

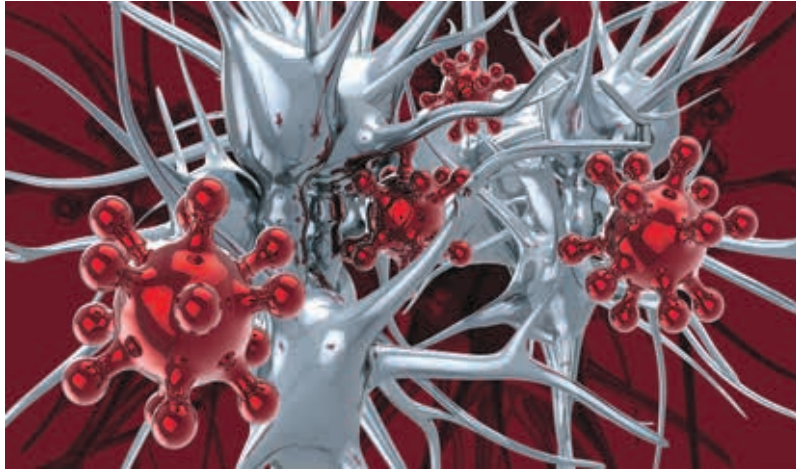
# Comment le Covid s'attaque au cerveau

Des chercheurs européens pensent avoir mis au jour le mécanisme par lequel le virus détruirait les parois des vaisseaux sanguins qui irriguent les neurones, ce qui expliquerait certains troubles neurologiques.

SOLINE ROY @so\_sroy

**VIROLOGIE** Au début, le Covid fut avant tout considéré comme une maladie pulmonaire. Les patients les plus gravement atteints souffraient d'un syndrome respiratoire aigu comme on en voit dans la grippe. Mais il est vite apparu que le virus provoquait également des symptômes neurologiques : anosmie, crises convulsives, AVC, perte de conscience, confusion, à long terme difficultés cognitives... Pour l'expliquer, il y a bien sûr la violence de la maladie et des traitements infligés aux patients en réanimation. Mais anosmie et « brouillard » cognitif sont aussi très fréquents chez ceux atteints par les formes légères de la maladie. Tout semble donc indiquer que le virus fait bien plus qu'attaquer nos poumons.

Dans *Nature Neuroscience*, une équipe réunie au sein d'un consortium européen a récemment proposé une piste microvasculaire : le virus détruirait des cellules tapissant les vaisseaux sanguins du cerveau, perturbant son irrigation sanguine. Le mécanisme en jeu semble redoutable d'efficacité : une protéine virale, nommée Mpro, serait capable de « découper » une protéine humaine appelée Nemo, entraînant la mort des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins. Cette disparition des cellules endothéliales a deux conséquences, explique Vincent Prevot, directeur de recherche Inserm à l'université de Lille et coauteur de ces travaux : « Les vaisseaux du cerveau sont tout à fait particuliers, car ils empêchent le sang d'y accéder directement, seuls les nutriments (oxygène, glucose...) passent. Mais la mort des cellules endothéliales va rompre cette barrière, comme si on enlevait une brique d'un mur, et dans un premier temps le sang va sortir du vaisseau et créer des micro-hémorragies. Puis quand toutes les cellules endothéliales sont mortes, le sang ne passe plus, le vaisseau devient inopérant et cela



Il se pourrait malgré tout que le cerveau infecté par le Sars-CoV-2 dispose de capacités d'autoréparation.

créé des zones d'hypoperfusion : les neurones qui attendaient des nutriments ne sont plus nourris correctement. »

Pour tester leur hypothèse, les chercheurs ont braqué leurs microscopes sur les cerveaux de 17 patients décédés du Covid, et de 23 autres également décédés en soins intensifs, mais pour d'autres raisons. Chez les premiers, ils ont observé des « vaisseaux fantômes », sans cellules endothéliales visibles, et ils considèrent que le manque d'oxygène et/ou le fait d'avoir subi une ventilation mécanique ne suffit pas à l'expliquer. Ces résultats ont ensuite été reproduits chez des modèles animaux (hamsters naturellement sensibles au virus et souris humanisées pour l'être). Ils ont par ailleurs retrouvé dans les cerveaux infectés (humains ou

non) des protéines Nemo clivées. Enfin, ils ont observé sur des souris infectées en laboratoire par un autre virus manipulé pour surexprimer la protéine Mpro, que celle-ci clive la protéine Nemo et entraîne la mort des cellules endothéliales.

« C'est une très jolie étude, qui informe sur des mécanismes biologiques de vulnérabilité de la vasculature cérébrale, estime Nicolas Renier, directeur d'une équipe de recherche à l'Institut du cerveau (ICM). Mais une question reste ouverte : il faudrait vérifier que le virus puisse réellement infecter le système vasculaire cérébral, ce qui n'a pas encore été prouvé de manière convaincante. Cette étude détaille un mécanisme très élégant, mais il manque la preuve incontestable que le virus puisse infecter directement les cellules endothé-

liales qui tapissent les vaisseaux sanguins. » Ainsi, la présence, à la surface des cellules endothéliales, d'une protéine essentielle à l'entrée du virus dans les cellules humaines (ACE2) continue à faire débat. « Les auteurs la détectent dans d'autres cellules, les pericytes, qui sont en deuxième ligne entre le sang et le cerveau, détaille Nicolas Renier. Mais pour qu'un virus puisse aller infecter les pericytes, il faut qu'il puisse se faufiler à travers les cellules endothéliales, qui sont très imperméables. Il n'est pas impossible que ce soit le cas, mais cela reste à démontrer. »

Bonne nouvelle cependant : chez les hamsters, naturellement sensibles au virus mais ne développant que des formes modérées de la maladie, il a été observé que si des vaisseaux fantômes sont bien

visibles 4 jours après l'infection, ceux-ci disparaissent pour laisser la place, après 24 jours, à des vaisseaux normalement conformés. Le cerveau attaqué par le Sars-CoV-2 aurait donc des capacités d'autoréparation. « Mais ces quelques jours où sont apparus des vaisseaux fantômes peuvent entraîner des souffrances de certaines microrégions du cerveau, qui au fil du temps pourraient résister moins bien au vieillissement et être prédisposées aux maladies neurodégénératives, note Vincent Prevot. Ce phénomène s'est déjà pro-

« Ces quelques jours où sont apparus des vaisseaux fantômes peuvent entraîner des souffrances de certaines microrégions du cerveau, qui au fil du temps pourraient résister moins bien au vieillissement »

VINCENT PREVOT, DIRECTEUR DE RECHERCHE INSERM

duit, notamment lors de la grippe espagnole : les survivants avaient beaucoup plus de risques de développer la maladie de Parkinson. » Les auteurs avancent néanmoins une piste de traitement : les dégâts liés à la protéine Mpro et au découpage de Nemo n'auraient pas lieu en l'absence d'une enzyme nommée RIPK1. Or, un inhibiteur de cette enzyme est en cours de développement clinique dans le cadre d'une pathologie rare (l'incontinencia pigmenti). Une piste à suivre, estiment les chercheurs, pour « prévenir les complications neurologiques de l'infection par le Sars-CoV-2 ». Les laboratoires Pfizer ont par ailleurs rapporté une semaine plus tard dans *Science* avoir découvert un médicament inhibant la fonction de Mpro, celle-ci servant au virus à faire « mûrir » ses propres protéines. ■

## Anticiper le risque de myocardite chez l'enfant

PAULINE FRÉOUR @p\_freour

LES ENFANTS sont fort heureusement peu affectés par les formes graves de Covid. Néanmoins, la maladie induit chez une faible partie d'entre eux un syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (Pims ou Misc) qui conduit, dans certains cas, à une myocardite susceptible de leur imposer un passage en réanimation. Une myocardite est une inflammation du muscle cardiaque qui survient lorsque des cellules du système immunitaire y migrent de façon anormale et l'empêche de fonctionner correctement.

Des chercheurs français de l'Institut des maladies génétiques Imagine à Paris ont voulu savoir s'il était possible de prédire quels enfants risquaient de développer cette complication, qui apparaît 3 à 6 semaines après l'infection par le Sars-CoV-2. Frédéric Rieux-Laucat et Mickaël Ménager, tous deux directeurs de recherche, ont étudié une cohorte d'enfants hospitalisés pour un Pims pendant la première vague de Covid, au printemps 2020. Parmi 30 enfants, 21 ont présenté une myocardite nécessitant un séjour en réanimation pour surveiller leur fonction cardiaque (ils n'avaient en revanche pas besoin d'assistance respiratoire invasive). Leur traitement consistait en une combinaison de corticoïdes et d'immunoglobulines intraveineuses, destinées à éteindre la réaction inflammatoire. Ils ont bien répondu au traitement et étaient rétablis en une semaine, précise Frédéric Rieux-Laucat. Aucun d'eux n'avait d'antécédents particuliers, ce qui fait dire au chercheur qu'il s'agit « probablement d'une prédisposition de type maladie rare ». « Parmi les enfants atteints de Covid, on estime qu'ils sont de 1 sur 3000 à 1 sur 10000 à présenter une myocardite », illustre-t-il. Avec son confrère et leurs équipes, ils ont étudié 10000 cellules une à une, se penchant sur l'expression d'environ 4000 gènes pour en identifier 25 dont la surexpression signe une dérégulation du système immunitaire affectant deux familles de protéines inflammatoires, les interférons et les TNF. « Ces gènes marquent la signature de cette réaction

inflammatoire spécifique », résume Frédéric Rieux-Laucat et Mickaël Ménager. En pratique, les scientifiques pourraient désormais rechercher cette « signature » chez un patient après une prise de sang, pour déterminer s'il a un terrain à risque. « Mais pour l'utiliser à grande échelle, il faudrait que nous nous associons à un industriel pour développer un test accessible », souligne Frédéric Rieux-Laucat.

### Éviter les antibiotiques

Pour le Pr Étienne Javouhey, chef du service urgences et réanimation pédiatriques à l'Hôpital mère-enfant de Lyon, où une trentaine de petits patients de 7 à 12 ans ont été pris en charge pour cette pathologie, « il serait intéressant de disposer aux urgences d'un outil simple pour distinguer rapidement un Pims lié au Covid d'autres maladies présentant les mêmes symptômes. Fièvre, troubles digestifs, altération de l'état général, et parfois des plaques cutanées : ceux-ci ne sont pas très spécifiques, et peuvent aussi bien faire penser à un choc infectieux, à une grippe ou à une appendicite compliquée. Le diagnostic est d'autant plus délicat que c'est une maladie toute nouvelle que beaucoup de médecins généralistes ou d'urgentistes n'ont jamais vue. » Ces derniers utilisent actuellement une mesure des enzymes cardiaques couplée à une échographie pour identifier la myocardite.

L'enjeu est désormais de permettre un diagnostic précoce pour éviter que l'inflammation ne s'installe et que soient prescrits des médicaments inutiles comme les antibiotiques. « Même si nos patients récupèrent entièrement, les traitements et l'hospitalisation de 15 jours qui leur sont imposés ne sont pas anodins pour leur âge », rappelle Anne-Sophie Guilbert, réanimatrice pédiatrique aux hôpitaux universitaires de Strasbourg. Un autre débouché de la signature sera bientôt à l'étude, chez les adultes cette fois, indique Frédéric Rieux-Laucat. « Nous allons la tester rétrospectivement sur des échantillons provenant de malades ayant développé une forme sévère de Covid, car les voies moléculaires en jeu semblent proches de celles des enfants, même si les manifestations diffèrent. » ■

PRIX SACD SEMAINE DE LA CRITIQUE EN LIGNE 2021

un film de ELIE GRAPPE

Télérama Konbini