

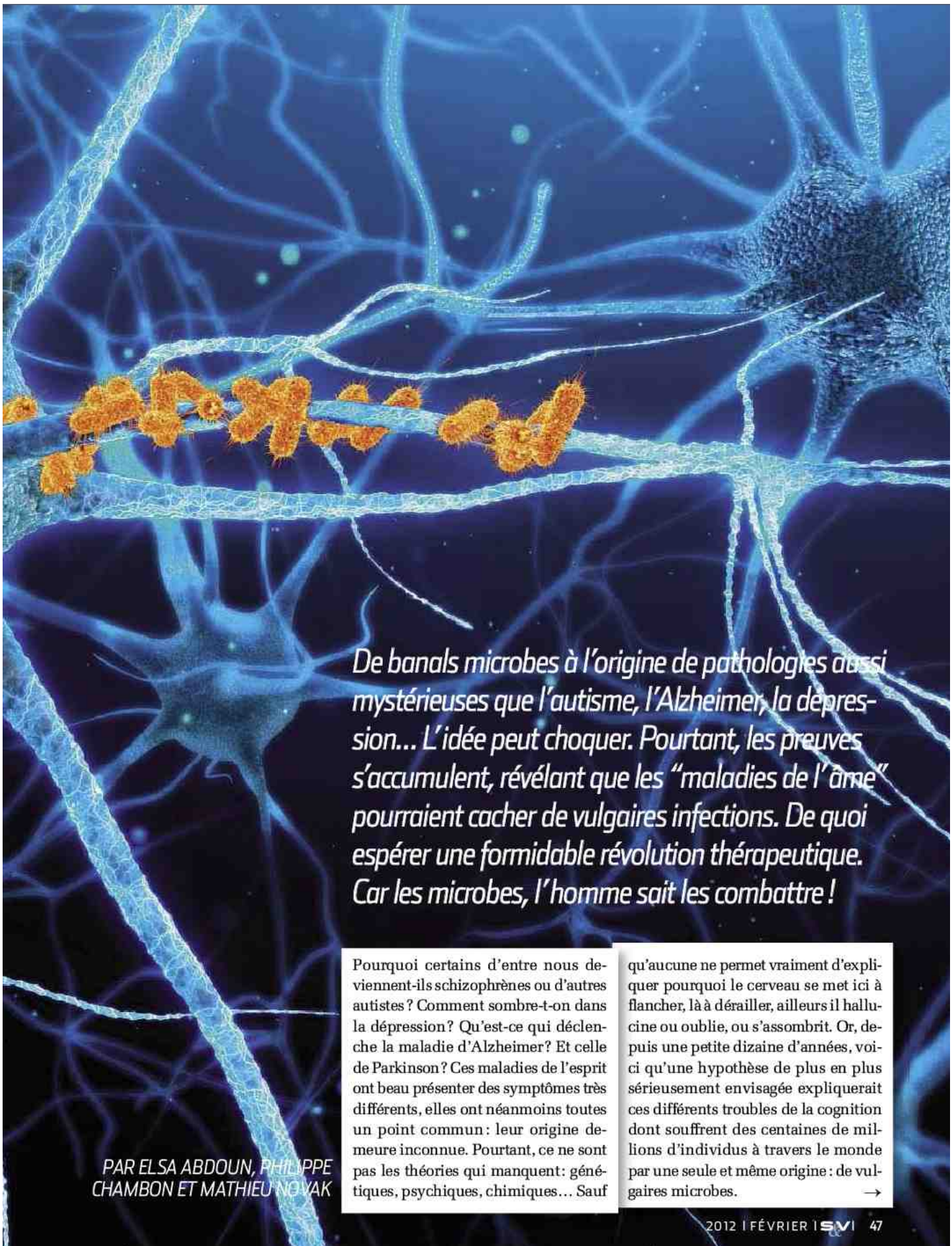
À LA
UNE

ALZHEIMER, PARKINSON,
SCHIZOPHRÉNIE, AUTISME,
DÉPRESSION, AVC...

MALADIES DU CERVEAU

*Elles pourraient être dues
à des microbes*

M.SAEMANN



De banals microbes à l'origine de pathologies aussi mystérieuses que l'autisme, l'Alzheimer, la dépression... L'idée peut choquer. Pourtant, les preuves s'accumulent, révélant que les "maladies de l'âme" pourraient cacher de vulgaires infections. De quoi espérer une formidable révolution thérapeutique. Car les microbes, l'homme sait les combattre !

PAR ELSA ABDOUN, PHILIPPE CHAMBON ET MATHIEU NOVAK

Pourquoi certains d'entre nous deviennent-ils schizophrènes ou d'autres autistes ? Comment sombre-t-on dans la dépression ? Qu'est-ce qui déclenche la maladie d'Alzheimer ? Et celle de Parkinson ? Ces maladies de l'esprit ont beau présenter des symptômes très différents, elles ont néanmoins toutes un point commun : leur origine demeure inconnue. Pourtant, ce ne sont pas les théories qui manquent : génétiques, psychiques, chimiques... Sauf

qu'aucune ne permet vraiment d'expliquer pourquoi le cerveau se met ici à flancher, là à dérailler, ailleurs il hallucine ou oublie, ou s'assombrit. Or, depuis une petite dizaine d'années, voici qu'une hypothèse de plus en plus sérieusement envisagée expliquerait ces différents troubles de la cognition dont souffrent des centaines de millions d'individus à travers le monde par une seule et même origine : de vulgaires microbes. →

→ L'hypothèse est surprenante. Et presque décevante tellement les maladies qui frappent le cerveau apparaissent déroutantes et spectaculaires qu'on leur imagine volontiers des causes d'un autre ordre. Mais cette idée fait surtout frémir. Elle signifie que, dans l'ombre de nos organismes, des bactéries ou des virus peuvent travailler à la destruction de nos pensées, modifiant nos comportements et nos perceptions, pulvérisant nos souvenirs, annihilant notre entendement.

DES OBSERVATIONS CONVAINCANTES

Et cela sans fortes fièvres ni pustules, mais par des infections aussi lentes que discrètes, dont les ravages – plaques séniles, structures cérébrales déformées, neurones détruits – ne se manifestent parfois que très tard, bien après que les microbes ont eux-mêmes quitté l'organisme. Car les faits sont là : lors de ces dernières années, en s'appuyant sur des données épidémiologiques troublantes et des observations cliniques convaincantes, divers chercheurs s'intéressant aux principaux troubles mentaux en sont venus, indépendamment les uns des autres, à pointer le même type de causes. Une hypothèse infectieuse radicalement différente des théories génétiques ou psychologiques généralement avancées jusqu'ici.

Pas moins surprenant est le fait qu'une telle hypothèse jaillisse en seulement quelques années pour expliquer des dérèglements aussi im-

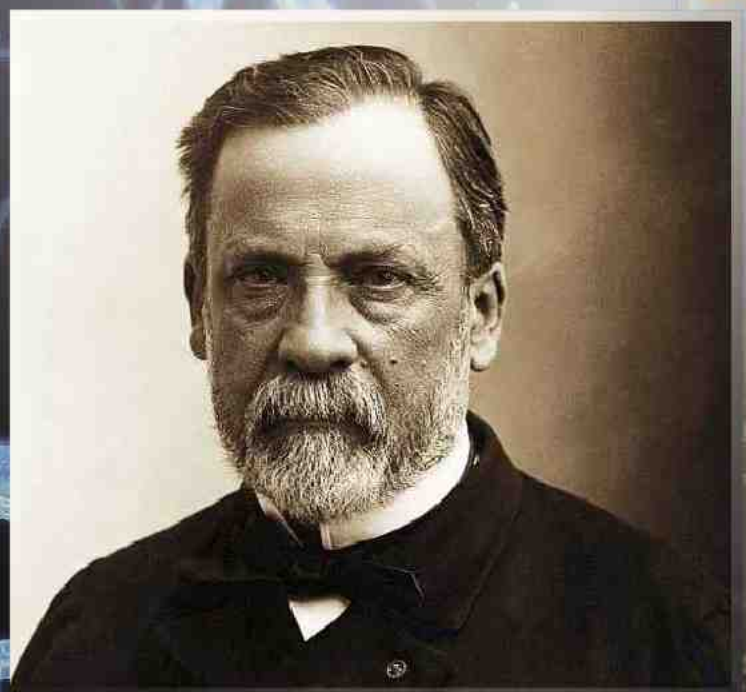
QU'UN MICRO-ORGANISME INFECTE L'"ESPRIT", VOILA QUI APPARAÎT... HUMILIANT

portants et nombreux. Et, plus grave peut-être, qu'il ait fallu attendre si longtemps pour que cette explication soit sérieusement prise en compte. Comme s'il était encore difficile d'admettre que le cerveau est un organe parmi d'autres, et donc tout autant susceptible d'être perturbé par des

germes étrangers. Que nos pensées et nos comportements sont l'émanation de réalités bien matérielles – un corps et sa physiologie – et non l'expression d'un pur esprit. L'idée n'est pourtant pas nouvelle, mais que de chemin ne fallut-il parcourir avant que soit prise en considération la théorie infectieuse que défendent les chercheurs dont les pages suivantes relatent les travaux!

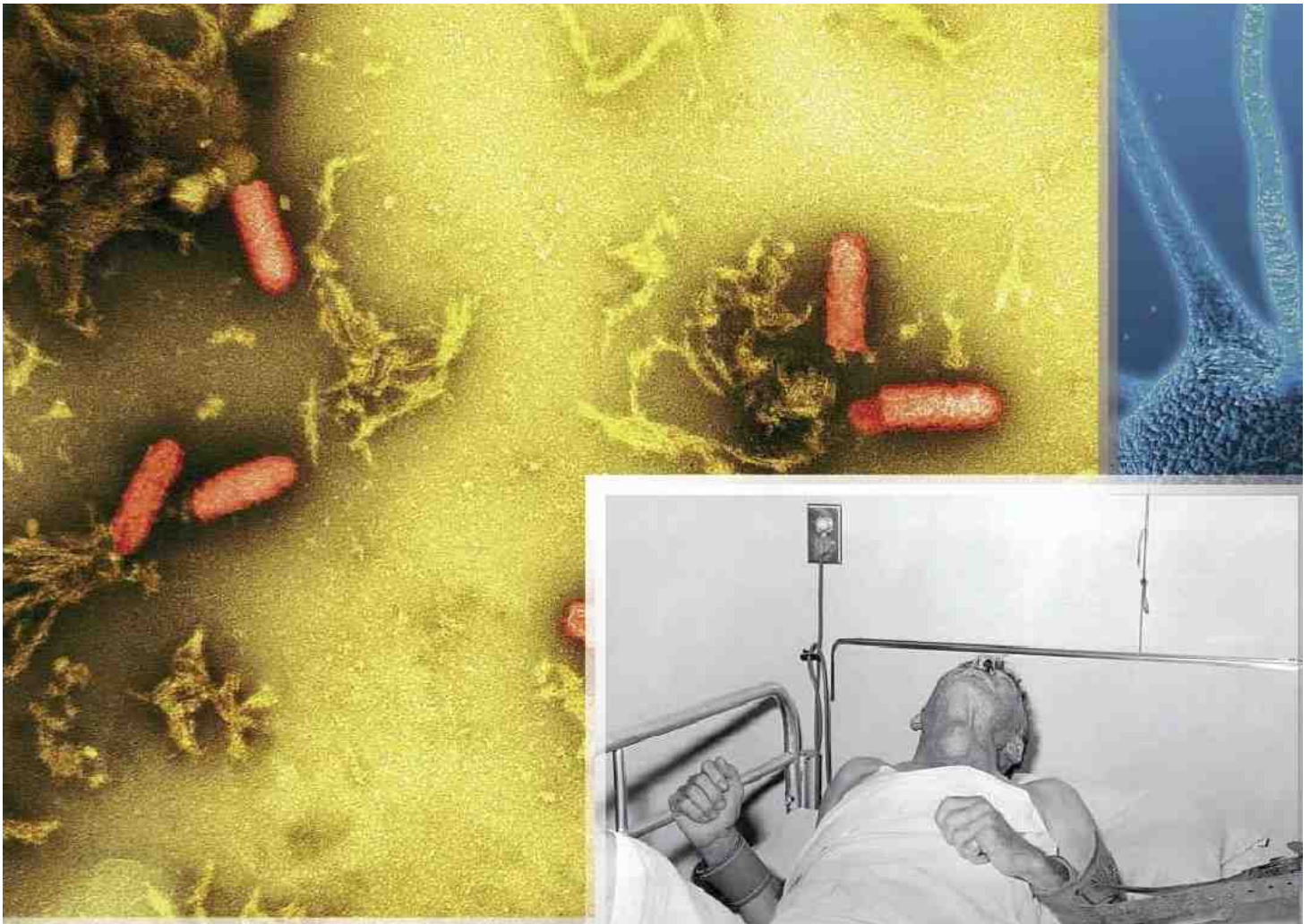
Sans doute n'est-il pas innocent que le tout premier à avoir considéré le cerveau comme un organe à part entière, et donc susceptible de toutes sortes de maladies, fut le père de la médecine. Car c'est bien Hippocrate qui, dès le IV^e siècle avant J.-C., note que *"si l'encéphale est irrité, l'intelligence se déränge, le cerveau est pris de spasmes et convulse le corps tout entier"*, rapatriant ainsi

dans le monde matériel la maladie sacrée qu'était l'épilepsie. Mais cette voie de recherche est bientôt refermée par Aristote qui situe l'âme dans le cœur. Vision qui s'impose tout au long du Moyen Age. Jusqu'à ce que l'évolution de la théologie autorise l'autopsie de cadavres de condamnés à mort et que le dualisme corps-esprit promu par René Descartes au XVII^e siècle invite à considérer le corps comme une simple machine qu'on peut explorer à loisir. Pour lui, une connaissance approfondie de l'organe doit démontrer le caractère divin de l'âme humaine. Ce faisant, sa démarche va produire l'effet inverse de celui escompté : mis au jour par les scalpels des chirurgiens et des anatomistes, le cerveau va peu à peu devenir le maître de la pensée, celui qui fabrique l'esprit. Devenue chair vivante et chaude, cette citadelle, traversée de vibrations électriques et de



La revanche de Pasteur

Pour la première fois, en 1881, Louis Pasteur apporte la preuve qu'un microbe peut affecter le comportement (à dr., un malade enragé) en injectant le virus de la rage (ci-contre) dans le cerveau d'animaux. La médecine mesure aujourd'hui à quel point les infections peuvent être impliquées dans les troubles mentaux.



substances interactives peut dès lors céder aux attaques des miasmes les plus sournois.

“On peut considérer que c’est dans les années 1770 que le cerveau devient un organe un peu plus ‘comme les autres’, quand le chirurgien de la ville de Turin, Vincenzo Malacarne, le décrit comme une partie du corps qui peut subir des pathologies au même titre que tout organe, explique l’épistémologue Céline Cherici, maître de conférence à l’université de Picardie-Jules-Verne, à Amiens. Tandis que les aliénistes préconisent toujours que la folie est due à un trouble de l’âme, les organicistes tels qu’Antoine Laurent Jessé Bayle, au début du XIX^e siècle rapprochent la psychiatrie et la neurologie.”

Il faudra encore attendre la fin du XIX^e siècle pour que le cerveau apparaisse clairement comme un →

LES MICROBES, C’EST QUOI ?

C’est le médecin Charles-Emmanuel Sédillot, lors de son allocution à l’Académie des sciences, en 1878, qui a réuni sous le nom de “microbes” les “organismes microscopiques, répandus dans l’atmosphère”, désignés alors sous des appellations diverses (animalcules, infusoires, ferments, etc.). Aujourd’hui, dans le langage courant, ce terme

regroupe encore des entités très variées, dont le seul point commun est d’être invisibles à l’œil nu. C’est notamment le cas des bactéries (organismes unicellulaires sans noyau), des protozoaires (unicellulaires avec noyau), et des virus (constitués d’ADN ou d’ARN dans une coque, et qui a besoin d’infecter des cellules vivantes pour se multiplier).

→ organe sensible aux infections capables d'affecter la pensée. C'est l'œuvre de Louis Pasteur, qui découvre en 1881 que l'inoculation de la rage dans l'encéphale d'un animal provoque la maladie. Il en déduit que le comportement des malades est induit par la présence d'un "virus" encore insaisissable – il sera découvert 22 ans plus tard. "L'établissement de la théorie microbienne des maladies à cette époque encourage de nombreux chercheurs à penser que des bactéries pourraient être à l'origine de la démence précoce et d'autres troubles psychiatriques", notent le neurovirologue américain Robert Yolken et son compatriote psychiatre Fuller Torrey dans un récent article. A commencer par la syphilis, dont on découvre le germe en 1905. Certains médecins constatent que la grippe espagnole

APRÈS FREUD ET APRÈS LA GÉNÉTIQUE, VOICI ENFIN L'HYPOTHÈSE INFECTIEUSE

peut parfois causer des troubles psychotiques. Les recherches sur l'éventuelle origine infectieuse des troubles de la cognition vont cependant rapidement devenir marginales.

Il y a d'abord une nouvelle conception de la personne qui voit le jour dans les années 1930, restaurant une sorte de coupure entre le cerveau et le "sujet": la théorie freudienne. Même si Freud, neurologue de formation, ne désespérait pas qu'on trouve un jour les voies de l'inconscient dans l'enchevêtrement des neurones, la vision psychanalytique qu'il a inaugurée incite à ne plus chercher des causes organiques aux troubles mentaux: ils sont affaires d'histoire individuelle, d'inconscient, de refoulement, de structure psychique et de contexte social.

Il y a ensuite l'essor de la génétique qui, à partir des années 1950, s'attache à découvrir la cause de la plupart des maux inexplicables de l'esprit dans des agencements malencontreux de

l'ADN de nos neurones. Une kyrielle de mutations sont depuis associées à la schizophrénie à l'autisme ou à la maladie d'Alzheimer sans qu'un véritable déterminisme génétique ne parvienne à s'imposer. Les scientifiques avancent tout au plus de vagues prédispositions... Ce qui laisse place à l'hypothèse infectieuse.

UNE PISTE JAMAIS ABANDONNÉE

La piste microbienne n'a en effet jamais été totalement abandonnée. Tout au long du XX^e siècle, la médecine a recensé de nombreux cas de troubles mentaux survenant pendant ou peu après une maladie infectieuse, même si elle est très rarement parvenue à établir un lien de cause à effet entre un microbe particulier et des symptômes neurologiques ou comportementaux.

"Depuis les années 1980, l'intérêt pour ce domaine de recherche ne cesse de grandir", observent Yolken et Torrey. Et force est de constater que le mouvement s'est même accéléré à partir

des années 2000. Comme le montrent les pages qui suivent, l'hypothèse microbienne est désormais sérieusement envisagée pour six des principaux dérèglements qui frappent l'esprit.

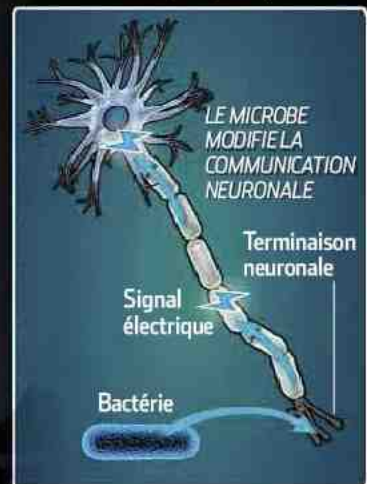
Ce ne sont pour l'heure que des hypothèses, des premières recherches inspirées essentiellement d'observations médicales et épidémiologiques. Mais déjà, elles pointent du doigt des suspects dont le mode d'action reste le plus souvent incertain. Dans chacun de ces cas, les arguments avancés incitent à approfondir la piste. Car si jamais une ou plusieurs s'avéraient justes, les perspectives thérapeutiques seraient radicalement nouvelles – on sait soigner de nombreuses infections et même s'en protéger par des vaccins (voir p. 60)! Ce ne serait finalement pas la première fois que la clinique précède la biologie dans la compréhension des maux de l'esprit – Hippocrate et Malacarne peuvent en témoigner... **P.C.**

Les 3 stratégies

Le cerveau n'est pas la citadelle inexpugnable que l'on pourrait croire. Malgré des protections spécifiques, comme la barrière hémato-encéphalique, qui limite le passage d'éléments extérieurs du sang vers les cellules cérébrales, les microbes trouvent quand même le moyen d'attaquer le centre de la pensée. Voici trois modes d'action décortiqués par les scientifiques.

1 Certains microbes piratent le système nerveux à distance

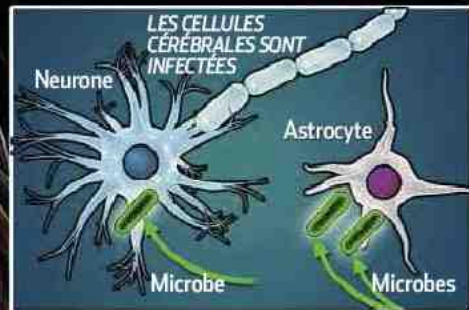
Des microbes peuvent modifier l'activité électrique des neurones en agissant sur les nerfs périphériques.



des microbes pour attaquer le cerveau

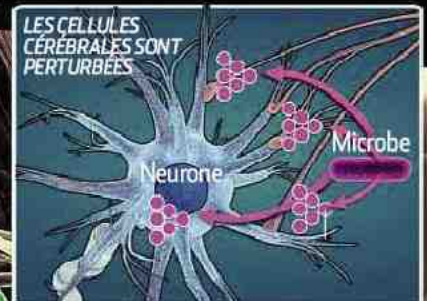
2 D'autres envahissent les cellules cérébrales

Par le système sanguin, des microbes atteignent le cerveau. Ils passent la barrière hémato-encéphalique et pénètrent dans les cellules cérébrales dont ils perturbent l'activité de l'intérieur.



3 D'autres encore envoient des perturbateurs chimiques

Certains émettent des molécules qui, après avoir migré dans le sang, passent la barrière hémato-encéphalique et agissent sur les membranes des cellules cérébrales.



Infection microbienne

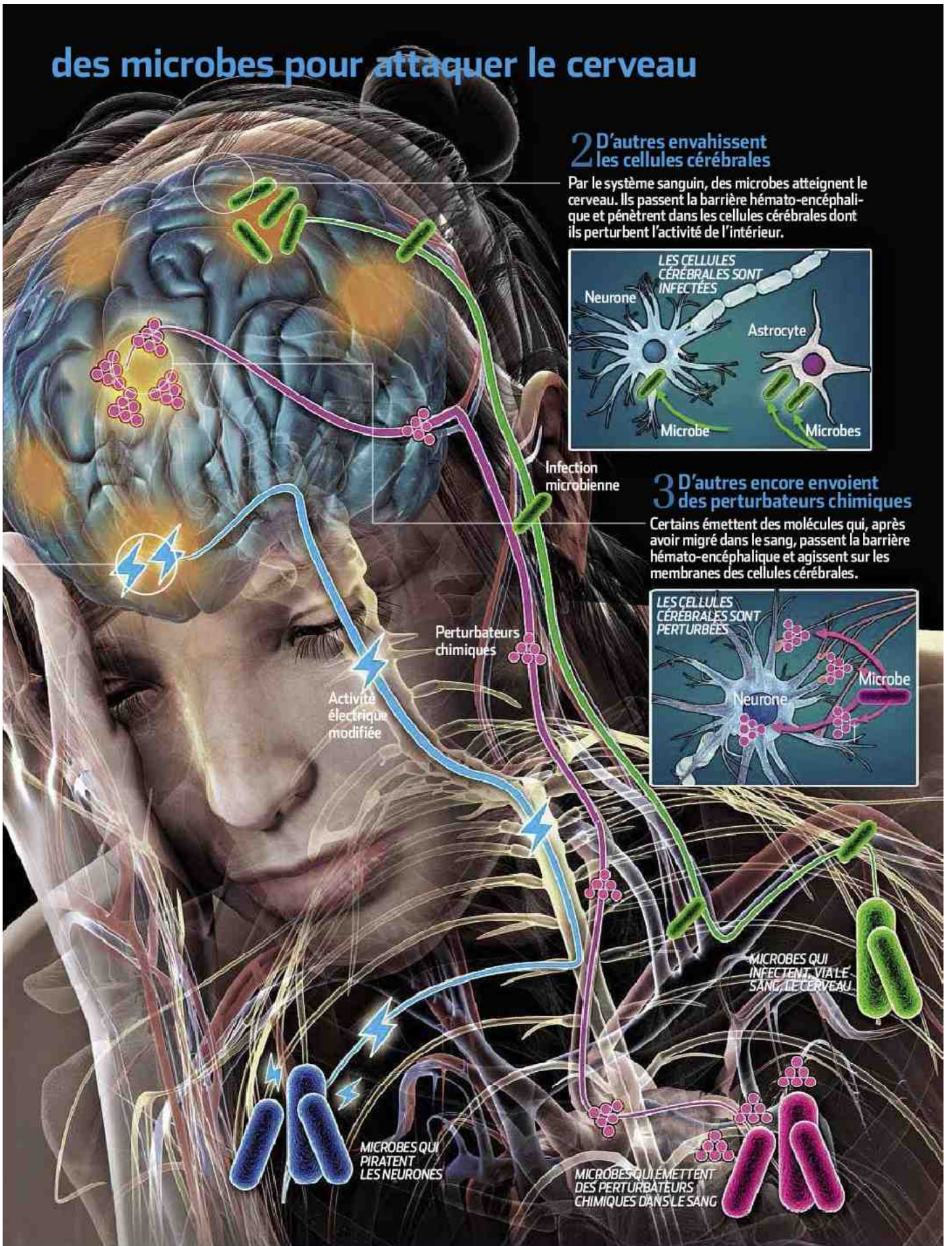
Perturbateurs chimiques

Activité électrique modifiée

MICROBES QUI INFECTENT VIA LE SANG LE CERVEAU

MICROBES QUI PIRATENT LES NEURONES

MICROBES QUI ÉMETTENT DES PERTURBATEURS CHIMIQUES DANS LE SANG



SCHIZOPHRÉNIE

Des microbes détraqueraient le développement neuronal

Repli sur soi, paranoïa, apathie, hallucinations... Comment de vulgaires microbes, aux comportements primaires et invariables, pourraient-ils causer de multiples et aussi sophistiquées altérations de la personnalité ? L'hypothèse semble délirante... mais expliquerait pourtant de nombreux cas de schizophrénie ! Certes, d'autres facteurs de risque ont déjà été identifiés, tels des dizaines de gènes de susceptibilité, une enfance difficile, ou passée dans un milieu urbain, l'appartenance à une minorité, la consommation de cannabis. Mais les preuves s'accumulent pour ajouter virus, bactéries et parasites à cette liste de coupables.

Premiers indices à charge contre les microbes : des études montrant, dans les années 1980, un lien statistique entre épidémie de

grippe et naissance d'enfants développant ultérieurement une schizophrénie. Un pourcentage plus élevé de schizophrènes est ainsi relevé chez les personnes nées à la fin de l'hiver et au printemps, ou durant de grandes épidémies de grippe. Ces résultats ont amené des chercheurs à formuler cette hypothèse inattendue : une banale infection grippale chez une femme enceinte pourrait participer à ce que, vingt ans plus tard, son enfant se mette à entendre des voix...

Ces infections arrivent à tous les âges

Pour le confirmer, des laboratoires ont étudié le lien entre la présence dans le sang des femmes enceintes ou chez les nouveau-nés d'anticorps (éléments clés de la réaction immunitaire) dirigés contre certains germes infectieux, et le développement ultérieur, chez l'enfant, d'une schizophrénie. Les résultats positifs se sont alors accumulés de manière inattendue : grippe, mais aussi toxoplasmose, herpès, rubéole, rougeole, poliomyélite... Autant d'infections virales, bactériennes ou parasitaires qui, surtout lorsqu'elles surviennent durant les deux premiers trimestres de la grossesse, semblent multiplier par 2, 10, voire 20 le risque pour l'enfant de développer

une schizophrénie !

Comment expliquer une telle diversité de suspects ? "Parce que ce n'est pas la nature de l'agent infectieux qui importe, mais le moment de l'infection", répond Daniel Gonzalez-Dunia, de l'université Paul-Sabatier de Toulouse. Quel que soit le type

TOXOPLASMA GONDII

En 2005, de fortes concentrations d'anticorps dirigés contre ce parasite responsable de la toxoplasmose sont retrouvées dans le sang de 20,6 % des personnes atteintes de schizophrénie, contre seulement 10,6 % de personnes non touchées.

SYMPTÔMES

La schizophrénie est caractérisée par une désorganisation des idées et du comportement, des hallucinations (souvent auditives), un sentiment de persécution ou un repli autistique.

FRÉQUENCE

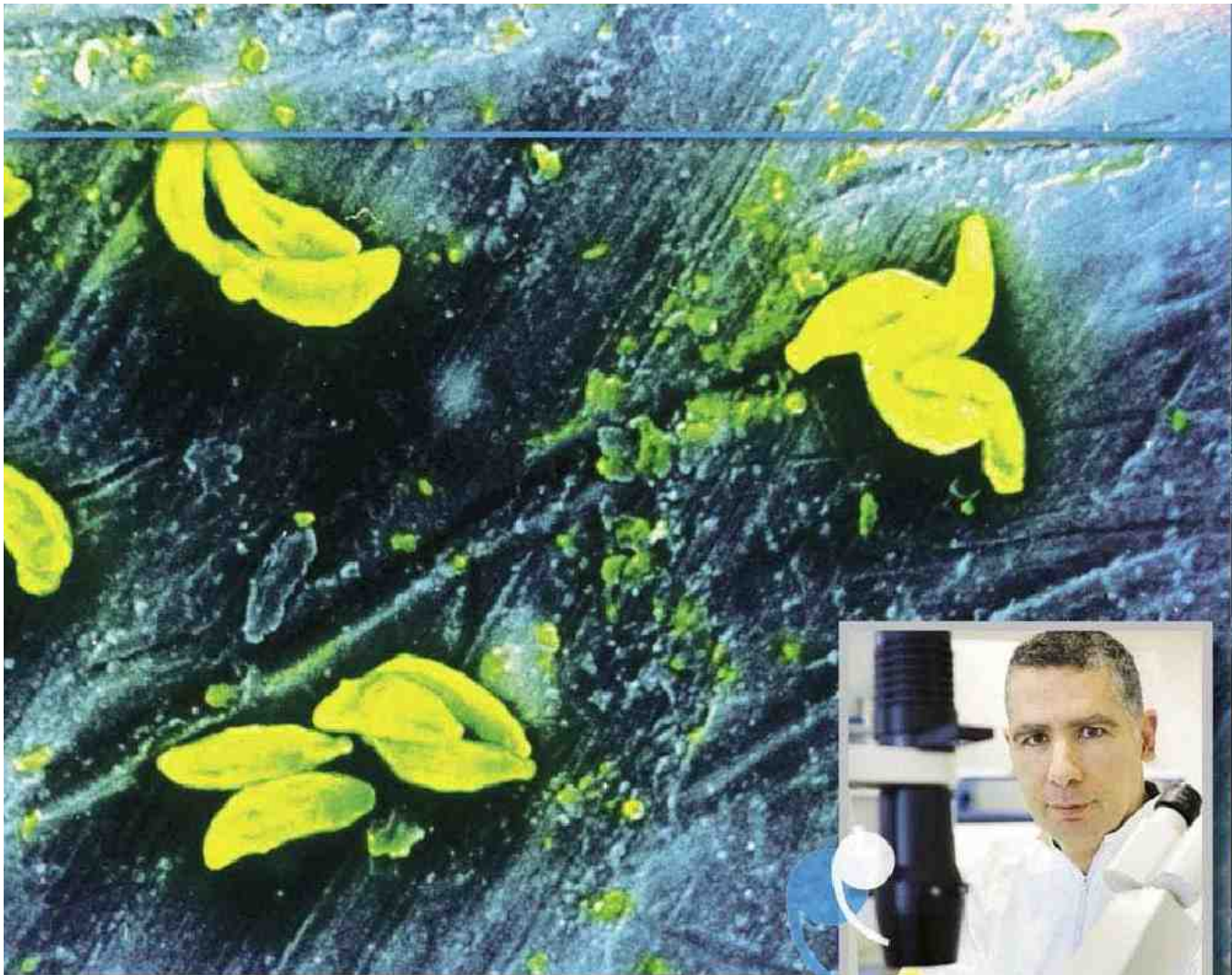
Elle concerne 1 % de la population mondiale.



CHLAMYDIÆ

En 2011, de l'ADN spécifique des espèces *Chlamydia psittaci* et *Chlamydia pneumoniae* est retrouvé dans le cortex frontal de 23,53 % de schizophrènes, contre seulement 5,71 % de personnes non atteintes.

d'infection, c'est la réaction inflammatoire (de la femme enceinte, du fœtus ou du nouveau-né), qui est suspectée de provoquer une susceptibilité à la



DR KLOJUNATMA/SFC - CNRI/COSMOS - POLO GARAT/ODESSA

schizophrénie. Et, surtout, des protéines inflammatoires, les cytokines, qui, alors produites en grand nombre, perturberaient le développement du cerveau du fœtus. Plusieurs études ont d'ailleurs décelé des anomalies anatomiques au niveau du cerveau de nourrissons développant à l'âge adulte une schizophrénie.

A côté de ces infections prénatales et périnatales, d'autres infections survenant durant l'enfance pourraient aussi favoriser l'apparition de la maladie. En 2008, une étude du célèbre Institut Karolinska de Stockholm, menée sur 1,2 million d'enfants suédois, indiquait un risque légèrement

plus élevé de schizophrénie chez les personnes infectées durant l'enfance par certains virus, dont le cytomégalovirus et les oreillons. L'action néfaste de la réaction immunitaire sur le développement du cerveau serait là aussi en cause.

Et même le cerveau adulte ne semble pas à l'abri. Si l'hypothèse est pour l'instant moins étayée, les suspects se multiplient : virus de la maladie de Borner (voir S&V n° 1066 de juillet 2006), cytomégalovirus, parasite de la toxoplasmose... Le génome de plusieurs microbes, ou des anticorps dirigés contre eux, ont ainsi été retrouvés plus fréquemment

DANIEL GONZALEZ-DUNIA

CHERCHEUR À L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

Ce n'est pas la nature de l'agent infectieux qui importe, mais le moment de l'infection

dans le sang ou le cerveau de personnes schizophrènes. C'est le cas des bactéries *Chlamydiae*, que Rudolf Wank, de l'université de Munich, a récemment découvertes "dans le sang de 40 % des schizophrènes étudiés, contre seulement 6 % des personnes saines". Récemment a même été inculpée *Helico-*

bacter pylori, la bactérie responsable... des ulcères gastro-intestinaux !

Comment ces microbes parviennent-ils à perturber nos cerveaux ? Outre des mécanismes d'inflammation, certains sont en fait suspectés de perturber les cellules cérébrales... de l'intérieur ! Mais cela reste à élucider. E.A.

AUTISME

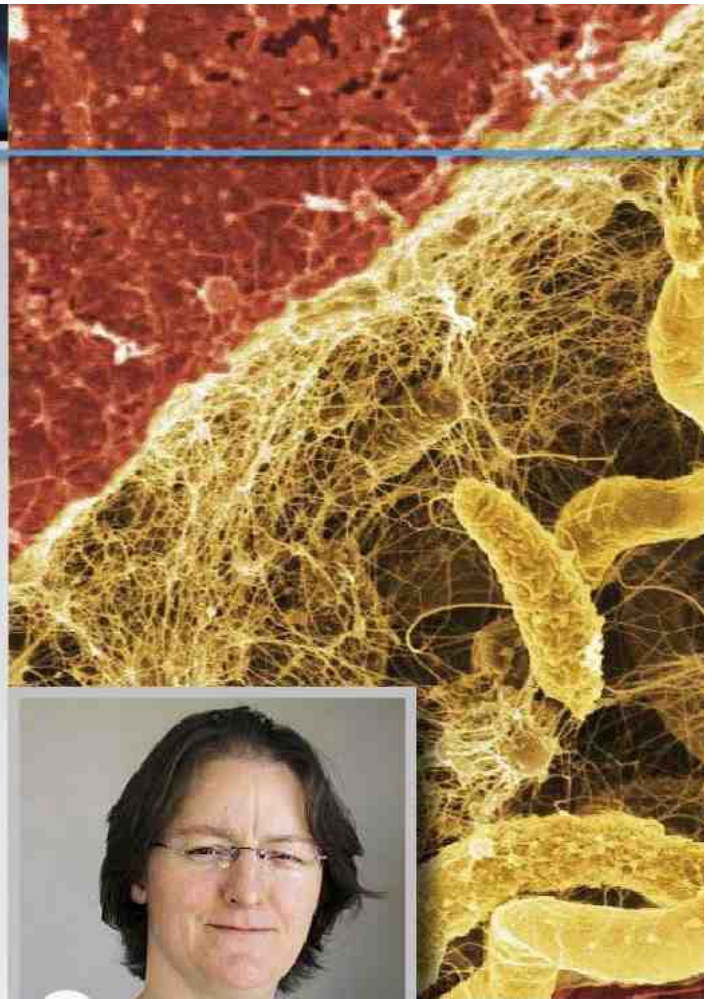
Des bactéries intestinales bouleverseraient l'activité cérébrale

Pourquoi, durant leur deuxième année, certains enfants commencent-ils à se couper du monde et devenir ce que l'on appelle des autistes ? Alors que les médecins mettent généralement en avant des causes génétiques multiples et des toxines environnementales qui restent à identifier, l'hypothèse selon laquelle la maladie serait la conséquence d'une infection par un microbe semble redevenue d'actualité. En 1998, l'opprobre avait en effet déjà été jeté sur le vaccin ROR (rougeole, oreillons, rubéole) administré aux bébés dans leur deuxième année. Oui, mais toutes les données suggérant un lien entre le vaccin et la survenue de l'autisme se sont

révélées trafiquées. Depuis ce scandale, l'hypothèse infectieuse était devenue taboue. Pourtant, un chiffre avancé dans les années 1990 – et régulièrement infirmé ou confirmé – hante toujours certains spécialistes : 43 % des mères d'enfants autistes auraient souffert d'une infection (respiratoire, urinaire, vaginale...) durant leur grossesse, pour une moyenne générale de seulement 26 %.

"Il est possible que l'autisme soit la conséquence d'infections à répétition, avant et après la naissance, affirme Robert Bransfield, psychiatre à Red Bank (Etats-Unis). On sait en effet que les réactions immunitaires peuvent altérer le bon développement du cerveau."

Quel type d'infection ? Si beaucoup de noms de virus circulent, ce sont maintenant les bactéries et, plus particulièrement, celles qui peuplent nos intestins, qui sont dans le collimateur. Une piste suggérée la même année que celle du vaccin ROR, en 1998, est due à l'Américaine Ellen Bolte, bénévole dans les hôpitaux et mère d'un enfant autiste. A partir de ses propres observations et recherches bibliographiques, elle a suggéré que la maladie pouvait



ANNE MCCARTNEY

PROFESSEUR À L'UNIVERSITÉ DE READING (ROYAUME-UN)

Les autistes semblent avoir une flore bactérienne un peu particulière

être la conséquence d'un déséquilibre dans la flore intestinale et d'une surreprésentation de la bactérie du tétanos, *Clostridium tetani*, connue pour produire une toxine attaquant directement le cerveau. Le scénario reste spéculatif, mais *"les autistes semblent avoir une flore bactérienne un peu particulière, confirme Anne*

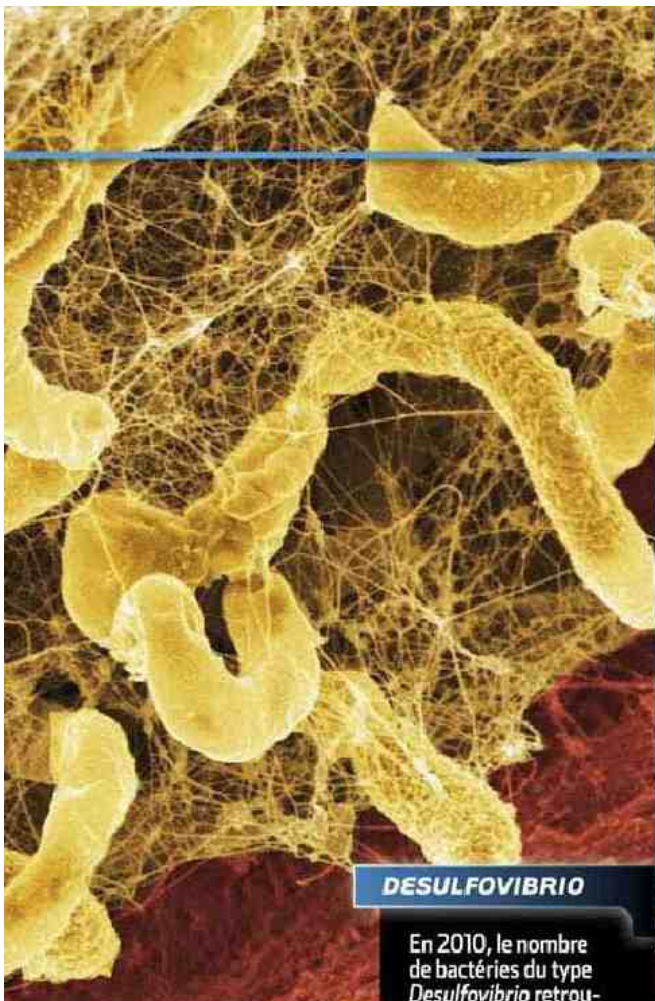
McCartney, de l'université de Reading (Royaume-Uni), avec notamment une surreprésentation des bactéries du genre *Clostridium*". Une autre étude a, de son côté, pointé du doigt le genre *Desulfovibrio* mais, dans les deux cas, il s'agit de bactéries réputées produire un grand nombre de composés toxiques

SYMPTÔMES

L'autisme est caractérisé par des problèmes cognitifs, des difficultés sociales, des comportements répétitifs...

FRÉQUENCE

Il concerne plus d'un enfant sur mille (autisme strict); voire plus de 6 sur mille (spectre autistique large).



DESULFOVIBRIO

En 2010, le nombre de bactéries du type *Desulfovibrio* retrouvées dans les selles d'enfants autistes était 8,6 fois plus important (0,276 % de leur flore intestinale) que dans celles d'enfants non malades (0,032 % de leur flore intestinale).

qui, libérés dans les veines, atteignent le cerveau. Cette hypothèse bactérienne est renforcée par de récentes études portant sur des enfants autistes qui, ayant reçu un traitement antibiotique, ont changé de comportement: leur vocabulaire s'est étoffé, ils sont devenus plus calmes, ont témoigné davantage d'affection... Autant de progrès qui disparaissent à la fin du traitement!

Ces études sont cependant critiquées car elles concernent souvent un trop petit nombre de cas. Des médecins américains ont pourtant proposé une solution afin de concilier cette hypothèse et l'idée générale qui veut que des facteurs génétiques soient

les premiers à l'œuvre dans l'autisme. Ils ont ainsi observé que des enfants autistes souffrant de troubles digestifs étaient aussi sujets à des anomalies au niveau de gènes impliqués dans la digestion des sucres et dans l'absorption des nutriments. Des anomalies qui pourraient être à l'origine de l'installation d'une flore microbienne anormale. Un problème microbien pourrait donc bien se cacher derrière ces facteurs génétiques. M.N.

PARKINSON

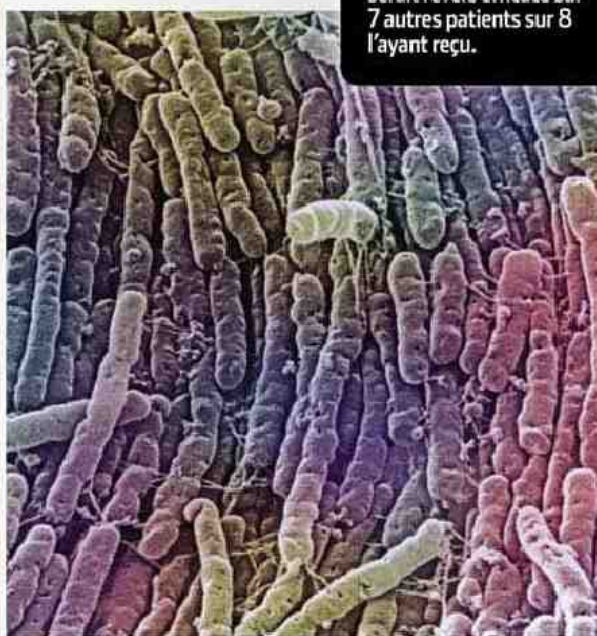
Des toxines rongeraient le système nerveux

Et si la maladie de Parkinson était finalement la conséquence d'une infection intestinale? C'est l'idée défendue par le neurologue allemand Heiko Braak et le gastro-entérologue australien Thomas Borody (voir S&V n° 1130, p. 98). A l'appui de cette hypothèse, deux types d'observations: d'abord, des lésions caractéristiques de la maladie surviennent souvent dans les neurones de l'intestin avant d'atteindre le cerveau; ensuite, les symptômes ont régressé grâce à un traitement antibiotique chez sept patients sur huit suivis par le médecin australien. Plusieurs chercheurs suspectent que la dégéné-

rescence neuronale et sa progression seraient dues à une toxine émise par les bactéries intestinales. Cette toxine perturberait le système de régulation d'une protéine qui s'accumulerait alors dans les neurones jusqu'à les détruire. Pour l'heure, la toxine n'a pas encore été identifiée. M.N.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

En 2008, l'état d'un patient atteint de Parkinson aurait connu une amélioration significative grâce à un antibiotique dirigé contre la bactérie *Clostridium difficile*, prescrit pour une constipation. Ce traitement se serait révélé efficace sur 7 autres patients sur 8 l'ayant reçu.



ALZHEIMER

Des virus provoqueraient la formation de plaques séniles

Des microbes pour expliquer la maladie d'Alzheimer ? En réalité, l'idée est presque aussi ancienne que la description de la maladie elle-même ! C'est en 1906 que le neurologue allemand Alois Alzheimer fait la première corrélation entre la démence et des anomalies cérébrales. Au premier rang de ces anomalies, des "plaques séniles", bien visibles au microscope, devinrent l'un des principaux critères de diagnostic. Si l'on sait aujourd'hui qu'il s'agit d'agrégats protéiques de bêta-amyloïde, à l'époque, leur nature était inconnue. Or, en 1907, le neurologue Oskar Fischer a suggéré que ces agrégats pourraient être constitués de bactéries. Mais les preuves manquaient et les critiques furent violentes. Au point qu'en 1912, Fischer s'est rétracté... Un siècle

SYMPTÔMES

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une amnésie, une confusion, des troubles de l'humeur, des émotions, du langage, une perte d'autonomie...

FRÉQUENCE

Elle concerne 1 à 10 % des individus de plus de 65 ans.

plus tard, l'hypothèse infectieuse reste iconoclaste et ses défenseurs marginaux. Mais ils ont accumulé les arguments. Et identifié plusieurs suspects.

Il s'agit de co-infections

Le premier d'entre eux est un virus extrêmement courant : HSV1 (*Herpes simplex virus 1*), responsable de la quasi-totalité des herpès de la bouche. Selon les régions du monde, il infecterait entre 65 % et 90 % de la population. Ce virus sournois est capable de rester caché durant toute la vie d'une personne infectée. Or, l'autopsie du cerveau de personnes âgées a révélé sa présence élevée, surtout dans les régions où l'on observe de grandes dégénérescences neuronales. Plus rare chez les jeunes, il profite peut-être de l'affaiblissement du système immunitaire dû au vieillissement pour coloniser le cerveau ? "Silencieux, le virus pourrait être réactivé par un stress ou une infection", raconte Ruth Itzhaki, chercheur à l'université de Manchester (Royaume-Uni). *Il se mettrait alors à se répliquer dans certaines régions du cerveau et causerait des dommages aux neurones, soit directement, soit via un phénomène d'inflammation.* En outre, le virus de l'herpès semble interagir avec un gène (APOE) porté par les

personnes considérées comme à risque face à la maladie d'Alzheimer.

D'autres chercheurs pointent plutôt un coupable du côté des bactéries, dans la famille des spirochètes, parmi lesquelles on trouve l'agent de la syphilis

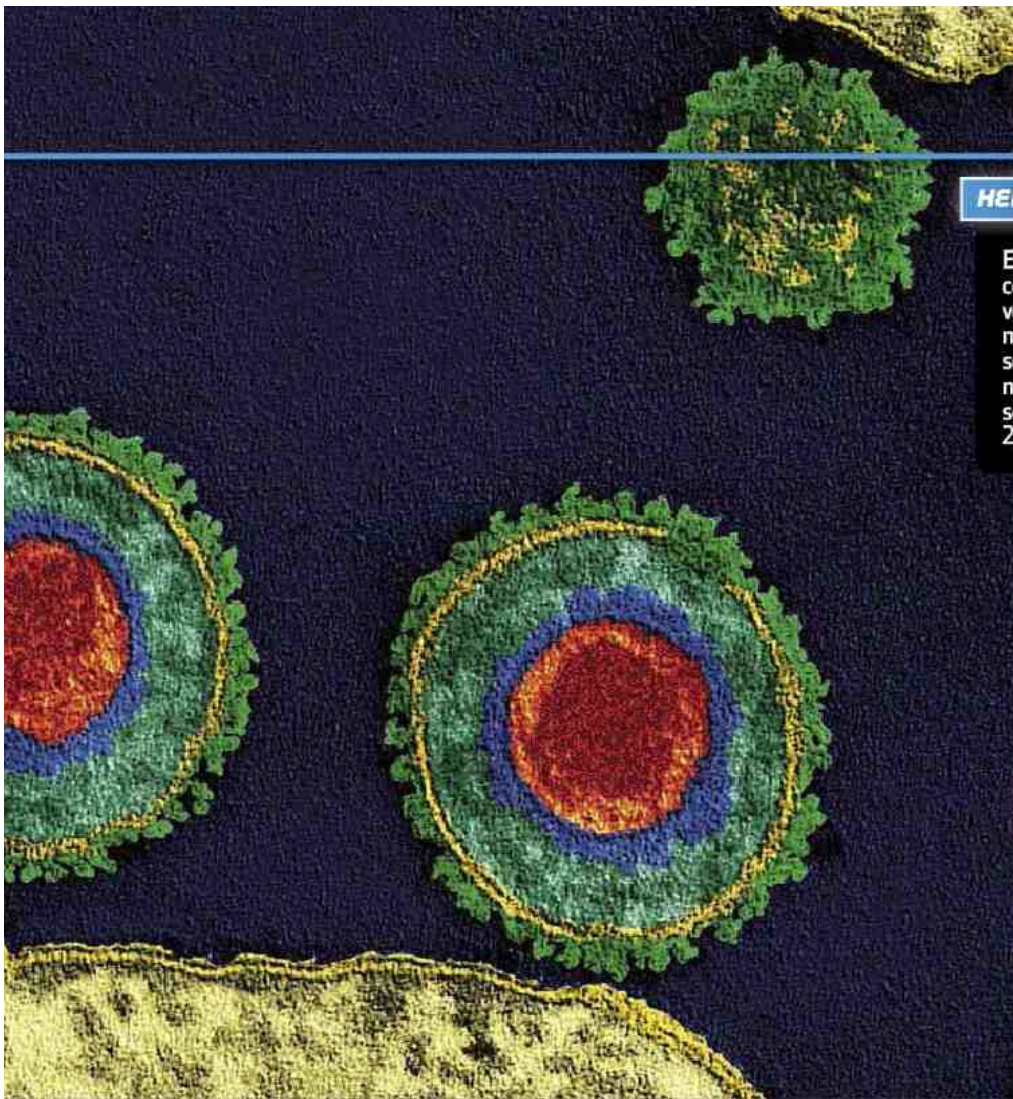
**RUTH ITZHAKI**

PROFESSEUR À L'UNIVERSITÉ DE MANCHESTER (ROYAUME-UNI)

Silencieux, le virus pourrait être réactivé par un stress, une infection, et se mettrait alors à se répliquer

(*Treponema pallidum*), ou celui de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*). Car ces spirochètes, absents des cerveaux sains, seraient présents dans le cerveau de 90 % des malades d'Alzheimer ! "Ces bactéries sont particulièrement troublantes parce que leur seule présence conduit à la formation de plaques séniles",

explique Judith Miklossy, directrice du Centre de recherche international sur Alzheimer (Suisse). Parmi les autres suspects, on compte des bactéries (notamment *Chlamydomydia pneumoniae*) ou des virus (celui de l'hépatite C ou le cytomégalovirus). Les chercheurs parlent alors de co-infection : tous ces mi-



HERPES SIMPLEX VIRUS 1

En 2008, des anticorps dirigés contre le virus HSV1 sont trouvés dans le sang de 16,9 % de malades d'Alzheimer, contre seulement 7 % des personnes non malades, soit un risque associé à l'infection par le virus 2,55 fois plus grand.

BORRELIA BURGENDORFERI

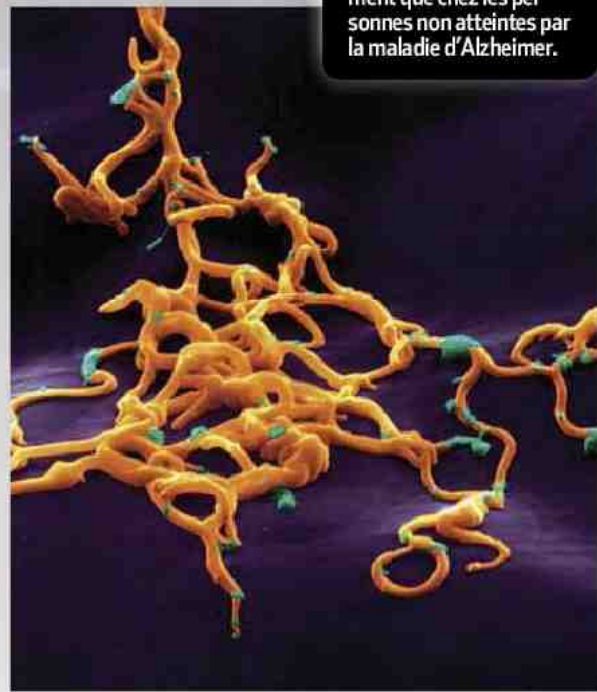
En 2011, une méta-analyse regroupant les résultats de plusieurs études parvient à l'estimation que la bactérie *Borrelia burgdorferi* se retrouve dans le cerveau de 25,3 % des patients, soit 13 fois plus fréquemment que chez les personnes non atteintes par la maladie d'Alzheimer.

crobes pourraient jouer un rôle, même s'il reste à préciser lequel tient le premier.

Et les fameuses plaques séniles dans tout ça ? Des chercheurs américains ont dévoilé, en 2010, qu'il s'agirait de "peptides antimicrobiens" censés combattre virus et bactéries infectant le cerveau. Autrement dit, ce que l'on prend pour la caractéristique numéro un de la maladie d'Alzheimer depuis plus de cent ans pourrait être la signature d'une réponse à une infection ! Cette hypothèse permettrait de comprendre les échecs des traitements visant les amas de bêta-amyloïde. Ce ne serait pas

la première fois qu'une maladie chronique serait requalifiée en maladie infectieuse. "Il y a beaucoup de points communs entre Alzheimer et la syphilis, explique ainsi Judith Miklosy. Toutes deux conduisent à une démence et sont caractérisées par une dégénérescence neuronale et par l'accumulation de fibrilles protéiques. Or, il a fallu des années pour que la bactérie *T. pallidum* soit reconnue coupable."

Aujourd'hui, la syphilis se traite avec des antibiotiques. On comprend alors qu'on puisse rêver à un traitement simple de la maladie d'Alzheimer... M.N.



DÉPRESSION

Des bactéries dérégleraient le système de réponse au stress

Oubliez la position des astres, notre humeur serait en fait influencée par... nos bactéries intestinales. Ces microbes qui colonisent nos entrailles et participent au bon fonctionnement de notre organisme auraient ainsi le terrible pouvoir de déterminer notre susceptibilité à la dépression. On sait depuis longtemps qu'il existe un lien entre les intestins et cette maladie : la dépression est souvent associée à des troubles de la digestion, et les antidépresseurs peuvent avoir un effet thérapeutique sur ces derniers. Mais on pensait que ce lien – matérialisé par un nerf, appelé nerf vague, qui relie directement le cerveau aux cellules de la paroi des intestins – n'agissait que dans un sens : du cerveau malade vers les intestins. Or, l'inverse semble aussi se produire. Des études très

récentes ont démontré la capacité de ces bactéries intestinales à moduler notre réponse au stress. Au point de souffler le chaud et le froid dans notre cerveau et sur nos émotions.

Une équipe irlandaise-canadienne a ainsi montré l'année dernière que l'ingestion, à doses modérées, de bactéries probiotiques du type *Lactobacillus*, entraînait chez des souris un comportement moins anxieux et plus positif, tout en présentant un taux réduit d'une hormone liée au stress, appelée corticostérone, dans le sang. "Cette action de la

flore intestinale est perdue quand on sectionne le nerf vague qui relie les intestins au cerveau", précise John Cryan, directeur des travaux. Ainsi, les bactéries intestinales modifieraient la réponse au stress en agissant directement sur le système nerveux. Elles produiraient pour cela des molécules capables de traverser la muqueuse intestinale et d'agir sur l'activité des neurones liés aux intestins. Leur effet bénéfique sur la réponse au stress pourrait aussi avoir une part indirecte car une flore intestinale équilibrée limite les

phénomènes d'inflammation, potentiellement délétères pour le cerveau.

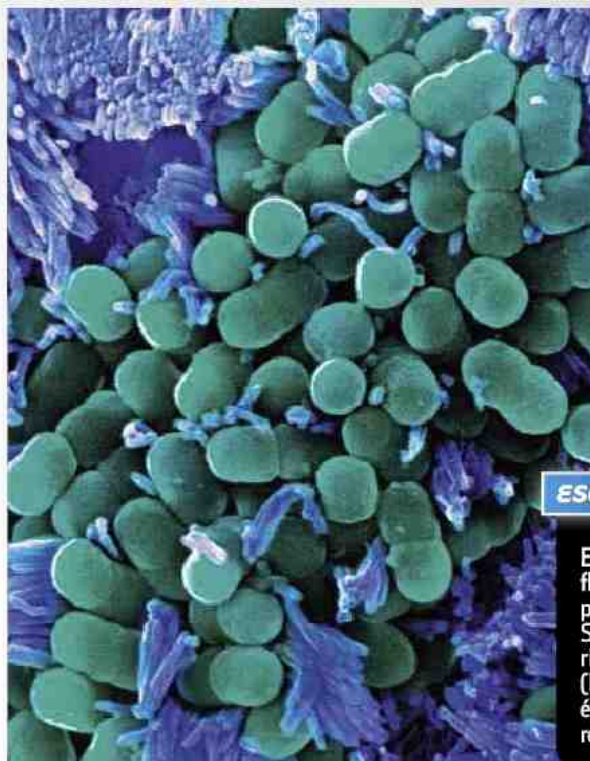
Un autre type d'effet a été mis en évidence en 2011. Menée à l'université McMaster, au Canada, une étude a démontré que des souris qui passaient les premières semaines de leur vie sans flore intestinale développaient un comportement anormalement peu anxieux... Un résultat étonnant, mais qui confirme, explique Jane Foster, directrice des travaux, "le lien entre les bactéries intestinales et le développement normal du système de réponse au stress". Ces bactéries seraient donc indispensables durant les premiers mois de la vie au bon développement du réseau d'organes, cellules et molécules impliqués dans la gestion physiologique du stress – mécanisme dont la dérégulation pourrait favoriser la dépression. Pour descendre dans les chaussettes, le moral passerait donc... par l'intestin. E.A.

SYMPTÔMES

La dépression peut être caractérisée par une perte d'intérêt et de plaisir, un sentiment de culpabilité, des troubles du sommeil, de l'appétit, une fatigue, des difficultés de concentration....

FRÉQUENCE

Elle concerne 3 % de la population mondiale.



ESCHERICHIA COLI

En 2011, un lien est fait entre la flore intestinale, parfois perturbée par *E. coli*, et la réponse au stress. Soumises à une épreuve, des souris ont un taux de corticostérone (hormone liée au stress) moins élevé avec un probiotique censé renforcer la flore bactérienne.

AVC



STREPTOCOCCUS MUTANS

En 2011, des souches de la bactérie *Streptococcus mutans*, exprimant une protéine appelée CBP, ont été retrouvées dans la bouche de 27 % des patients ayant subi un AVC hémorragique, contre seulement 8,5 % des personnes du même âge n'ayant jamais subi un tel accident.

Des infections bucco-dentaires asphyxieraient le cerveau

Un accident, c'est imprévisible par nature. Mais ce n'est pas toujours le cas pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC) : en 2011, des médecins japonais ont démontré qu'un tiers des cas d'hémorragie cérébrale – la forme la plus dévastatrice d'AVC – peuvent être la conséquence directe d'une infection

bactérienne ! Et la bactérie en cause nous serait très familière puisque c'est aussi celle qui est à l'origine de nos caries : *Streptococcus mutans*, qui serait présente en permanence dans la bouche de 8 à 10 % d'entre nous. Pourtant, l'une de ses souches les plus rares, la souche "k", se trouve chez 27 % des victimes d'une hémorragie cérébrale.

Cette idée selon laquelle l'hygiène bucco-dentaire aurait une influence sur la survenue de problèmes cardiovasculaires prend corps depuis une dizaine d'années. Et ces mécanismes commencent à être bien compris. Au printemps 2011, une équipe française de l'Inserm montrait ainsi comment des bactéries présentes au niveau des gencives, comme *Porphyromonas gingivalis*, peuvent se retrouver dans

la circulation sanguine et conduire à des anévrismes. On sait aussi que les inflammations des gencives dues à des bactéries peuvent être liées à des artères qui se bouchent et à la non-alimentation d'une partie du cerveau.

Les Japonais, eux, se sont focalisés sur l'hémorragie cérébrale, deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. Le scénario ? Les bactéries passent dans le sang à l'occasion de microblessures (lors du brossage des dents par exemple). La plupart sont happées par notre système immunitaire, mais quelques-unes s'échappent. Et vont se nicher en quelques heures dans certaines régions abîmées des vaisseaux sanguins, qu'elles repèrent grâce aux fibres assurant la structure physique des

vaisseaux. Les chercheurs ont montré que les souches bactériennes incriminées ont la particularité de produire une protéine CBP (*collagen-binding protein*), qui a la faculté de s'accrocher spontanément à ces fibres... dont, *in fine*, les bactéries empêchent mécaniquement la réparation avec des plaquettes. C'est ainsi que certains vaisseaux sanguins irriguant le cerveau finissent par percer et que le sang inonde et détruit certaines régions cérébrales. "On pourrait identifier des personnes à risque en cherchant dans la bouche la présence de la souche en cause", conclut Koichiro Wada, l'un des auteurs. M.N.

SYMPTÔMES

Les symptômes de l'AVC varient en fonction de la lésion (pertes de motricité, de sensibilité, décès).

FRÉQUENCE

Les AVC représentent, en France, la première cause de handicap, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité.

UNE NOUVELLE ÈRE THÉRAPEUTIQUE ?

Alzheimer, autisme... S'il s'agit de maladies infectieuses, des traitements efficaces pourraient être proposés. Une vraie révolution.

Nos pensées infectées. Notre conscience piratée. Nos émotions vérolées. Comme la découverte de la rotation de la Terre autour du Soleil qui, il y a 500 ans, transforma notre planète, alors centre du monde, en une poussière dans l'Univers, ou la théorie de l'évolution qui, il y a 150 ans, fit rentrer notre espèce, incarnation terrestre de Dieu, dans le rang grossier de la faune, l'hypothèse du rôle insidieux joué par les microbes sur l'esprit humain pourrait à nouveau rester gravée dans notre histoire comme un terrible camouflet. Car, comment interpréter autrement la prise de contrôle de notre cerveau par des millions de miasmes ? Comment se faire à l'idée que de simples germes puissent être à l'origine de sa déroute ? Les souffrances de notre âme ne seraient ni l'expression d'une punition divine ni la conséquence d'une prise de possession de notre corps par un esprit malin... mais le symptôme d'une infection par de vulgaires microbes, dénués de toute forme de pensée ?

Pourtant, ce qui ressemble à une nouvelle humiliation pourrait se révéler une formidable opportunité. Car si notre cerveau se révèle à la merci des virus et bactéries, il est aussi assez puissant pour avoir appris à s'en défendre ! C'est en effet de l'activité de ce fragile amas de cellules, prompt au moindre dérèglement, qu'a émergé notre arsenal actuel d'antibiotiques, d'antiviraux, et de vaccins. A des maladies mentales encore très mal comprises, et donc mal prises en charge,

l'hypothèse microbienne soulève ainsi l'espoir d'opposer des pistes thérapeutiques parfaitement maîtrisées ! Alzheimer, autisme, schizophrénie, mais aussi dépression ou AVC... contre tous ces fléaux modernes s'ouvre une nouvelle ère thérapeutique. Celle où l'homme reprend les commandes de son esprit.

TRAITEMENTS DÉJÀ DISPONIBLES...

Il était temps. Car les soins proposés contre ces troubles sont loin d'être optimaux. Les causes biologiques de ces maladies étant encore méconnues, les médicaments – dont on notera qu'ils ont souvent été découverts par hasard – n'arrivent, au mieux, qu'à en limiter les symptômes, notamment en augmentant la transmission de certains messages chimiques entre les neurones. Leur efficacité, surtout, reste très limitée. Les antipsychotiques prescrits aux schizophrènes ont d'importants effets secondaires ; les effets des médicaments contre Parkinson diminuent invariablement avec la progression de la maladie ; ceux prescrits contre la maladie d'Alzheimer viennent récemment d'être jugés par la Haute Autorité de santé comme rendant un service médical "faible" ; aucun médicament n'existe contre l'autisme ; et "un tiers des dépressifs ne répondent à aucun traitement", déplore Jane Foster, de l'université McMaster, au Canada.

Qu'elle soit confirmée, et l'hypothèse microbienne changera radicalement la donne. Car, si elle ne remet pas en question l'importance des facteurs

génétiques et sociaux dans l'apparition des maladies du cerveau, elle en révèle un autre, essentiel, et bien plus facile à éliminer. Contre les microbes, les médecins possèdent en effet déjà de nombreuses armes. Inutile, alors, d'investir des milliards d'euros et des dizaines d'années dans la recherche de nouvelles molécules, spécifiques de ces très complexes maladies mentales... La solution se trouverait en fait

▲ Alors qu'il n'existe pas de traitements vraiment efficaces contre les pathologies du cerveau, de banals antibiotiques ou des vaccins pourraient en venir à bout.





déjà en pharmacie! Antibiotiques, antiviraux... en détruisant les microbes, ils ne promettent pas seulement d'éteindre les symptômes, mais de s'attaquer directement à la cause de ces maladies... et donc de les guérir!

Ainsi peut-on sérieusement imaginer que la prise d'antibiotiques ou de médicaments probiotiques (concentrés de bactéries présentes dans une flore intestinale saine) pourrait guérir, au choix,

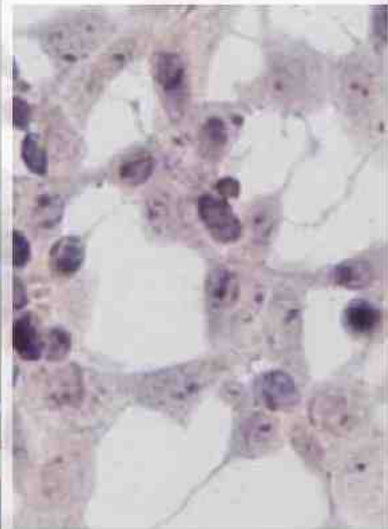
des cas de dépression, de maladie de Parkinson, et même les cas d'autisme liés à une altération de la flore intestinale (voir p. 54). "Cibler la flore intestinale permettrait d'augmenter l'efficacité des traitements, voire d'en proposer de nouveaux!", se réjouit ainsi Jane Foster. De la même manière, la prise d'antibiotiques pourrait éliminer les bactéries présentes dans le cerveau de patients atteints d'Alzheimer. Les

médicaments antiviraux, s'ils n'éliminent pas totalement les virus infectant l'organisme, peuvent fortement ralentir leur multiplication, et donc potentiellement la progression de maladies comme la schizophrénie ou l'Alzheimer, dans les cas où celles-ci sont dues à des infections virales de l'adulte.

... ET MOYENS DE PRÉVENTION

L'équipe de Ruth Itzaki vient ainsi de démontrer, à Manchester (Royaume-Uni), que des cellules infectées par un virus herpès produisaient moins de protéines constitutives des plaques amyloïdes, impliquées dans la maladie d'Alzheimer, lorsqu'elles étaient traitées avec l'antiviral aciclovir (voir photo p. 62). "Les antiviraux pourraient réduire la progression de la maladie beaucoup plus efficacement que les traitements actuels, et l'aciclovir est en plus sans danger et peu cher", affirme ainsi Ruth Itzaki. Cela n'est, par contre, pas envisageable dans les cas d'autisme ou de schizophrénie dus à des infections périnatales qui ont altéré le développement cérébral, car, une fois la maladie diagnostiquée, les microbes ont déjà causé leurs dégâts.

Et la piste microbienne n'ouvre pas seulement la voie à d'inédites perspectives de guérison: elle fait aussi miroiter la possibilité de prévenir l'apparition des maladies! Un espoir d'autant plus grand que leur incidence augmente du fait du vieillissement des populations, et que leur prévention est quasiment inexistante, les facteurs de risque identifiés étant principalement sociaux et génétiques – sur lesquels un individu ne peut malheureusement pas agir. A l'inverse, il est tout à fait possible de se protéger des infections. Grippe, poliomyélite, rubéole, rougeole, oreillons, tétanos... de nombreux vaccins existent déjà contre ces maladies. S'il est confirmé que celles-ci augmentent le risque de développer certaines maladies du cerveau, ces vaccins pourraient alors révéler une utilité tout à fait inattendue: celle de protéger notre santé mentale! Certains vaccins →



▲ Un antiviral (l'aciclovir) agit sur les cellules infectées par un virus herpès : les plaques amyloïdes (en haut), impliquées dans la maladie d'Alzheimer, ont régressé après traitement.

→ pourraient être proposés aux femmes ayant un projet de grossesse, afin d'éviter les infections prénatales, qui seraient des facteurs de risque de schizophrénie et d'autisme. Et la protection contre certaines maladies sexuellement transmissibles, comme l'herpès ou la syphilis, deviendrait aussi un moyen de protéger son cerveau.

Sans oublier qu'une bonne hygiène dentaire, en limitant le risque du passage de bactéries cariogènes dans le sang, suffirait à diminuer le risque d'AVC.



Des solutions déjà en vue

La maladie d'Alzheimer pourrait être traitée par des antiviraux ou des antibiotiques. Et vacciner les femmes enceintes pourrait prévenir certaines infections prénatales, facteurs de risque de schizophrénie et d'autisme.

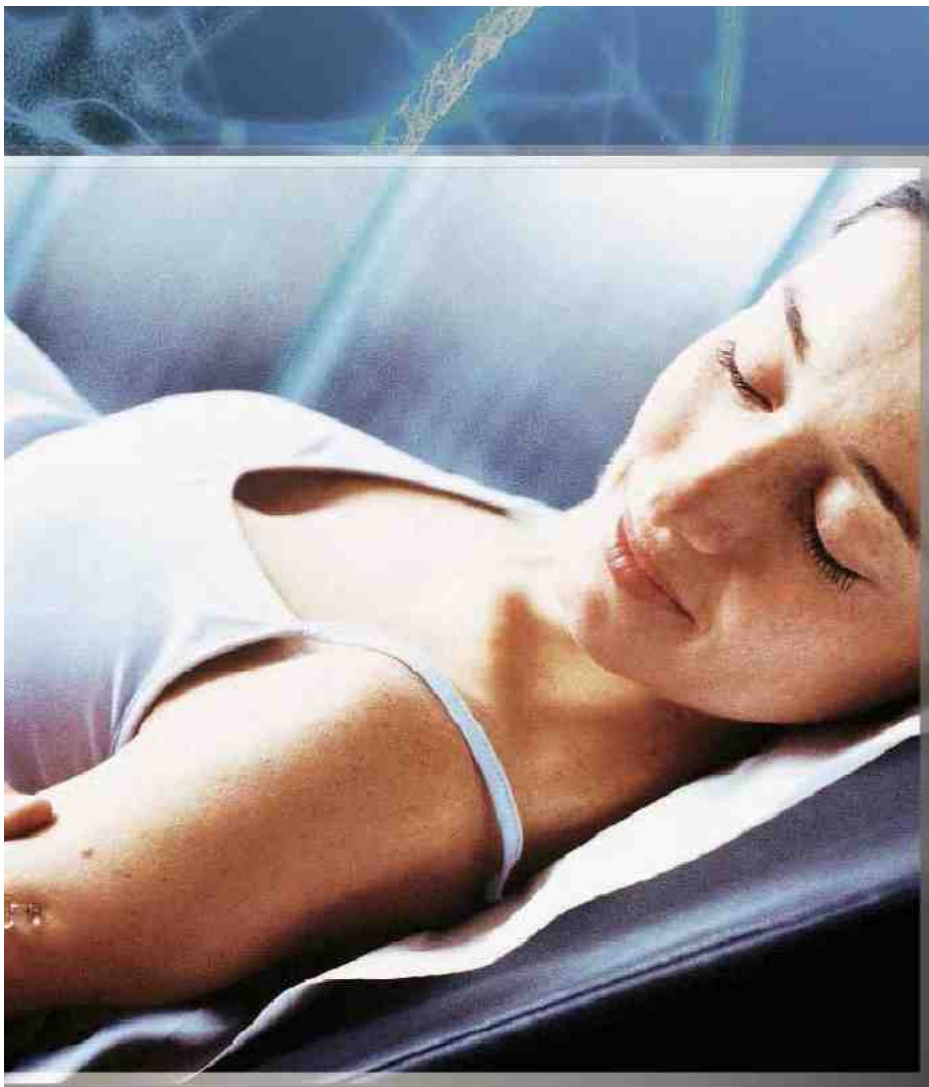
L'American Heart Association vient ainsi de montrer que le détartrage dentaire est associé à une réduction significative du risque d'AVC ischémique. Koichiro Wada, de l'université d'Osaka, travaille également sur "un kit de détection des souches bactériennes virulentes, afin que les personnes infectées puissent prendre des antibiotiques avant une opération dentaire, qui risquerait de faciliter le passage de ces bactéries dans le sang".

PAS DE CONTAMINATIONS DIRECTES

Les principales bactéries perturbant la flore intestinale sont quant à elles principalement d'origine alimentaire. La prise de probiotiques, s'il est à l'avenir démontré qu'ils renforcent bien la flore intestinale, pourrait être un moyen de se protéger du risque supérieur de

dépression, d'autisme ou de maladie de Parkinson, associé à l'infection par ces bactéries pathogènes.

Question : si des microbes sont à l'origine des maladies mentales, éviter le contact avec les personnes atteintes ne serait-il pas alors un moyen de s'en prémunir ? La réponse est, sans hésitation, non. Dire que des infections peuvent provoquer des maladies du cerveau ne signifie pas que celles-ci sont contagieuses ! Aucune étude n'a ainsi mis en évidence un risque plus élevé de développer ces maladies chez les personnes évoluant autour de patients. Ce phénomène, s'il peut sembler paradoxal, s'explique aisément. D'abord parce que les microbes ne provoquent pas de maladies du cerveau de manière systématique, les facteurs génétiques et sociaux jouant eux



DES MICROBES PARTOUT ?

Et si derrière tous nos problèmes de santé – pas seulement ceux qui frappent le cerveau – se cachent en fait d'infâmes virus et bactéries ? Et si l'explosion actuelle de maladies chroniques (cancers, obésité...) était due, contre toute attente, à d'invisibles épidémies microbiennes ? Depuis une dizaine d'années, les chercheurs découvrent en tout cas le rôle des microbes dans de nombreuses pathologies jusque-là uniquement imputées à nos gènes et à nos modes de vie. En particulier, a été reconnu dans les années 1990 le rôle prépondérant de la bactérie *Helicobacter pylori* dans la survenue d'ulcères gastro-intestinaux, jusqu'alors attribués aux excès de stress et de café. Depuis, les hypothèses microbiennes s'accumulent : risque accru d'obésité associé à une flore intestinale particulière et à certains virus, diabète de type 1 lié à une infection virale, maladies cardio-vasculaires imputables à des bactéries pathogènes présentes dans les gencives, plus de 20 % des cancers dus à des infections virales, polyarthrite rhumatoïde favorisée par certains types de flores intestinale et buccale, etc. Quelle que soit la pathologie, quand l'organisme se dérègle... les microbes ne semblent jamais loin !

aussi un rôle important. Par exemple, certaines personnes atteintes de schizophrénie ou d'Alzheimer ne sont porteuses d'aucune infection particulière quand, à l'inverse, des personnes non malades le sont. Par ailleurs, ces infections peuvent se produire longtemps avant l'apparition de symptômes (infections périnatales, notamment)... et avoir donc déjà disparu une fois le diagnostic de maladie mentale établi. Enfin, tous les microbes ne sont pas contagieux. Ainsi, les bactéries responsables des caries, et impliquées dans l'AVC, ou celles dérégulant la flore intestinale, et favorisant la dépression, l'autisme ou la maladie de Parkinson, se transmettent rarement d'une personne à une autre, mais plutôt par des voies indirectes, telles que l'alimentation.

Au final, c'est tout un arsenal thérapeutique qui se constituerait contre ces maladies. Mais toutes ces pistes, aussi prometteuses soient-elles, ne devraient pas aboutir avant au moins une dizaine d'années. *"Ce domaine a mûri de manière exponentielle en termes de recherches, mais au niveau clinique, on reste très loin d'un traitement"*, admet Hossein Fatemi, professeur en neurosciences au département de psychiatrie de l'université du Minnesota. Sans compter que la responsabilité de chacun des microbes doit encore être confirmée. Plusieurs finiront probablement par être acquittés. Mais s'il n'en reste qu'un, les efforts des chercheurs seront récompensés. Qu'un seul microbe soit inculqué, et des millions de patients et leurs familles pourront enfin se mettre à espérer. **E.A.**