

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

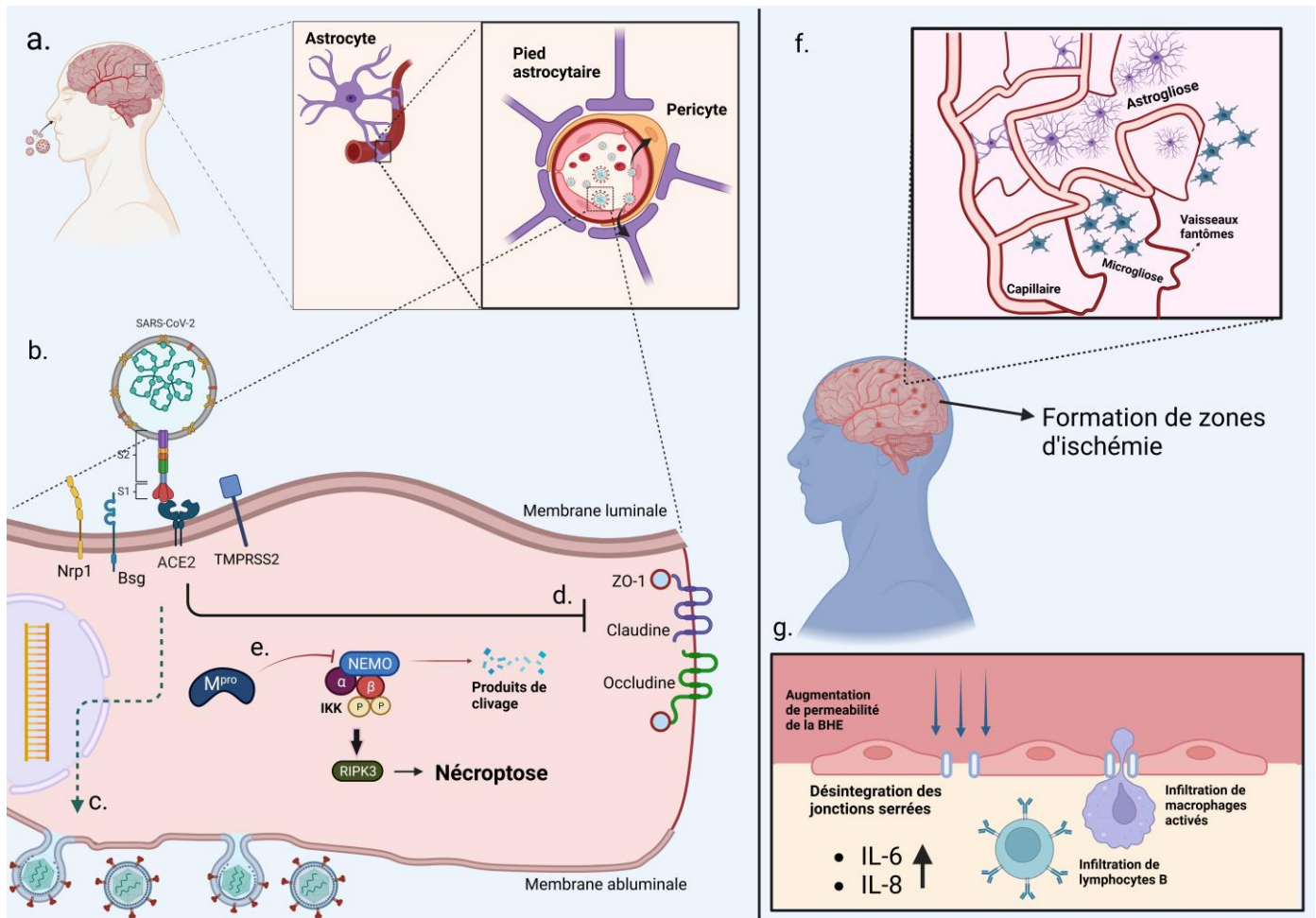


Figure 1 : Le virus SARS-Cov-2 est susceptible d’infecter les trois types de cellules qui composent l’unité neurovasculaire dans l’atteinte de la barrière hématoencéphalique. a. Par voie hémogénique, le virus peut atteindre et infecter les cellules endothéliales puis les péricytes et les astrocytes. 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^{pro} 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 (α -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^{pro} (*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^{pro} 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^{pro} 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^{pro}.

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^{pro} 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.