 pour entrer dans les cellules cibles, au travers de sa liaison avec le récepteur de l'enzyme de conversion d'angiotensine 2 (ACE2, qui physiologiquement convertit l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7) (10). En plus, le virus SARS-CoV-2 se sert aussi de corécepteurs pour augmenter la force de liaison à l'ACE2, et ainsi, augmenter la probabilité d'infecter sa cible, c'est le cas de la neuropiline-1 (Nrp-1), de la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS-2) et de la basigine (Bsg), qui sont exprimées par les cellules endothéliales cérébrales (10-12).

### Le SARS-CoV2 induit la nécroptose des cellules endothéliales cérébrales

D'autres protéines de la machinerie virale, comme M<sup>pro</sup> (*main protease*, protéase principale), une enzyme clé dans la maturation par clivage des pré-proprotéines produites par le matériel génétique du virus, peuvent aussi avoir des effets délétères pour la cellule endothéliale cérébrale (Figure 1e) (12). C'est ce qui a été démontré par l'équipe du Pr. Markus Schwaninger de l'Université de Lübeck. À la suite de son entrée dans la cellule endothéliale, à l'aide des corécepteurs Nrp1 et de la basigine, la M<sup>pro</sup> du SARS-CoV-2 clive le modulateur du facteur nucléaire B – NF-κB (NEMO) (12). Par des approches *in vitro*, l'équipe a démontré que la M<sup>pro</sup> clivait la protéine NEMO notamment dans des extraits d'endothélium cérébral humains et murins. Grâce à d'autres approches *in vitro*, comme l'usage de la spectrométrie de masse, les auteurs ont pu décrire les sites de clivage de NEMO par M<sup>pro</sup>.

NEMO est un composant essentiel de la voie canonique conduisant à l'activation de NF-κB par des facteurs inflammatoires tels que l'interleukine (IL)-1β. L'expression de M<sup>pro</sup> dans les cellules endothéliales cérébrales bloque cette activation de NF-κB et empêche la translocation nucléaire de sa sous-unité p65 après activation du récepteur d'IL-1β (12). Elle augmente aussi la mort cellulaire sous l'action de TNF-α (12). Le clivage de NEMO dans les cellules endothéliales cérébrales active la cascade de la nécroptose et conduit à la formation de « vaisseaux fantômes » (Figure 1e): il s'agit de la membrane basale des anciens capillaires (détectée par l'immunomarquage de collagène IV) en l'absence de cellules endothéliales (détectée par l'immunomarquage

de CD34) (12). Ces vaisseaux fantômes sont retrouvés en plus grand nombre chez les patients décédés de la COVID19 que chez les personnes décédés d'une autre cause. Chez l'animal, par exemple chez les hamsters (qui peuvent naturellement être infectés par le virus) et les souris K18-hACE2 (où l'ACE humaine est insérée par transgénèse et exprimée sous le contrôle du promoteur kératine 18), l'infection par le SARS-CoV-2 induit cette altération microvasculaire dans le cortex. Cela a pour conséquence d'augmenter la perméabilité de la BHE et la formation des zones ischémiques, même si chez le hamster, cette altération microvasculaire semble être réversible (Figure 1f) (12). L'hypoxie et la mort neuronale qui sont susceptibles de résulter de cette rupture de la barrière cérébrale pourrait expliquer l'augmentation de Nfl (protéine du neurofilament) dans le sérum des patients Neuro-COVID avec encéphalite (10).

### Conséquences neurologiques d'une atteinte de la BHE

Quelles seraient donc les conséquences de l'atteinte de la BHE dans le décours physiopathologique de la COVID19 ? A priori, la perte d'étanchéité augmenterait le passage des cytokines inflammatoires provenant de périphérie, notamment l'interleukine -6 et -8 (7), produites par la tempête cytokinique dans la COVID19). L'augmentation d'expression de molécules d'adhésion pourrait contribuer à faciliter l'infiltration de macrophages et lymphocytes B dans le SNC de ces patients (Figure 1g) (7). En effet, la dérégulation de l'immunité innée est aussi associée à la présence de symptômes neuronaux dans la COVID longue (7). L'hyperactivation microgliale et la microgliose pourraient aussi faire partie de ce tableau (5). Ces différents processus physiopathologiques pourraient conduire, comme il a été mentionné précédemment, à la réduction du volume de matière grise dans le cerveau des patients COVID long et expliquer, au moins en partie, les symptômes neuropsychiatriques qui en résultent (3,7). L'atteinte de certaines régions du système limbique pourrait expliquer l'augmentation de la prévalence de dépression et troubles d'anxiété dans cette population (3,7). Le suivi d'une cohorte de patients Neuro-COVID a révélé que le groupe de patients atteints d'une Neuro-COVID sévère ou moyen ont, par la suite, une plus grande probabilité de développer une COVID longue que ceux atteints d'une Neuro-COVID légère (7). D'autre part, cette étude a montré que la concentration dans le LCR de protéines liées à la rupture de la BHE était augmentée chez les patients avec une Neuro-COVID sévère, mais pas dans le cas de la Neuro-COVID légère (7).

## Un rôle protecteur de la mélatonine ?

Si l'atteinte de la BHE suite à l'infection par SARS-CoV2 est à l'origine des formes les plus graves de Neuro-COVID et prédispose à la COVID longue, l'identification de molécules permettant d'inhiber l'infection des cellules endothéliales cérébrales ou d'empêcher la rupture de la BHE serait très bénéfique pour les patients. Par exemple, récemment, nous avons constaté, en collaboration avec l'équipe de Ralf Jockers de l'Institut Cochin, à Paris, et l'équipe du Pr. Schwaninger, à Lübeck, que la mélatonine pouvait diminuer l'infection cérébrale par le SARS-CoV-2 et la formation de « vaisseaux fantômes » chez les souris K18-hACE2 (13). La mélatonine agirait sur ses récepteurs endothéliaux pour diminuer l'expression des corécepteurs Nrp1 et TMPRSS2, mais aussi d'interférer directement avec la liaison de la protéine S sur l'ACE2 humaine. Ces deux phénomènes semblent atténuer l'entrée du virus dans les cellules endothéliales (13).

## Conclusion

L'atteinte de la BHE serait vraisemblablement l'une des complications de la COVID19 et l'étendue de celle-ci pourrait conditionner la sévérité de la Neuro-COVID (7). Même si certaines de ses altérations microvasculaires pourraient être réversibles (12), il y a de fortes chances que l'atrophie corticale qui pourrait en résulter puisse être à l'origine des symptômes neuropsychiatriques de la COVID longue (2,5). Les manifestations neurologiques développées suites à une infection par le SARS-CoV2 sont une réalité (1,2,7), cependant l'existence d'une infection directe des neurones par ce virus fait toujours débat (5). Comme exposé dans ce dossier, le virus

pourrait infecter les cellules endothéliales cérébrales, endommager l'unité neurovasculaire et causer des épisodes ischémiques susceptibles de conduire à une mort neuronale dans des régions cérébrales plus ou moins étendues. Pour améliorer la qualité de vie des patients susceptibles de développer la COVID longue, et aussi permettre la prise en charge de la Neuro-COVID, les stratégies thérapeutiques de neuroprotection proposées doivent prendre en compte le risque que présente l'infection sur l'intégrité et la fonction de la BHE afin de circonvenir les séquelles neurologiques à court et long terme.

caio.coelho@inserm.fr  
vincent.prevot@inserm.fr

## Références

- (1) Harapan B.N. et Yoo H.J. (2021) *J Neurol* 268 (9) : 3059-3071
- (2) Davis E.H. et al. (2023) *Nat Rev Microbiol* (13) :1-14
- (3) Crunfli F. et al. (2022) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 119(35): e2200960119
- (4) Antonelli, M., et al. (2022) *Lancet Infect Dis* 22, 43-55
- (5) Cosentino G. et al. (2021) *Eur J Neurol* (11):3856-3865
- (6) Uginet M et al. (2021) *J Med Virol* (7):4374-4381
- (7) Etter M.M. et al. (2022) *Nat Commun* 13(1):6777
- (8) Langen U.H. et al. (2019) *Annu Rev Cell Dev Biol* 35:591-613
- (9) Khaddaj-Mallat R. et al. (2021) *Neurobiol Dis* 161:105561
- (10) Almutairi M.M. et al. (2021) *Front Med (Lausanne)* 8:745789
- (11) Krasemann S et al. (2022) *Cell Reports* 17(2):307-320
- (12) Wenzel J. et al. (2021) *Nat Neurosci* 24(11):1522-1533.
- (13) Cecon E. et al. (2022) *Cell Mol Life Sci.* 79(7):361.

## L'imagerie fonctionnelle ultrasonore à résolution microscopique

NOÉMI RENAUDIN, MICKAEL TANTER  
et SOPHIE PEZET

*Institut Physique pour la Médecine Paris, INSERM  
U1273, ESPCI Paris, CNRS UMR 8063, PSL  
Université Recherche, Paris, France*



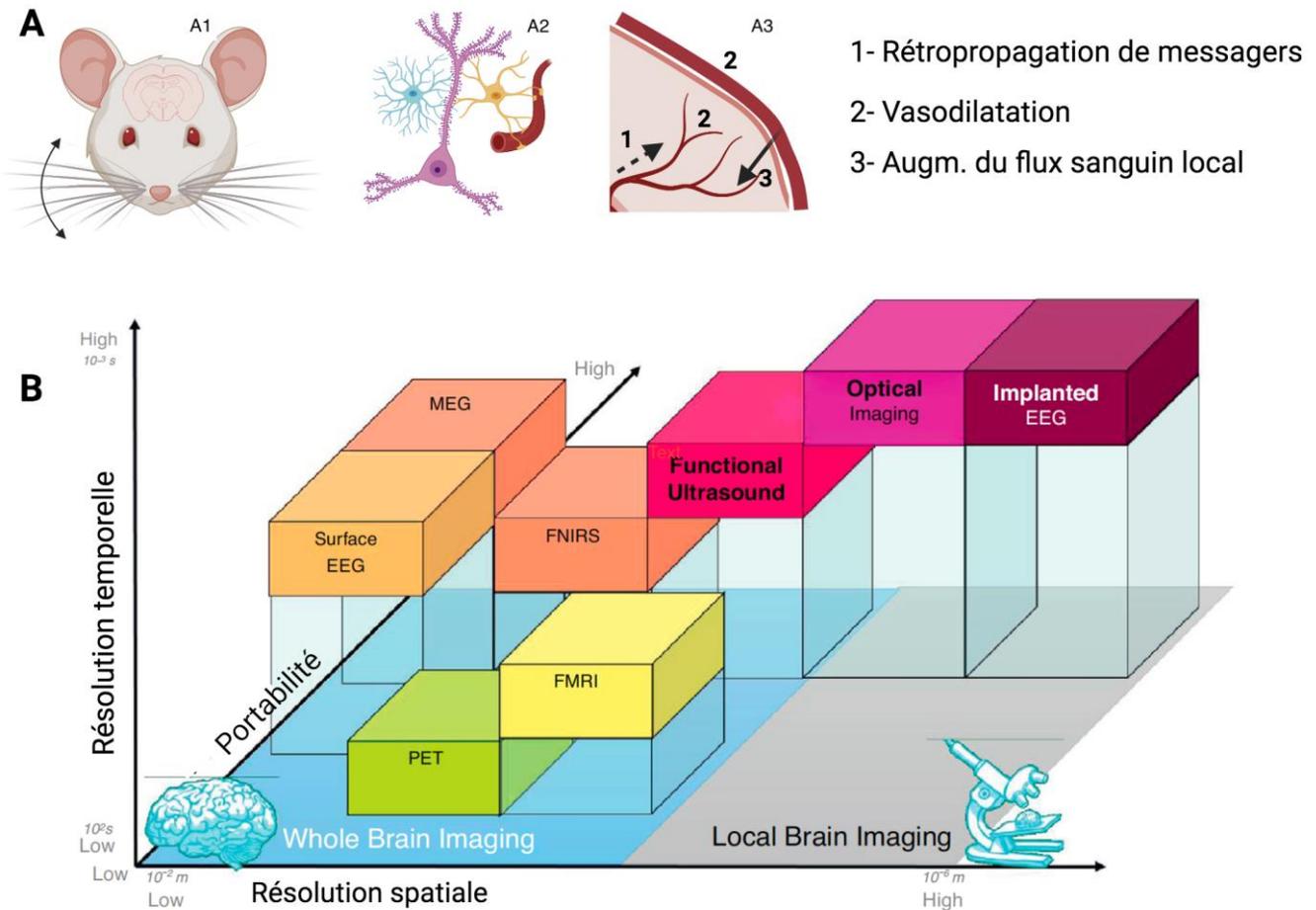
Depuis les travaux fondateurs des anatomistes comme Ramon y Cajal ou Golgi qui ont apporté une connaissance structurale des constituants des systèmes nerveux périphériques et centraux, puis de l'électrophysiologie qui a permis de comprendre le fonctionnement des connections neuronales, la neuroimagerie permet d'étudier le fonctionnement du cerveau de façon intégrée.

### Etude du fonctionnement cérébral

Les nombreuses techniques qui ont été développées mesurent des éléments physiques différents permettant d'imager et de quantifier la structure cérébrale (comme l'intégrité des substances blanche ou grise) ou enfin les changements neurophysiologiques liés à l'activation neuronale. L'étude de l'activité neuronale au niveau cérébral peut être réalisée par électrophysiologie, technique qui mesure directement l'activité neuronale dans un volume réduit de tissu, avec une résolution temporelle importante. Cependant, elle est invasive. La technique de l'électroencéphalogramme (EEG) permet également de mesurer l'activité neuronale, grâce à des électrodes qui sont placées sur le scalp. Cependant, celles-ci étant situées loin des structures cérébrales à étudier, la résolution spatiale est assez faible. D'autres techniques s'intéressent indirectement à l'activation neuronale comme l'imagerie PET (Imagerie par émission de positrons) qui mesure la consommation locale de glucose lors de l'activation neuronale,

l'imagerie des récepteurs, l'imagerie calcique ou enfin l'imagerie à sondes sensibles au potentiel électrochimique des neurones (qui sont toutes deux des techniques invasives).

Du fait de l'existence du ***couplage neurovasculaire***, qui est un mécanisme neurobiologique complexe mettant en œuvre de nombreux types cellulaires (neurones, cellules gliales et cellules du système vasculaire, figure 1A2), l'activation neuronale locale induit, via la libération de neuropeptides et autres substances vasoactives, la propagation d'un message rétrograde vasodilatateur tout le long de l'arbre vasculaire : des capillaires aux artères piales superficielles (figure 1A3). Les conséquences de ces mécanismes neuro-gliaux sont un afflux sanguin local (Figure 1A3). Une majorité des techniques de neuroimagerie cliniques utilisent ce principe pour étudier le fonctionnement cérébral. Chacune suit un des éléments de ce couplage. Par exemple, l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (fMRI) mesure



- 1- Rétropropagation de messagers
- 2- Vasodilatation
- 3- Augm. du flux sanguin local

**Figure 1** : Le couplage neurovasculaire est le principe neurobiologique à l'origine d'une majorité de techniques de neuroimagerie fonctionnelle. A: Schémas résumant le mécanisme du couplage neurovasculaire. Suite à une stimulation, (comme la déflexion des vibrisses chez le rongeur, (A1) ou à l'implication du sujet dans une tâche donnée, l'activation neuronale localisée induit, via un mécanisme complexe impliquant des cellules gliales et des cellules de l'intégrité vasculaire (A2). Il s'agit d'une augmentation du flux sanguin local, dû à un message rétrograde provenant des capillaires jusqu'aux artères piales superficielles et des artères pénétrantes (A3, mécanismes 1 à 3). B : Résumé et comparaison des résolutions spatiale et temporelle, ainsi que de la portabilité de grandes familles de modalités d'imagerie et d'étude du fonctionnement cérébral. Modifié de (2). MEG : Magnétoencéphalographie, EEG: Électroencéphalographie, FNIRS : Imagerie spectroscopique proche infrarouge, fMRI : Imagerie fonctionnelle par résonance magnétique, PET : Tomographie par émission de positons, FUS ; imagerie fonctionnelle ultrasonore.

la désoxygénation locale grâce à la mesure du signal BOLD (*Blood Oxygen Level-Dependent*) ; alors que l'imagerie optique de signaux intrinsèques ou de NIRS (*Near Infrared Spectroscopy*) mesure les variations de fluorescence de tissus au cours des variations de flux sanguin local.

Toutes ces techniques ont leurs forces et leurs faiblesses en termes de résolutions spatiales, temporelles, taille de la zone étudiée et enfin de la portabilité des dispositifs expérimentaux nécessaires. Certaines (comme les techniques d'imagerie optique) ont une excellente résolution spatiale (quelques micromètres à une centaine de micromètres), permettant d'identifier les compartiments vasculaires différents, mais un champ de vue restreint, ne permettant pas d'étudier avec une haute résolution spatiale le couplage sur une zone plus grande. A

l'inverse, les techniques qui ont un grand champ de vue (comme la fMRI), ont une résolution spatiale moins bonne (centaines de micromètres à quelques millimètres) et ainsi ne permettent pas d'étudier les changements d'activité neuronale ou les variations de flux sanguin local de façon très résolutive (Figure 1B). De plus, ces techniques varient grandement de par leur sensibilité et leur portabilité. La grande majorité ont une faible portabilité, rendant difficile l'imagerie chez l'animal vigile libre de ses mouvements.

Du fait de l'absence de méthodologies permettant de suivre les variations vasculaires cérébrales à plusieurs échelles (micro- et mésoscopique), certaines études fondamentales sur la physiologie cérébrale ou sur le rôle central des hormones sur la régulation vasculaire cérébrale n'ont pu être réalisées. En effet, aucune technique à ce jour ne peut mesurer simultanément en

détail les effets de l'activation neuronale à l'échelle microscopique dans des zones cérébrales distinctes et éloignées les unes des autres. **La technique d'imagerie idéale pour réaliser de telles études devrait avoir une excellente résolution spatiale, avec un large champ de vue.** De plus, afin de mieux cerner la physiologie de ces régulations, elle devrait être applicable à l'animal vigile.

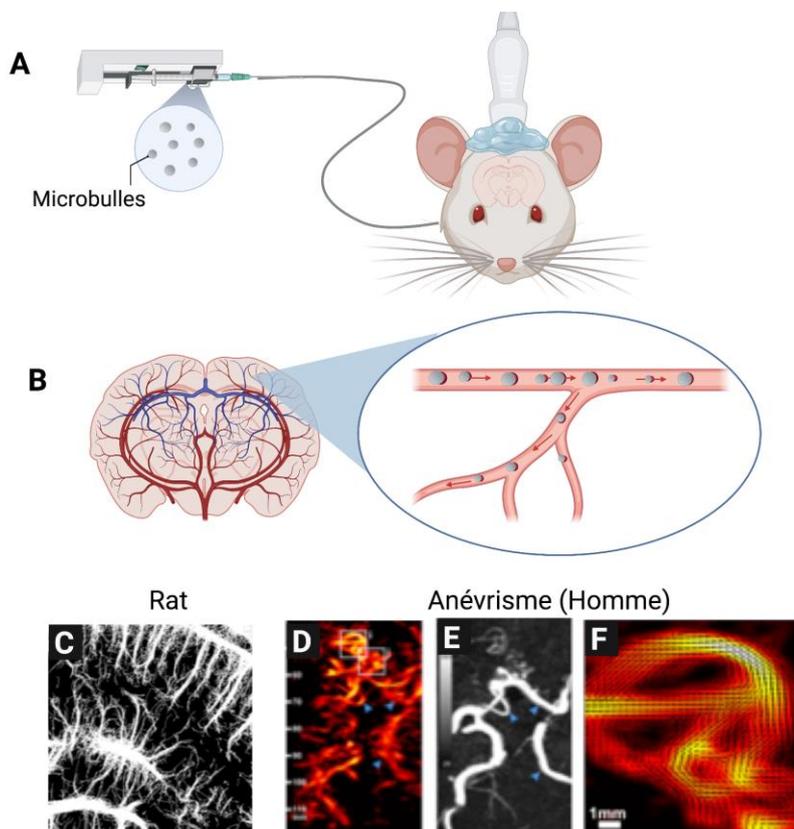
### L'imagerie de super-résolution ultrasonore

L'imagerie ultrasonore (ou échographique) est une modalité d'imagerie extrêmement utilisée en pratique clinique du fait de sa capacité à diagnostiquer un très grand nombre de pathologies des tissus mous du corps humain, de sa simplicité d'utilisation et de son relatif faible coût. L'imagerie ultrasonore a connu un bouleversement majeur au cours des 10 dernières années, avec le développement et l'utilisation dans le domaine des neurosciences de **l'imagerie ultrasonore ultrarapide** (La Lettre des Neurosciences n°42, 2012 et n°54, 2018). Sa cadence d'imagerie est fortement augmentée par rapport à l'imagerie ultrasonore conventionnelle et permet (grâce aussi à l'utilisation d'algorithmes de traitements de données de pointe) d'imager en plus des flux rapides, des flux beaucoup plus lents (1mm/sec), comme ceux observés au niveau des artérioles, ce qui n'était pas possible auparavant (1). Cette technique, qui a une excellente sensibilité aux

variations de flux sanguin locaux, permet l'étude du fonctionnement cérébral chez le nouveau-né humain et dans de nombreuses espèces animales (2) avec une excellente résolution spatiale (100  $\mu$ m) et temporelle (0,2 msec). Il est à noter, que du fait de l'existence d'une atténuation du signal et de la création d'aberrations au cours de la traversée des ondes dans le crâne, ces études sont réalisées dans des conditions où l'os est fin comme chez la souris adulte et le rat juvénile (où l'on image à travers la peau et le crâne), ou sans os. Ainsi, chez le nouveau-né humain, l'imagerie est réalisée au travers de la fontanelle. Enfin, chez le rat adulte, l'os crânien est remplacé par une fenêtre de plastique compatible (3).

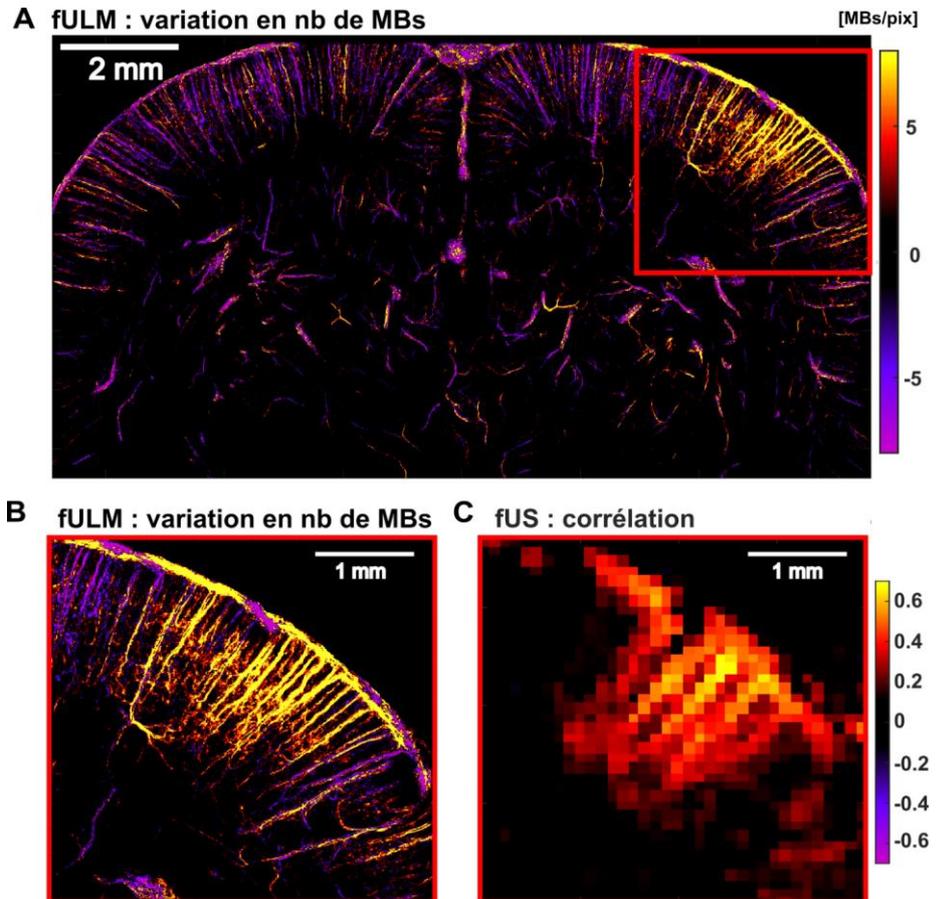
En 2015, grâce à l'utilisation de nouveaux agents de contrastes (composés de microbulles détectables par les ultrasons) injectées par voie intraveineuse, nous avons développé une nouvelle technique de neuroimagerie extrêmement résolutive : **la super-résolution ultrasonore** (4).

Outre sa capacité à augmenter considérablement la sensibilité de la technique, permettant ainsi de s'affranchir des atténuations produites par l'os chez le rat adulte (5), elle permet pour la première fois la détection de l'arbre vasculaire avec une résolution d'une centaine de microns et un grand champ de vue pour des études cliniques (6) et pré-cliniques (4, 7). De plus, grâce au développement d'algorithmes complexes permettant le suivi individuel de ces microbulles, il est



**Figure 2 :** Principe de la super-résolution ultrasonore (fULM) et application dans l'étude de la structure vasculaire à l'échelle microscopique chez le rongeur et dans les pathologies vasculaires chez l'Humain A-B : Mise en œuvre et principe de l'imagerie de super-résolution ultrasonore. Des microbulles sont injectées par voie intraveineuse au cours de la séance d'imagerie transcânienne chez le rongeur (seringue, A), détection et suivi de ces bulles. Exemples d'application de cette technique chez le rat (C) et chez l'Humain dans le cas d'un anévrisme (D-F). D représente une vue en imagerie de super-résolution et E une vue en angiographie par résonance magnétique, illustrant la grande sensibilité et résolution de l'imagerie de super-résolution comparée aux approches angiographiques classiquement utilisées. F : zone de l'anévrisme zoomée. La barre d'échelle en F mesure 0,2mm en C et 1mm en F.

**Figure 3 :** Comparaison entre les cartes d'activation fonctionnelle obtenues chez le même animal en imagerie fUS (C) et en imagerie fonctionnelle de super-résolution (A, B). L'imagerie de super-résolution ultrasonore permet d'imager une hyperhémie fonctionnelle sur cerveau entier avec une résolution micrométrique. (A-B) Cartes d'activation obtenues suite à une stimulation des vibrisses : cerveau entier (A) et zoom sur le cortex activé (B : carré rouge en A). (C) Par comparaison : carte correspondante obtenue par imagerie fUS chez le même animal.



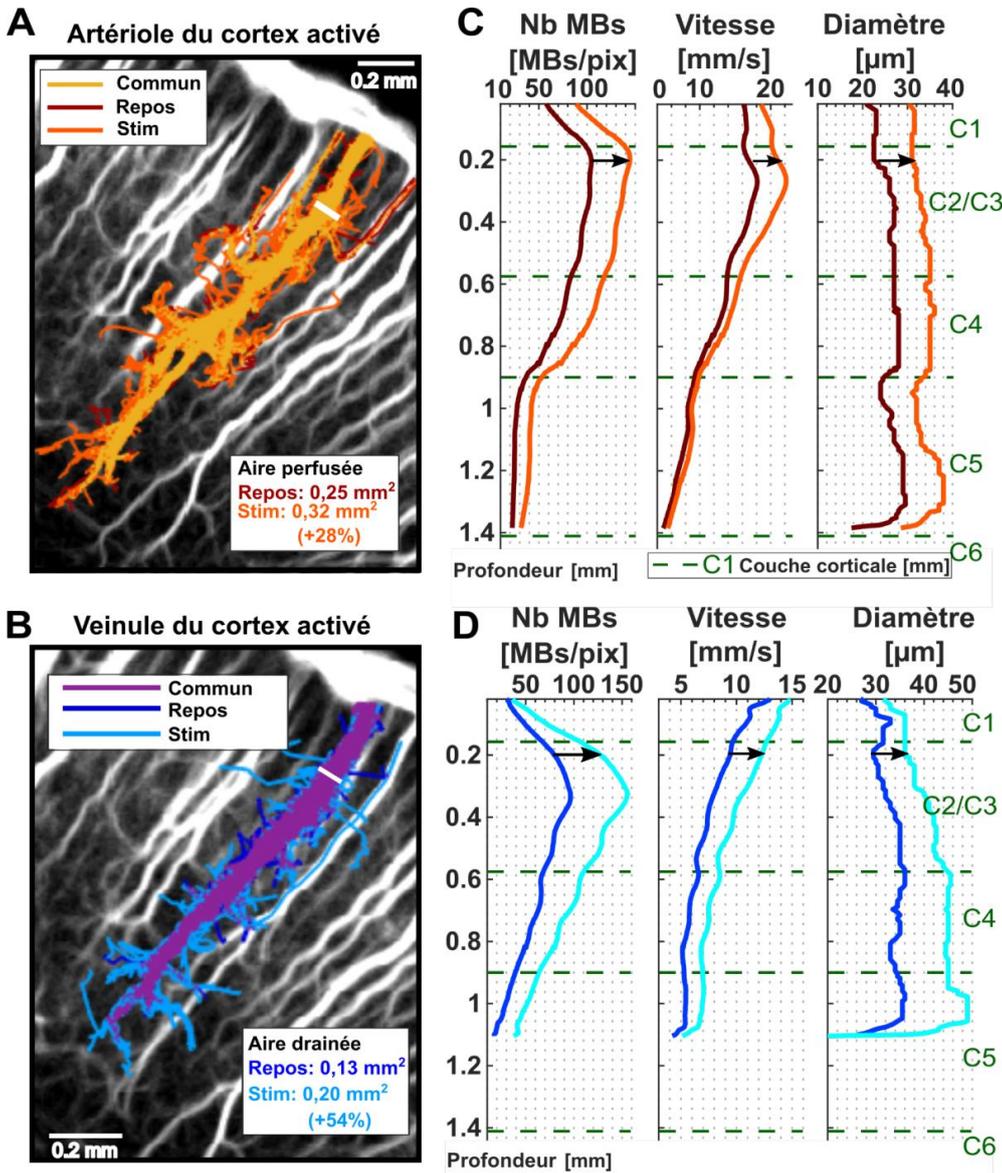
possible de quantifier et suivre leur vitesse de déplacement dans les différents compartiments vasculaires (veines, artères, artérioles, veinules, Figure 2). Dans une étude clinique que notre laboratoire a réalisé avec l'université de Genève chez des patients suivis pour une pathologie vasculaire cérébrale, cette technique a permis de mettre en évidence la présence de vortex à l'intérieur de petits anévrysmes avec une extrême résolution (de l'ordre de centaines de microns) (Figure 2D - F). Cependant, jusqu'ici, sa faible résolution temporelle (il faut un temps d'acquisition de l'ordre de la minute pour obtenir une image) l'a limitée à des descriptions statiques des flux sanguins et l'a privée d'applications dynamiques, comme la neuroimagerie fonctionnelle.

### Emergence d'une nouvelle technique d'étude du fonctionnement cérébral, via l'étude de l'hyperémie fonctionnelle, à une échelle microscopique et un large champ de vue

Dans une étude parue récemment dans le journal 'Nature Methods', notre équipe a repoussé encore les limites des techniques d'imagerie ultrasonore en faisant la preuve de concept d'une nouvelle technique de neuroimagerie fonctionnelle à une résolution micrométrique : **l'imagerie de super-résolution fonctionnelle** (fULM pour Fonctionnal ultrasound

localization microscopy)<sup>7</sup>. Dans cet article, suite à des stimulations visuelles ou somesthésiques de la moustache chez le rat anesthésié, les variations de flux sanguin induites dans les zones corticales et sous-corticales correspondantes sont mesurées avec une résolution spatio-temporelle excellente (1s ; 6.5µm) dans le cerveau de rats anesthésiés. De plus, il s'agit d'une méthode d'imagerie quantitative qui permet de quantifier simultanément l'augmentation du flux sanguin (via le flux de microbulles), de vitesse et de diamètre dans tous les vaisseaux du plan d'imagerie.

Pour la première fois, il a été possible de mesurer les conséquences de l'activation neuronale locale sur les vitesses de perfusion locale dans toutes les veines ou artères du plan d'imagerie, qu'elles se trouvent dans les zones activées et ou des zones contrôles, et de façon simultanée (Figure 3). Les analyses ont montré dans les artérioles de la zone cérébrale activée, une augmentation du nombre d'hématies et de la vitesse de perfusion uniquement dans les couches corticales 1 à 4 (Figures 4 A, C). Simultanément, notre étude décrit une activation du drainage veineux et sa vitesse de flux dans ces mêmes couches (Figures 4 B, D). De plus, l'activation neuronale induit une augmentation du diamètre des deux types de vaisseaux sanguins dans toutes les couches corticales (Figure 4 C, D).



**Figure 4 :** L'imagerie de super résolution ultrasonore révèle une augmentation du nombre d'hématies et de la vitesse de perfusion dans les couches corticales 1 à 4, mais pas dans la couche 5 au cours de l'hyperémie fonctionnelle induite par stimulation des vibrisses. (A-B) Quantification au niveau d'une artériole (A) et veinule (B) du cortex activé. Les trajectoires des MBs (microbulles) pendant les périodes de repos ou de stimulation permettent de quantifier les différences d'aires perfusées ou drainées. (C-D) Mesures des variations en nombre de MBs, vitesse et diamètre le long de l'artériole (C) et de la veinule (D) montrées en (A) et (B) respectivement entre les périodes de repos et de stimulation des vibrisses.

**Perspectives**

Ce travail (8) est une première preuve de concept d'imagerie fonctionnelle du cerveau entier à résolution microscopique, ouvrant sur des travaux en cours et futurs visant à augmenter la robustesse expérimentale et celle des algorithmes de traitement du signal. Cette modalité unique devrait permettre d'étudier beaucoup plus finement le phénomène de couplage neurovasculaire. La notion d'unité neurovasculaire introduite il y a deux décennies par C. Iadecola ne tient pas compte de l'interaction coordonnée des microvaisseaux intracérébraux avec les artères plus grosses en amont et avec les signaux vasoactifs provenant de la périphérie, qui sont essentiels à la régulation dynamique de la fonction cérébrovasculaire (9). Ces considérations suggèrent le concept d'un complexe neurovasculaire composé de modules fonctionnels distincts englobant l'ensemble de l'arbre cérébrovasculaire et régulé par des facteurs

intrinsèques et extrinsèques au cerveau. En raison de son aspect multi-échelle, la super-résolution fonctionnelle ultrasonore devrait jouer un rôle clé dans la compréhension future de ce complexe. De plus, l'agent de contraste utilisé en imagerie ULM et fULM permet de s'affranchir de l'atténuation dû au crâne (5). Ainsi, les futurs travaux vont permettre d'étendre l'imagerie de super-résolution ultrasonore à de l'imagerie transcrânienne (au travers du crâne, donc non-invasive) chez l'animal éveillé et l'Homme. La possibilité d'imager en imagerie fUS au travers du crâne a déjà été réalisée chez le rongeur (5) et chez l'Homme (10), et la possibilité de faire de l'imagerie ultrasonore en éveillée chez le rongeur a aussi été établie (3, 11).

Récemment, le développement de diverses technologies de sondes ultrasonores couvrant l'intégralité du cerveau a permis de réaliser une imagerie de super-résolution tridimensionnelle chez la souris (12). A l'avenir, les études fonctionnelles de super-

résolution pourront ainsi être réalisées sur le cerveau entier de rongeurs (juvéniles ou adultes). De plus, au-delà de l'application de stimuli évoqués par des tâches, elle pourra à l'avenir être utilisée pour étudier l'activité cérébrale spontanée. Enfin, de nouveaux agents de contraste (vésicules de gaz pouvant être encodées génétiquement par des bactéries ou des cellules eucaryotes) sont actuellement développés pour l'imagerie ultrasonore. Elles permettront d'offrir à l'ULM dans un avenir proche un contraste encore meilleur.

noemi.renaudin@gmail.com

mickael.tanter@gmail.com

sophie.pezet@espci.fr

## Références

- (1) Mace E. et al. (2011) *Nat Methods* 8, 662–664.
- (2) Deffieux, T. (2018) *Current Opinion in Neurobiology* 50, 128–135.
- (3) Bergel, A. et al. (2020) *Nat Commun* 11, 6193.
- (4) Errico, C. et al. (2015) *Nature* 527.
- (5) Errico, C. et al. (2016) *NeuroImage* 124, 752–761.
- (6) Demené, C. et al. (2021) *Nature Biomedical Engineering* 5, 219–228
- (7) Réaux-Le-Goazigo, A. et al. (2022) *Commun Biol* 5, 330.
- (8) Renaudin, N. et al. (2022) *Nat Methods* 19, 1004–1012.
- (9) Schaeffer, S. & Iadecola, C. (2021) *Nat Neurosci* 24, 1198–1209.
- (10) Demene, C. et al. (2017) *Science Translational Medicine* 9.
- (11) Tiran, E. et al. (2017) *Ultrasound in Medicine and Biology* 43, 1679–1689.
- (12) Demeulenaere, O. et al. (2022) *eBioMedicine* 79, 103995.

## Sexe et violences : comment le cerveau peut tout changer

DANIELE TRITSCH<sup>1</sup> et JEAN MARIANI<sup>2</sup>

*1 Sorbonne Université, 4 Place Jussieu, Paris*

*2 Sorbonne Université, IBPS, UMR B2A Equipe « Réparation des Réseaux de Neurones » 9 quai St Bernard, Paris*



Depuis la création du mouvement MeToo, les Violences Sexistes et Sexuelles (VSS) sont apparues comme un problème de santé publique majeur auquel de nombreux ouvrages ont été consacrés mais aucun n’a analysé le rôle du cerveau, chef d’orchestre des VSS chez les agresseurs et principale cible des traumatismes chez les victimes.

Par une approche à la fois scientifique, historique et sociologique, nous décrivons dans l’ouvrage « Sexe et violences : comment le cerveau peut tout changer » (Seuil, Mars 2023) les multiples phénomènes cérébraux à l’œuvre aussi bien dans une (ou des) sexualité harmonieuse que lors des VSS, à la fois dans le cerveau des agresseurs et des victimes. Ces dernières sont majoritairement des femmes mais aussi des enfants des deux sexes car la pédocriminalité et l’inceste restent des problèmes majeurs dans le monde.

### Un circuit de l’agressivité sous contrôle

On sait depuis longtemps que les structures cérébrales mises en jeu dans l’acte sexuel sont pléthores (1). Par contre, en ce qui concerne les violences sexuelles, l’essor des nouvelles techniques d’imagerie et celui de l’optogénétique qui permet de manipuler l’activité des réseaux neuronaux, ont conduit à caractériser dans le cerveau un réseau neuronal à l’origine de comportements agressifs (Figure 1) : il est composé uniquement de

quatre structures associées en un réseau complexe (2). Il s’agit de l’amygdale, l’hypothalamus ventro-médian, les corps mamillaires et du noyau du lit de la strie terminale. L’activation ou l’inhibition de chacune d’entre elles favorise ou diminue les comportements agressifs et violents. Ce circuit cérébral de l’agressivité est très conservé dans le règne animal et en particulier chez les primates dont l’espèce humaine. Autrement dit, l’agressivité fait partie de notre « bagage biologique » même si l’action de ce circuit est modulée par de très nombreux facteurs y compris d’environnement. Dire cela ne justifie en rien la violence, quelle que soit sa forme en particulier sexuelle. Les violences sexuelles sont parfois exercées par des individus globalement violents et psychopathes mais la plupart sont des « monsieur tout le monde ». Fait remarquable, les quatre structures du circuit de l’agressivité sont impliquées également dans les différentes phases de l’acte sexuel entre des personnes consentantes, illustrant ainsi qu’une même structure peut participer à des comportements aussi différents. Des expériences sur des souris mâles porteuses de

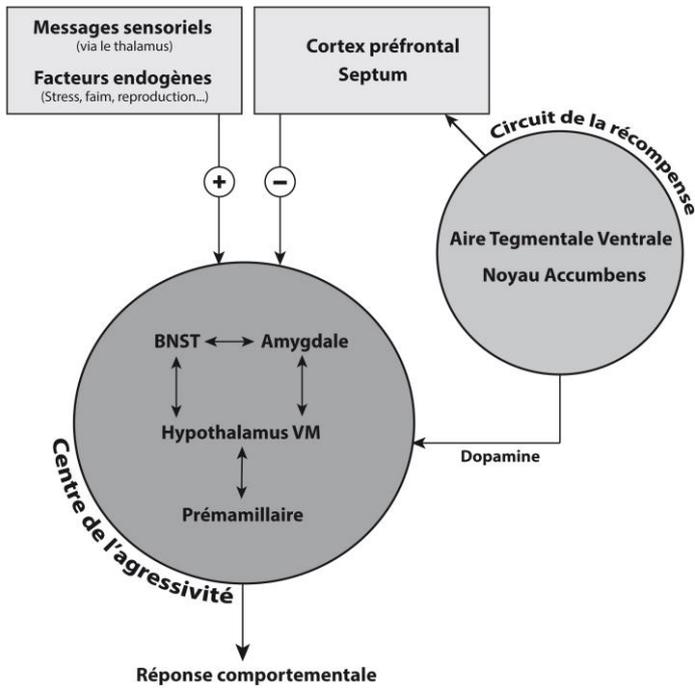


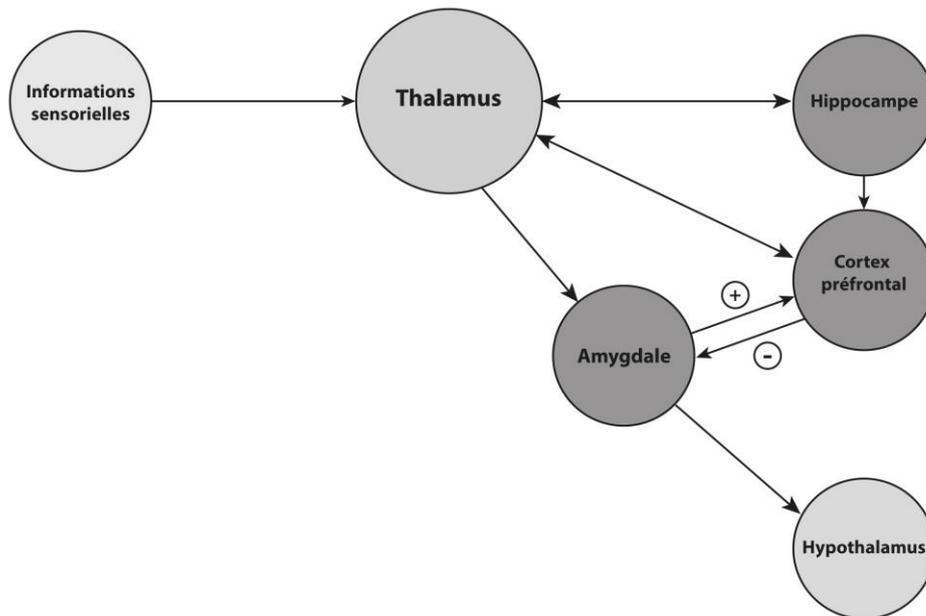
Figure 1 - Schéma récapitulatif des interactions au sein du circuit cérébral de l'agressivité. L'activation par différents stimuli, comme les messages sensoriels ou certains facteurs endogènes à l'individu, des quatre structures qui composent le circuit de l'agressivité entraîne des comportements agressifs. Cette activation est sous l'influence inhibitrice du cortex préfrontal et du septum. Le circuit de la récompense (via la dopamine libérée par l'aire tegmentale ventrale) régule l'activité à la fois du centre de l'agressivité, du cortex préfrontal et du septum.

(BNST : noyau du lit de la strie terminale, VM : ventro-médian) Les flèches doubles indiquent des connexions réciproques.

différentes constructions génétiques (3) et sur la mouche *Drosophila melanogaster* (4) ont permis de montrer que lorsqu'on active certains neurones, simplement en variant l'intensité d'activation, on induit soit un comportement de séduction soit un comportement d'agressivité. De plus, aussi bien chez les oiseaux que les mammifères, l'activité de ce centre est régulée par de nombreuses autres régions cérébrales et en particulier par le cortex préfrontal et le septum qui exercent un frein puissant sur l'expression des comportements violents. Il est aussi sous le contrôle, via la dopamine, du système de la récompense. Chez l'être humain, où l'agressivité prend des expressions extrêmement diverses – de l'intimidation à la violence criminelle psychopathique brutale et meurtrière, en passant par la manipulation psychologique – cette voie dopaminergique serait particulièrement sollicitée, d'autant plus si l'agression procure à son auteur des sentiments de supériorité et de domination (5). De plus, trois structures (l'amygdale, le cortex préfrontal et l'hippocampe) sont aussi les acteurs majeurs des syndromes de stress post-traumatique (PTSD) que développent de trop nombreuses victimes (Figure 2).

## Influence des hormones et régulation de l'expression du génome

L'espèce humaine possède donc les éléments biologiques nécessaires à la violence, au premier rang desquels un circuit cérébral spécifique, mais aussi les hormones stéroïdiennes sexuelles : elles sont produites essentiellement (mais pas que) par les gonades et les glandes surrénales et se fixent sur des récepteurs nucléaires spécifiques. Elles modulent ainsi l'expression de très nombreux gènes dès la vie embryonnaire en particulier dans le cerveau. Plusieurs études montrent que testostérone et œstrogènes agissent de concert aussi bien chez les mâles que chez les femelles, mais avec des cibles et des fenêtres temporelles différentes selon les sexes. Le plus important facteur prédictif d'un comportement agressif est le sexe d'un individu. Les agresseurs de femmes et d'enfants sont quasi exclusivement de sexe masculin et 96 % des auteurs condamnés pour violences sexuelles sont des hommes. D'un point de vue biologique, les expériences d'une équipe américaine sur des rats mâles ont clairement montré que la sexualisation du cerveau, autrement dit le fait que les hormones sexuelles modifient de manière permanente l'organisation et le fonctionnement de structures cérébrales au cours du développement mais aussi participent de façon décisive au comportement d'agressivité et à son contrôle chez l'adulte (6) en agissant sur l'expression du génome. Plus généralement, des mécanismes très sophistiqués de régulation génomique se déroulent sous la double influence d'une part de nombreux facteurs internes que l'on désigne depuis peu par le terme « intéroception » (l'état de satiété, les hormones en particulier sexuelles, le système immunitaire, le microbiote, etc.), et d'autre part de circonstances extérieures (le stress, la disponibilité alimentaire et le type de nutrition, les liens familiaux et sociaux, l'éducation, la pauvreté ...). Bref, chacun se construit avec les gènes dont il hérite à la naissance, sous la double influence de ses facteurs internes et de ce que l'on peut résumer par les trajectoires de vie. Tout s'entremêle et tout converge au niveau du cerveau qui intègre, s'adapte, répond aux informations reçues et agit sur l'expression de ces mêmes gènes, dans un jeu permanent d'interactions sans que l'on puisse distinguer ce qui relève de l'inné et ce qui est modéré par l'acquis. Rien n'est définitivement établi, dans un sens comme dans l'autre. On pense maintenant que la formidable plasticité du cerveau et en particulier au niveau des synapses est le support de la construction de la personnalité d'un individu et donc de celle des agresseurs.



*Figure 2 : Les structures cérébrales impliquées dans le syndrome de stress post-traumatique. Dans le cerveau, les informations sensorielles qui arrivent au niveau du thalamus sont envoyées à différentes structures. Le réseau formé par l'amygdale (impliquée dans la détection précoce d'un danger, la gestion des émotions et la mémorisation), le cortex préfrontal (qui joue un rôle clé dans la prise de décision) et l'hippocampe (primordial pour la mémoire) est essentiel dans le déclenchement du syndrome de stress post-traumatique (ou PTSD). L'amygdale active alors le cortex préfrontal (+) qui en retour inhibe (-) cette même structure. Quant à l'hypothalamus, il va contrôler les réactions de stress. Les flèches bidirectionnelles indiquent des connexions réciproques.*

### Des questions et des hypothèses

On revient alors à une question essentielle : pourquoi l'espèce humaine est-elle la plus violente des espèces animales à l'encontre du sexe féminin, car même si celles-ci existent dans tout le règne animal, elle est la seule à pratiquer des féminicides et des viols de masse, la seule à torturer ses semblables, la seule à réaliser des mutilations génitales, la seule à violer ses propres enfants ?

Plusieurs hypothèses ont été avancées. Une première piste est liée à l'abandon d'une sexualité saisonnière au profit d'une sexualité devenue permanente dans notre espèce. Selon des anthropologues comme Maurice Godelier, cette caractéristique a conduit, très tôt dans l'histoire de l'humanité, à la mise en place de règles sociales visant à contrôler une sexualité potentiellement débridée (7). Pour Françoise Héritier, le « privilège exorbitant d'enfanter » dont dispose le sexe féminin a été payé au prix fort : celui de l'aliénation de leur corps par les hommes, partout et de tout temps (8). La domination masculine se serait alors imposée depuis des millénaires, tant au niveau individuel que collectif, privé que public, entraînant l'assujettissement sexuel des femmes et la conviction de leur infériorité. La biologie associée à la mise en place du patriarcat aurait ainsi structuré, jusqu'à récemment, l'organisation des sociétés et contribué à façonner l'esprit humain.

Une autre piste est intéressante : le cerveau humain se caractérise par une expansion considérable du cortex cérébral, responsable des exceptionnelles capacités cognitives, sociales et culturelles des humains qui distinguent notre espèce de toutes les autres – y compris nos proches cousins les grands singes. Les performances cognitives de l'espèce humaine mettent en jeu la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, la résolution

de problèmes, la prise de décision, ... et cette forme d'intelligence a permis la constitution au fil des siècles d'un patrimoine scientifique, technique, culturel et artistique sans équivalent. De plus, l'acquisition du langage articulé chez les humains autorise des facultés uniques d'apprentissage et de transmission des savoirs. Ce développement considérable de la communication est maintenant amplifié par la révolution numérique et l'explosion des réseaux sociaux. Ainsi la culture dans les sociétés humaines n'aurait pas simplement émergé à partir de l'intelligence liée au développement du cortex cérébral, mais serait devenue en retour un moteur important de l'évolution dans notre espèce.

Cette évolution permet le meilleur mais aussi pourrait expliquer le pire... Le centre de l'agressivité est largement interconnecté avec les hémisphères cérébraux devenu hautement performants et ces interactions pourraient conduire, dans notre espèce, à des capacités inégalées de violence : en quelque sorte, « la face sombre » est le prix à payer pour la complexification de notre cerveau et de nos sociétés. Bien sûr, de nombreux travaux de recherche sont encore nécessaires pour étayer ou infirmer cette hypothèse. Mais elle ouvre des pistes de réflexion nouvelles et intéressantes.

### Des raisons d'espérer

Comment le cerveau peut-il tout changer ? Plusieurs éléments sont porteurs de bonnes nouvelles. La mise en évidence des problèmes de santé potentiellement gravissimes que provoquent les violences sexuelles chez les victimes, surtout des femmes et des enfants, et les recherches menées pour en élucider les mécanismes sous-jacents, ont permis des avancées majeures dans la

prise en charge et le traitement des personnes violentées, jeunes ou moins jeunes. Des outils psychothérapeutiques comme l'EMDR (9) (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*) pour aider celles et ceux qui souffrent d'un syndrome de PTSD (ou « Post Traumatic Stress Disorder ») ont été développés. Les résultats obtenus par les chercheurs du projet « Remember » (à l'occasion des attentats du 13 novembre) sur la mémoire traumatique et les processus de résilience montrent l'implication des connexions entre l'hippocampe et le cortex préfrontal ouvrant ainsi la voie à une nouvelle forme de psychothérapie (10). En outre, la compréhension fine des mécanismes neuronaux en lien avec la violence permet la mise en œuvre d'autres thérapies aussi bien pour les victimes que pour les agresseurs, comme la neurostimulation (magnétique ou électrique) répétitive transcrânienne qui a déjà été expérimentée chez les victimes atteintes de PTSD mais pourrait aussi être étudiée comme thérapeutique chez les agresseurs. La recherche peut aussi déboucher sur de nouvelles molécules, par exemple l'hexadécanal qui en instillation intranasale diminue l'agressivité chez les hommes (11) en agissant sur le gyrus angulaire gauche et en modulant ses interactions avec le circuit de l'agressivité. D'autres équipes étudient les pistes de molécules jusqu'à présent considérées comme des drogues, tels la MDMA (communément appelée ecstasy) ou le THC (ou Tétrahydrocannabinol) et explorent la piste de la neurotensine (12), petit neuropeptide qui a été détecté comme le signal indiquant aux souvenirs, selon leur nature traumatisants ou agréables, le circuit à emprunter. On peut donc espérer que les connaissances acquises par les neurosciences permettent à terme la mise au point de thérapies innovantes pour les victimes (incluant les médicaments, des psychothérapies ad hoc, la neurostimulation...). De plus la connaissance fine des processus en jeu dans les phénomènes de violences permet d'espérer éviter, dans certains cas, la récurrence des passages à l'acte chez les agresseurs et plusieurs essais thérapeutiques, dont la neurostimulation, sont en cours.

Un autre message d'espoir apporté par les neurosciences repose là encore sur la plasticité cérébrale. Tout démontre que le contexte socio-éducatif dans lequel nous évoluons façonne le cerveau jusqu'au niveau le plus précis des synapses et des réseaux de neurones. La maîtrise de l'agressivité peut s'acquérir par l'éducation (sauf chez certains psychopathes) et en particulier dans des périodes critiques du développement. Le cerveau de l'enfant est extraordinairement « plastique », créant sans cesse de nouvelles connexions cérébrales, réarrangeant celles établies et modifiant *in fine* son fonctionnement. Un cercle vertueux peut s'établir à condition que l'environnement dans lequel grandit l'enfant puis

l'adolescent lui donne les « bonnes clés », celles que doit lui fournir la société à tous les niveaux : la famille, le système éducatif, la politique, la justice, etc. C'est la raison pour laquelle il faut ne rien laisser passer des comportements déviants, les sanctionner sans relâche en associant bien sûr un accompagnement de remédiation thérapeutique et poursuivre et amplifier les messages de prévention et d'information pour tous afin de mettre fin au « conditionnement genré » qui fait le lit des violences sexuelles. Eduquer, Eduquer, Éduquer c'est la clé dans le futur : il faudra du temps, une ou plusieurs générations selon les régions du monde, mais on peut espérer parvenir à des sociétés plus justes où les femmes auront toute leur place, à égalité avec les hommes, où les hommes adopteront des formes de virilité propices à la non-violence et où le consentement sera mis au cœur des relations sexuelles entre partenaires. Les violences qui résultent de la domination masculine ne sont pas inéluctables et les formidables capacités du cerveau sont une opportunité pour les combattre.

dtritsch@gmail.com

jean.mariani@gmail.com

#### Références

- (1) Serge Stoleru (2016) *Un Cerveau nommé désir*, Paris, Odile Jacob.
- (2) Julieta Lischinsky et Dayu Lin (2020) *Neural mechanisms of aggression across species*, *Nature Neurosciences*, 23, 1317-1328.
- (3) Takashi Yamaguchi et al. (2020) *Posterior amygdala regulates sexual and aggressive behaviors in male mice* », *Nature Neurosciences*, 23, 1111-1124.
- (4) Masayuki Koganezawa et al. (2016) *The neural circuitry that functions as a switch for courtship versus aggression in drosophila males*, *Current Biology*, 26, 1395-1403.
- (5) Pierre Karli, (1987) *L'Homme agressif*, Paris, Odile Jacob.
- (6) Jonathan VanRyzin et al. (2019) *Microglial phagocytosis of newborn cells is induced by endocannabinoids and sculps sex differences in juvenile rat social play*, *Neuron*, 102, 435-449.
- (7) Maurice Godelier, (2007) *Au fondement des sociétés humaines : ce que nous apprend l'anthropologie*, Paris, Albin Michel.
- (8) Françoise Héritier, (2002) *Masculin/Féminin II. Dissoudre la hiérarchie*, Paris, Odile Jacob.
- (9) Francine Shapiro, (2022) *Manuel d'EMDR*, Dunod.
- (10) Inserm (2020) *Stress post-traumatique : nouvelles pistes pour comprendre la résilience au trauma*.
- (11) Eva Mishor et al. (2021) *Sniffing the human body volatile hexadecanal blocks aggression in men but triggers aggression in women* », *Science Advances*, 7, eabg1530.
- (12) Hao Li et al. (2022) *Neurotensin orchestrates valence assignment in the amygdala* », *Nature*, 608, 586-592.