

Compartimentation du VIH au niveau du système nerveux central, un modèle d'évolution virale : de la théorie à la clinique

Central nervous system compartmentalization of HIV, an interesting model of viral evolution: from theory to clinical implications

Karl Stefic^{1,2}

Francis Barin^{1,2}

¹ Université de Tours,
Inserm U1259, Tours, France

² CHRU de Tours,
Laboratoire de virologie et Centre
national de référence du VIH –
laboratoire associé,
2 boulevard Tonnellé,
37000 Tours France
<karl.stefic@univ-tours.fr>

Résumé. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) infecte l'ensemble de l'organisme humain. La diversité génétique au sein de la population virale d'un individu infecté est considérable et hétérogène. Des sous-populations virales se développent au cours de l'infection, pouvant aboutir au phénomène de compartimentation virale c'est-à-dire à des évolutions indépendantes selon les compartiments anatomiques – organes, tissus ou cellules. La mise en évidence d'une compartimentation repose sur différents tests basés sur l'analyse phylogénétique des séquences des populations virales, la topologie de l'arbre et les distances génétiques. On observe des populations virales compartimentées au niveau du système nerveux central chez près de la moitié des individus infectés par le VIH. C'est notamment le cas lorsque sont présents des troubles neurocognitifs sévères, pouvant aller jusqu'à la démence. Différentes propriétés génétiques et phénotypiques sont associées aux variants VIH compartimentés dans le système nerveux central, en particulier la meilleure capacité à infecter les macrophages. Il s'agit d'un modèle d'étude intéressant de la compartimentation virale compte tenu de l'étanchéité de la barrière hématoencéphalique, de l'environnement cellulaire singulier pour ce virus, et des implications cliniques concernant la physiopathologie de l'infection par le VIH.

Mots clés : VIH, compartimentation, système nerveux central, évolution virale

Abstract. The human immunodeficiency virus (HIV) infects the entire human body. Genetic diversity within the viral population of an infected individual is considerable and heterogeneous. Viral subpopulations develop during infection, which can lead to independent evolutions according to anatomical compartments – organs, tissues or cells – i.e. the phenomenon of viral compartmentalization. The identification of compartmentalization relies on different tests based on phylogenetic analysis of sequences of viral populations, tree topology and genetic distances. Compartmentalized viral populations are found in the central nervous system in nearly half of HIV-infected individuals. This is particularly the case when severe neurocognitive disorders, including dementia, are present. Different genetic and phenotypic properties are associated with compartmentalized HIV variants of the central nervous system, in particular the enhanced ability to infect macrophages. This is an interesting model for studying viral compartmentalization given the tightness of the blood-brain barrier, the peculiar cellular environment for this virus, and the clinical implications for the pathophysiology of HIV infection.

Key words: HIV, compartmentalization, central nervous system, viral evolution

Correspondance : K. Stefic
<karl.stefic@univ-tours.fr>

Introduction

Le phénomène de compartimentation virale revêt un intérêt particulier tant pour l'étude de l'évolution des virus que pour celle de la physiopathologie des infections virales. Il découle de la grande variabilité génétique des virus, tout comme le concept de quasi-espèce virale, auquel il est étroitement lié. Encore débattue de nos jours, la quasi-espèce virale est une théorie de l'évolution des virus en tant que distribution de mutants [1, 2]. L'usage commun en fait cependant souvent un synonyme de *population virale diverse* ou de *variabilité génétique virale*, ce qui porte à confusion et alimente le débat. La quasi-espèce permet au virus de s'adapter rapidement à de nouvelles conditions environnementales. Plusieurs exemples montrent le rôle de la quasi-espèce dans la physiopathologie des infections comme c'est le cas pour le virus de la poliomyélite et son potentiel neuro-invasif [3]. L'utilisation du terme compartimentation virale peut également être sujette à caution. De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence une compartimentation dans des modèles d'infection virale et à en étudier les conséquences. Sa définition et sa mesure peuvent cependant varier selon les études. Dans cette revue, nous rappellerons les moyens utilisés pour évaluer la présence d'une compartimentation virale en prenant pour modèle l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en particulier l'infection du système nerveux central (SNC). Nous verrons les implications de la compartimentation sur la physiopathologie de l'infection et sur le neurotropisme du VIH.

Évolution virale et compartimentation : définitions et méthodes d'étude

Le concept de compartiments viraux

La haute capacité du VIH à muter et évoluer, résultant en partie du fonctionnement de la transcriptase inverse, entraîne une grande diversité génétique au sein d'un individu infecté, pouvant aller jusqu'à 10 % au niveau du gène *env* codant les glycoprotéines d'enveloppe [4]. Cette variabilité n'est pas également répartie au niveau de l'organisme comme l'ont montré les premiers travaux comparant les séquences de variants isolés de différents organes lors d'autopsies [5-11]. Des différences génétiques ont ainsi été mises en évidence parmi les variants du plasma, ceux des cellules mononucléées ou *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC), des ganglions lymphatiques, du cerveau, de la rate ou encore de la moelle osseuse (figure 1). Ces premières observations ont conduit au concept de compartiments viraux [10].

La compartimentation est définie par une restriction du flux génétique viral entre différentes cellules, tissus ou

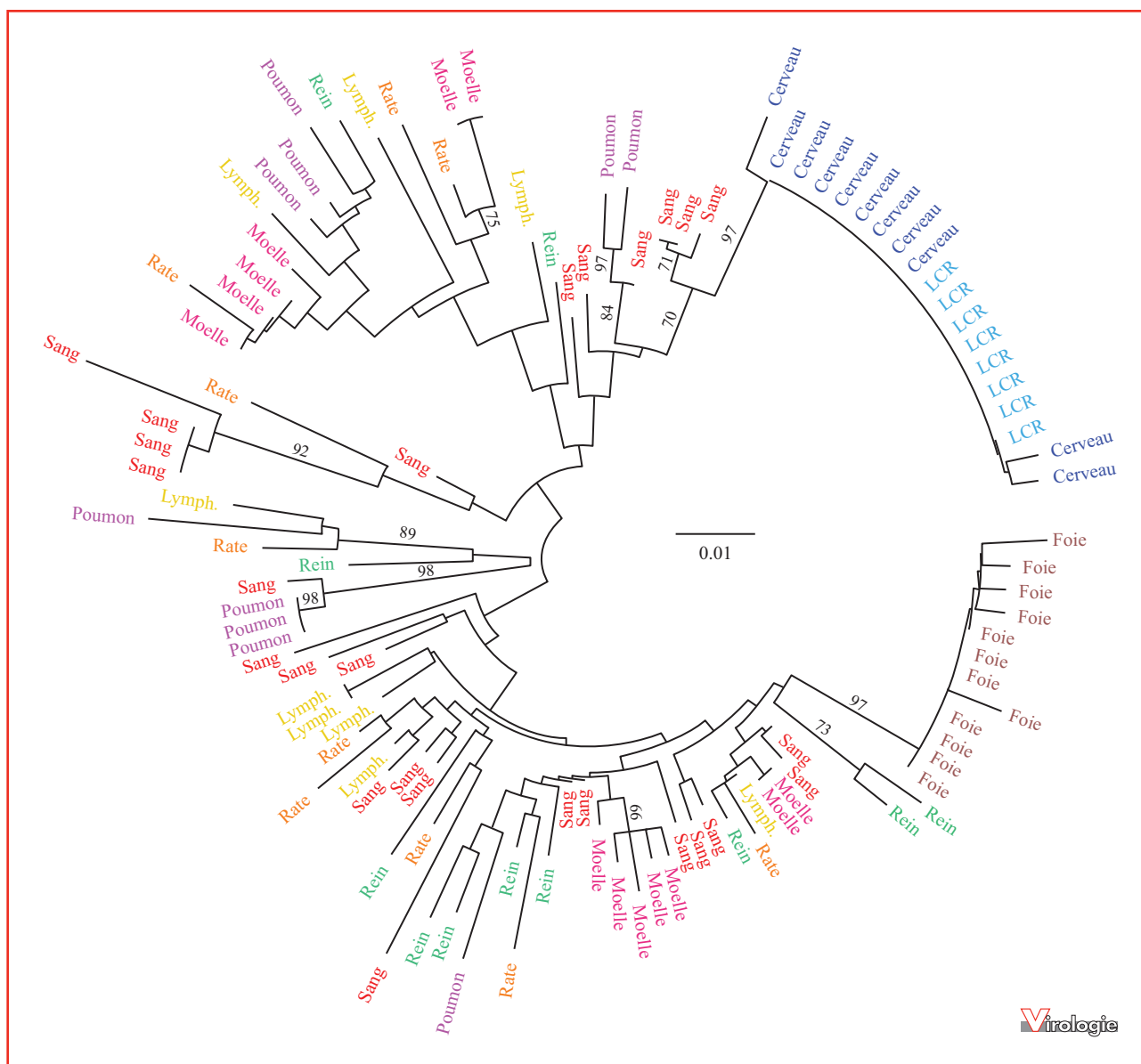
organes [12]. Concrètement, la comparaison des séquences de variants isolés de différents compartiments et la construction d'un arbre phylogénétique permettent de montrer que les variants isolés du même compartiment sont plus proches entre eux que des virus contemporains isolés d'autres compartiments (figure 2). Concernant l'infection par le VIH, il faut distinguer les compartiments viraux des réservoirs et des sanctuaires, bien qu'en pratique plusieurs de ces termes peuvent parfois s'appliquer à certaines situations. Le réservoir correspond à des cellules ou tissus où une restriction de la réplication a lieu et où le génome viral peut persister de nombreuses années. Un sanctuaire est quant à lui défini par une restriction du flux d'antiviraux [12]. Le SNC peut ainsi répondre aux trois définitions :

- une réplication locale peut conduire à une population virale compartimentée comme il sera discuté par la suite ;
- certains antirétroviraux (ARV) passent mal la barrière hématoencéphalique (BHE) ;
- de plus, il héberge des cellules à longue demi-vie où le virus persiste malgré l'absence de réplication.

Mise en évidence d'une compartimentation par analyses phylogénétiques

Chaque région du génome peut être utilisée pour comparer les séquences et reflète des aspects différents de l'adaptation du virus à son environnement. La première étape est la constitution d'une banque de séquences représentative de la population virale étudiée, à partir de prélèvements faits de manière concomitante dans différents compartiments anatomiques. La méthode de référence actuellement est la technique de *single genome sequencing* (SGS, ou SGA pour *single genome amplification*) [13, 14]. Cette technique, basée sur des dilutions limites de l'extrait d'acides nucléiques, permet l'amplification multiple de variants uniques qui seront ensuite séquencés individuellement. Elle a l'avantage de réduire les erreurs dans les séquences introduites artificiellement lors de PCR standard (recombinaisons entre variants divergents et erreur d'incorporation de la *Taq* polymérase) et lors du processus de clonage auparavant utilisé pour obtenir une bibliothèque de séquences [14]. Une fois l'analyse phylogénétique faite à partir des séquences obtenues, la topologie de l'arbre permet d'identifier des populations virales compartimentées (figure 2).

Pour éviter des problèmes de subjectivité lors de cette interprétation et palier l'absence de critères clairement définis (combien de séquences forment un groupe à part ? Quelle distance génétique doit les séparer des variants de l'autre compartiment ?...), des tests statistiques issus de la génétique des populations sont utilisés et sont basés sur deux méthodologies différentes [15] : les tests basés sur la topologie de l'arbre (*tree-based*) et les tests basés sur la distance génétique (*distance-based*). Le test de Slatkin-



Virologie

Figure 1. Compartimentation du VIH dans différents organes au cours de l'infection. Arbre phylogénétique obtenu par *neighbor-joining* sur un alignement de séquences de la région V3 du gène *env*, à partir de virus isolés de différents organes et du sang chez un patient infecté par le VIH-1 au stade sida (séquences disponibles sur GenBank AF021367-AF021476 [11]). Les séquences issues du liquide céphalorachidien (LCR) (bleu clair) sont regroupées dans un embranchement et sont proches des séquences issues du cerveau (bleu foncé) mais distantes des séquences d'autres organes ou tissus. Cette analyse phylogénétique illustre l'évolution indépendante des virus du système nerveux central (SNC) et le phénomène de compartimentation. Pour ce patient, une compartimentation au niveau hépatique (marron) semble également exister. Les valeurs de *bootstrap* pertinentes (> 70 %) et l'échelle (en substitutions nucléotidiques par site) sont représentées. Lymph. : ganglions lymphoïdes ; moelle : moelle osseuse.

Maddison, par exemple (test *tree-based*), mesure le nombre d'événements de migration d'un compartiment vers l'autre, nécessaires pour obtenir la topologie de l'arbre observé et le compare au nombre attendu si la population était structurée de manière aléatoire [16], la compartimentation étant par définition associée à un faible nombre d'événements

de migration (figure 2). La mesure de la subdivision de la population de Wright (F_{ST}) et le test statistique du voisin le plus proche (*nearest-neighbor statistic*) sont les méthodes *distance-based* les plus utilisées [17, 18]. La première est basée sur la comparaison de la distance génétique entre séquences issues de compartiments différents

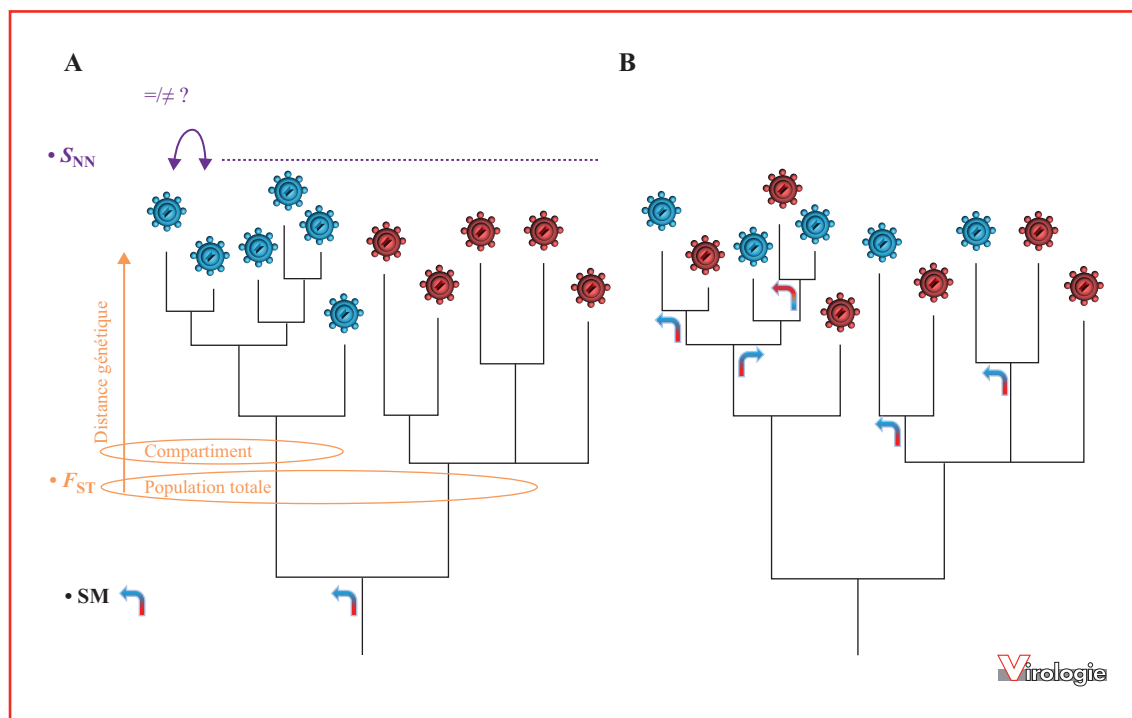


Figure 2. Mise en évidence d'une compartimentation virale. Une compartimentation peut être mise en évidence par analyses phylogénétiques à partir de séquences de variants appartenant à deux populations distinctes, ici le liquide céphalorachidien (virus bleus) et le sang (virus rouge) par exemple. Un groupe monophylétique de plusieurs variants appartenant au même compartiment et distant génétiquement des variants de l'autre compartiment est en faveur d'une population virale compartimentée (**A**). Dans le cas contraire, la population virale est dite équilibrée (**B**). Des tests basés sur la topologie de l'arbre (*tree-based*) ou sur la distance génétique (*distance-based*) permettent de confirmer objectivement cette compartimentation s'ils atteignent le seuil de significativité statistique ($p < 0,01$). Trois tests parmi les plus utilisés sont schématisés. Le test de Slatkin-Maddison (SM, *tree-based*) mesure le nombre d'événements de migration d'un compartiment vers l'autre nécessaire pour obtenir la topologie de l'arbre observé et le compare au nombre attendu si la population était structurée de manière aléatoire [16]. Dans ce schéma simplifié, il faut un seul événement de migration pour obtenir la topologie de l'arbre de gauche (**A**) et au minimum cinq pour l'arbre de droite (**B**), obtenu par randomisation des séquences. Le test serait donc significativement en faveur d'une compartimentation pour l'arbre de gauche. La mesure de la subdivision de la population de Wright (F_{ST} , *distance-based*) compare la distance génétique moyenne au sein d'un compartiment à la distance génétique moyenne de l'ensemble de la population, et doit être inférieure en cas de compartimentation [17]. Le troisième test représenté est le *nearest neighbour statistics* (S_{NN} , *distance-based*) ou test statistique du voisin le plus proche [18]. Il repose sur la mesure du nombre de fois où le « voisin » le plus proche génétiquement de chaque séquence appartient au même compartiment que celle-ci [12].

avec la distance génétique entre séquences issues de même compartiment. La seconde évalue la fréquence à laquelle le voisin le plus proche de chaque séquence appartient au même compartiment qu'elle. Ayant des méthodologies et des performances différentes, il est recommandé d'utiliser ces trois tests qui devront être significativement en faveur d'une compartimentation pour confirmer l'interprétation des résultats de l'analyse phylogénétique [15], c'est-à-dire que les séquences de virus issus d'un même compartiment anatomique semblent former un groupe phylogénétiquement distinct.

L'utilisation du séquençage haut débit pourrait permettre une analyse plus fine et en profondeur des populations virales mais devra pour cela utiliser une technologie basée sur le séquençage de génomes complets, sans fragmentation d'ADN, et en évitant l'étape d'amplification préalable

du génome viral. Ces deux écueils induisent en effet des biais dans le résultat du séquençage, comme par exemple la reconstruction de génomes non présents dans l'échantillon, *in silico* lors du réassemblage dans le cas de la fragmentation d'ADN, et *in vitro* par recombinaison en cas de PCR en condition non limite [14].

Autres méthodes d'étude du phénomène de compartimentation

Outre l'analyse phylogénétique des différents variants composant la population virale, d'autres approches permettent de mettre en évidence une compartimentation. La réplication locale du virus peut entraîner une dissociation entre la charge virale plasmatique et celle d'un autre fluide ou organe, ce qui constitue une preuve de la comparti-

mentation [19]. En outre, la comparaison des mutations de résistance aux ARV permet également de mettre en évidence des différences entre les populations virales [20]. Ces deux approches sont facilement réalisables à l'aide d'outils diagnostiques disponibles au laboratoire et ont un intérêt clinique direct.

Enfin, la comparaison des propriétés phénotypiques des virions permet également de montrer un phénomène de compartimentation [21, 22]. La compartimentation pourrait résulter de deux processus, non mutuellement exclusifs : l'infection initiale d'un compartiment anatomique par un ou plusieurs variants avantageés (hypothèse du *bottleneck* ou du *founder effect*) et/ou l'évolution progressive et indépendante de variants séquestrés répliquant localement au niveau du compartiment. La comparaison des propriétés fonctionnelles des populations virales compartimentées revêt donc une importance capitale car elles pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de l'infection au niveau local ou systémique. Les régions génomiques *pol* et *env* sont les plus utilisées dans les analyses de compartimentation du fait de leur variabilité mais également pour l'étude indirecte des propriétés phénotypiques car les fonctions des protéines pour lesquelles elles codent sont bien connues et l'effet des mutations plus facilement appréhendable ; c'est notamment le cas de la résistance phénotypique aux ARV conditionnée par la présence de mutations dans la séquence *pol*, ou du tropisme viral qui est lié aux glycoprotéines d'enveloppe [19, 20, 23, 24]. L'étude *in vitro* de souches isolées de prélèvements cliniques est plus contraignante que les analyses génétiques. La culture peut entraîner la sélection de variants mieux adaptés aux cellules utilisées et ainsi causer des problèmes de reproductibilité. Depuis quelques années, l'utilisation de virus pseudotypés permet de comparer de manière plus reproductible les propriétés fonctionnelles des glycoprotéines d'enveloppe : tropisme cellulaire et entrée du virus, sensibilité aux anticorps neutralisants et aux inhibiteurs d'entrée.

Compartimentation du VIH (hors système nerveux central)

Une compartimentation a été observée pour de nombreux sites anatomiques au cours de l'infection par le VIH (figure 3). Les travaux effectués apportent des clés de compréhension importantes pour les analyses de compartimentation. Ils visent en général à identifier une population virale particulière pouvant avoir un rôle dans la physiopathologie de l'infection ou dans l'événement de transmission. Les tractus génitaux masculin et féminin ont été les plus étudiés [25], dans l'objectif d'identifier la source des variants transmis par voie sexuelle. Ils sont également plus simples d'accès par des prélèvements non invasifs de fluides corporels, comparés à d'autres compartiments. Des

différences de charge virale par rapport au sang ont été observées dans 30 à 50 % des prélèvements, les charges virales étant parfois détectables dans le sperme ou les sécrétions cervicovaginales en présence d'une charge virale plasmatique indétectable sous traitement par ARV [24, 26-28]. Bien que des différences dans les séquences des virus, en particulier des séquences codant les glycoprotéines d'enveloppe, aient été observées dans des études transversales [29-31], l'analyse de prélèvements longitudinaux montre que la détection de la compartimentation par phylogénie n'est pas constante dans le temps [32-35], suggérant que le phénomène est transitoire et pourrait être alimenté par le trafic de virus et cellules infectées. De plus, chez l'homme comme chez le macaque mâle, des sous-populations virales semblent provenir de différents tissus constituant l'appareil génital [36, 37]. L'origine des virus présents dans les sécrétions génitales est donc complexe [25]. Des facteurs locaux, notamment l'inflammation, semblent également jouer un rôle majeur dans le phénomène [23].

Les travaux s'intéressant à la compartimentation pour d'autres organes sont moins nombreux et les résultats plus hétérogènes. C'est le cas notamment du tissu lymphoïde associé à la muqueuse digestive (GALT [*gut-associated lymphoid tissue*]), qui constitue l'un des plus grands réservoirs viraux de l'organisme, ainsi qu'au niveau du lait maternel et des glandes mammaires [23, 38]. Une répllication locale semble y avoir lieu mais des variants proches de ceux du plasma sont fréquemment rencontrés. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces différences et sont importants à prendre en compte : les différences de méthodologie entre les études, l'absence de prélèvements longitudinaux, la région du génome étudiée, la vascularisation importante de certains tissus et la perméabilité des barrières, à l'inverse de la BHE très étanche. Une étude récente sur un modèle macaque infecté par un virus recombinant simien SIV/VIH (virus SHIV) illustre la dynamique de l'évolution du virus dans différents compartiments (sang, PBMC, ganglions lymphatiques, tractus digestif) grâce à des prélèvements longitudinaux et une analyse fine de la diversité par séquençage de génomes uniques [34]. Cette étude montre à son tour que le phénomène de compartimentation est transitoire et dépend des flux migratoires de cellules infectées et de virus. Un *turn-over* particulièrement élevé des populations virales était observé au niveau digestif.

Compartimentation virale du VIH au niveau du SNC

Physiopathologie de l'infection du SNC par le VIH

Bien que le VIH infecte les cellules immunitaires et entraîne des manifestations cliniques en lien avec le déficit immunitaire, l'infection conduit également à un

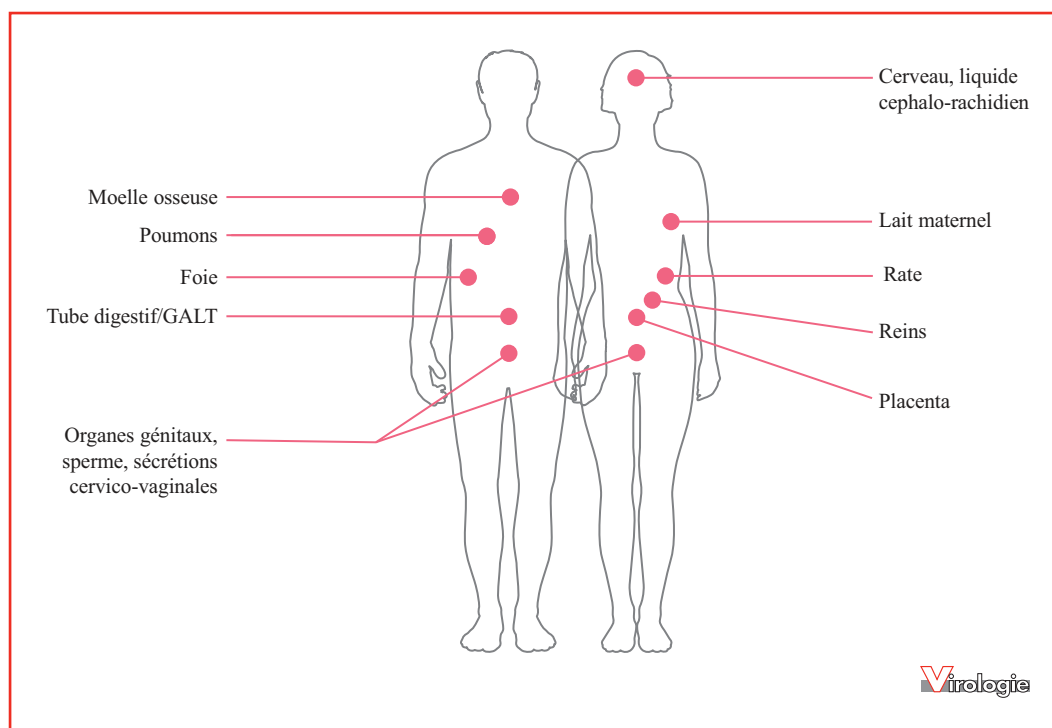


Figure 3. Organes, tissus et cellules dans lesquels une compartimentation du VIH a été mise en évidence par étude phylogénétique (adapté de [23]). GALT : *gut-associated lymphoid tissue* (tissu lymphoïde associé au tube digestif).

effet pathogène direct ou indirect sur d'autres organes dont le SNC. À côté des troubles neurologiques liés à des infections opportunistes (cryptococcose, toxoplasmose cérébrale, leuco-encéphalopathie multifocale progressive à virus JC...) ou des causes malignes (lymphome ou tumeur), une atteinte primaire uniquement liée au VIH est ainsi observable [39]. Pour cette raison, l'infection du SNC par le VIH a fait l'objet de nombreux travaux, dont certains visant à étudier la compartimentation virale à ce niveau. L'atteinte du SNC peut survenir au moment de la phase aiguë, avec des manifestations neurologiques allant de céphalées intenses et persistantes jusqu'à la paralysie faciale et la méningite [40]. Passée la primo-infection, les troubles neurocognitifs évoluent progressivement au cours de la phase chronique et de manière très variable selon les individus [41], pouvant conduire à la démence associée au VIH ou *HIV-associated dementia* (HAD) [42]. L'infection par le VIH évolue généralement vers le décès par infection opportuniste en l'absence de traitement. Les individus atteints de démence décèdent en moins d'un an des suites de complications liées à ce handicap [43]. L'ère des thérapies antirétrovirales hautement actives a rendu cette pathologie rare [44, 45]. Cependant, les troubles neurocognitifs modérés et asymptomatiques sont toujours aussi fréquents et toucheraient jusqu'à la moitié des personnes vivant avec le VIH sous traitement efficace [46-48].

L'infection du SNC par le VIH a lieu très tôt après la contamination. Chez des sujets diagnostiqués en primo-infection et en l'absence de traitement, l'ARN viral a été détecté dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) par *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR), dès huit jours post-infection [40, 49, 50]. Deux études ont rapporté que la survenue de signes neurologiques lors de la primo-infection était associée à des charges virales plus élevées dans le LCR, tandis que la charge virale plasmatique n'était pas prédictive [40, 51], suggérant un rôle direct du virus dans l'atteinte du SNC. À ce stade précoce, la charge virale dans le LCR est en général 100 fois plus faible que dans le plasma, ce qui pourrait refléter une restriction dans l'entrée du virus ou dans sa réplication au niveau du SNC [52]. L'infection du SNC nécessite la traversée de la BHE, quasi imperméable grâce à une couche de cellules endothéliales liées par des jonctions serrées cerclant les capillaires sanguins. L'hypothèse du « cheval de Troie » est privilégiée, les lymphocytes T CD4⁺ et monocytes infectés migrant à travers la BHE plutôt que le transfert passif de virus libres [53] (figure 4). Des expérimentations *in vitro* ont montré que des lymphocytes T CD4⁺ et des monocytes CD14⁺ CD16⁺ infectés étaient capables de traverser la BHE [54, 55]. La nature des cellules principalement impliquées dans le phénomène, de même que l'hypothèse d'un passage de virus libres sont encore débattues.

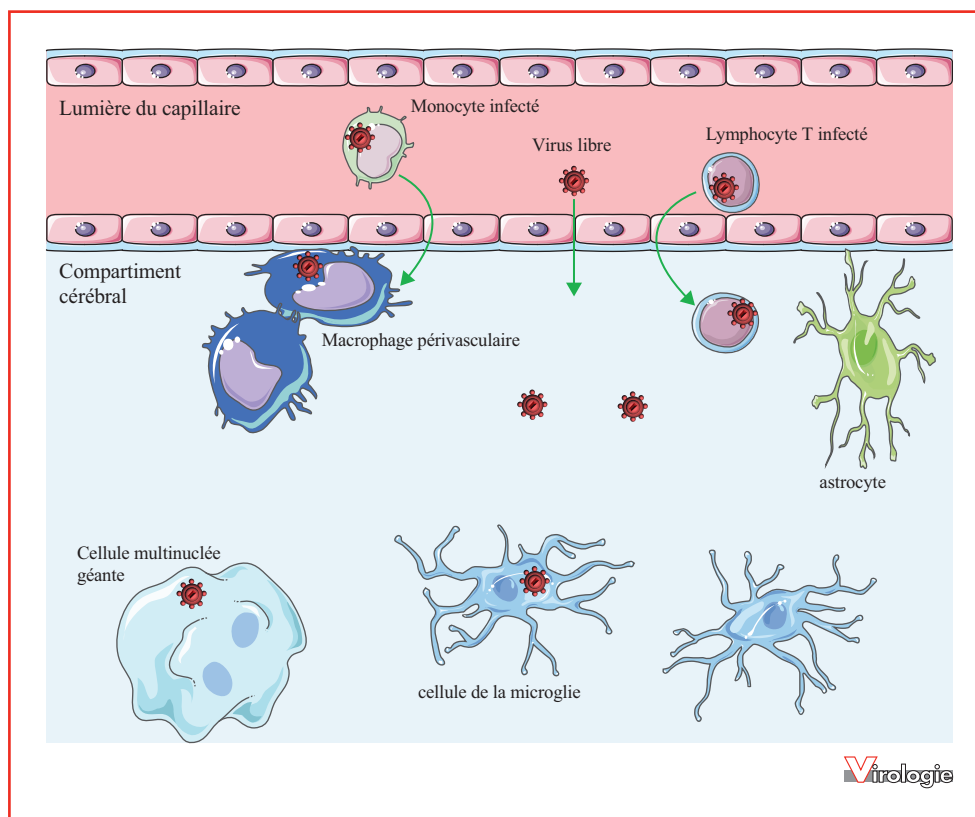


Figure 4. Neuro-invasion du VIH et passage de la barrière hématoencéphalique (BHE). L'infection du système nerveux central (SNC) nécessite la migration à travers la BHE et sa couche de cellules endothéliales étroitement liées par des jonctions serrées. L'hypothèse du « cheval de Troie » a été avancée pour expliquer le mécanisme de traversée du virus, impliquant la migration de monocytes ou de lymphocytes T CD4⁺ infectés. Du virus libre pourrait également migrer au travers de la BHE. Dans le SNC, le VIH est principalement retrouvé dans les macrophages périvasculaires. Les virus produits infectent les macrophages périvasculaires mais également les cellules de la microglie et les astrocytes. Le VIH est capable d'induire la formation de cellules géantes multinuclées par fusion des cellules exprimant les glycoprotéines d'enveloppe à leur surface avec des cellules exprimant à la fois le CD4 et le corécepteur.

La physiopathologie de l'infection du SNC au cours de la phase chronique est moins connue que le stade ultime de démence qui constituait les premières observations de la neuropathogénicité du VIH. À ce stade ou suite au décès, la réalisation de biopsies cérébrales à visée diagnostique a permis de montrer que cette pathologie était associée à une atrophie généralisée, à des remaniements de la substance blanche, à la présence de nombreux macrophages infectés, de nodules microgliaux typiques des encéphalites et de cellules géantes multinuclées (syncytia) elles aussi infectées [39, 41, 53]. Plusieurs facteurs pourraient être impliqués dans la neuropathogénicité : la réplication virale, les propriétés des virus isolés du SNC, la neurotoxicité directe de protéines virales, ou encore le rôle de l'inflammation systémique et locale [56-59]. L'étude des virus isolés au niveau du SNC et du phénomène de compartimentation pourrait apporter des réponses aux questions restant en suspens concernant les mécanismes de l'infection du SNC et de la pathogénèse.

Les arguments en faveur d'une compartimentation virale au niveau du SNC

Les populations virales du SNC ont été étudiées très tôt du fait du nombre important d'atteintes neurologiques graves liées au VIH. Plusieurs travaux anciens ont ainsi rapporté une compartimentation du virus au niveau du SNC, par comparaison des séquences des virus isolés au niveau du SNC et du sang [5-10].

Le LCR est l'échantillon de référence pour l'étude de la compartimentation chez les sujets vivants du fait de son accessibilité, contrairement aux biopsies cérébrales qui ne sont réalisées qu'exceptionnellement. Néanmoins, les études animales ont montré que des variants distincts étaient détectés dans différentes régions du parenchyme cérébral et se différenciaient des séquences de variants du LCR [60, 61]. Il semble donc y avoir plusieurs sous-populations virales adaptées à différents sous-compartiments du SNC. Les séquences du LCR sont toutefois plus proches de celles

du cerveau que de celles du sang. Le LCR reste donc un échantillon pertinent pour ce type d'étude mais pourrait ne pas apporter toutes les informations nécessaires à la compréhension de la physiopathologie.

L'analyse des populations virales du plasma et du LCR d'individus prélevés très tôt suite à l'infection a montré qu'une compartimentation était détectable dans les six mois suivant la contamination, que celle-ci ait eu lieu par voie sexuelle chez l'adulte ou par voie maternofoetale [62, 63]. Entre 18 et 36 mois après l'infection, près de 50 % des sujets infectés par voie sexuelle présentaient des populations virales compartimentées. La compartimentation des populations virales au niveau du SNC est donc présente dès les premiers mois suivant la primo-infection et jusqu'au stade ultime de l'infection qui peut évoluer vers une encéphalite fatale. Cependant, les données manquent encore pour comprendre l'évolution du virus dans les différents compartiments tout au long de l'infection. L'analyse de prélèvements longitudinaux de plasma, et parfois de LCR, a permis de montrer que certaines lignées virales compartimentées persistaient au niveau du SNC à plusieurs années d'intervalle [62]. De plus, l'ancêtre commun entre certains variants du SNC et les variants contemporains plasmatiques les plus proches pouvait remonter jusqu'à huit ans [64]. Ces données suggèrent le haut degré de compartimentation au niveau cérébral pour certains individus. Néanmoins, il a également été observé que les populations virales du LCR changent au cours du temps et que des migrations dans les deux sens ont certainement lieu [32].

Une méta-analyse de Stam a montré qu'une fraction de patients traités avait une charge virale plasmatique indétectable sous traitement mais un ARN VIH détectable dans le LCR, indiquant une réplication autonome du virus au niveau du SNC [19]. Cette réplication peut résulter d'une faible pénétration des molécules au niveau du compartiment cérébral [65, 66] et illustre le concept de « sanctuaire » viral. La comparaison des mutations de résistance détectées dans le LCR et le plasma prélevés à la même date a montré également des discordances pour un tiers des échantillons [19]. Une étude récente montrait que des mutations de résistance étaient détectées uniquement dans le LCR pour près de 20 % de patients traités présentant des symptômes neurologiques [20]. Cela illustre également le phénomène de sanctuaire et de réplication autonome du virus, aboutissant à des populations virales distinctes dans le LCR et le plasma, donc compartimentées. Compte tenu de la migration du virus dans les deux sens, le SNC pourrait donc être à l'origine d'échecs thérapeutiques par la sélection de mutations de résistance au sein des variants compartimentés dans ce sanctuaire, qui auraient ensuite la possibilité de migrer dans la circulation, se répliquer et devenir la population majoritaire [61].

Propriétés des virus compartimentés au niveau du SNC

Cellules cibles et tropisme viral des virus compartimentés

Sur les premières nécropsies rapportées ont été observés des macrophages périvasculaires infectés ainsi que des cellules géantes multinucléées d'origine probablement macrophagique [41]. Les cibles préférentielles du virus étant les lymphocytes T CD4⁺, il a été suggéré puis démontré que les virus isolés du SNC à ce stade possédaient la capacité d'infecter plus efficacement les macrophages [8-10]. Les macrophages présentent à leur surface le récepteur CD4 en plus faible densité que les lymphocytes T CD4⁺, ainsi que le corécepteur CCR5. Les virus du SNC mais aussi du LCR se révèlent avoir un tropisme très majoritairement R5 (utilisation exclusive du corécepteur CCR5) que ce soit par des tests génotypiques ou phénotypiques [19], ce qui peut s'expliquer par ce pool cellulaire infecté principalement macrophagique. Ces découvertes ont alimenté l'hypothèse selon laquelle les virus neurotropes sont de tropisme macrophagique et les monocytes infectés seraient les principales convoyeurs de virus à travers la BHE [53].

Les progrès récents dans les tests permettant d'étudier les propriétés fonctionnelles des glycoprotéines d'enveloppe et le tropisme viral ont montré que la population virale présente dans le LCR pouvait renfermer à la fois des variants utilisant le corécepteur CCR5 ayant un tropisme préférentiel pour les macrophages (*R5 M-tropic*) et des variants de tropisme lymphocytaire T (*R5 T-tropic*) [67, 68]. Auparavant, des souches primaires étaient isolées en culture et des tests d'infection étaient réalisés sur des macrophages dérivés de monocytes (MDM) isolés de PBMC de donneurs sains. La variabilité importante inhérente à ces techniques permettait difficilement de reproduire les résultats entre différentes équipes. Actuellement, la production de virus pseudotypés à partir du gène *env* cloné permet d'obtenir des particules virales exprimant à leur surface les glycoprotéines d'enveloppe de manière reproductible [69]. De plus, l'utilisation de cellules 293T-Affinofile permet de faire varier la densité de récepteurs CD4 et de corécepteurs CCR5 à la surface cellulaire (figure 5) et de reproduire les caractéristiques de lymphocytes T CD4⁺ (CD4^{high}/CCR5^{high}) et de macrophages (CD4^{low}/CCR5^{high}) [70]. L'étude fonctionnelle de variants compartimentés au niveau du LCR a montré qu'une partie d'entre eux possédait les caractéristiques de virus *R5 M-tropic* [22, 68]. Au cours de l'infection aiguë, en revanche, la majorité des variants étudiés dans le LCR de patients récemment infectés avaient un tropisme *R5 T-tropic* [62, 63]. Ces données ont permis de formuler l'hypothèse alternative selon laquelle le virus s'établirait initialement dans le SNC à partir de lymphocyte T CD4⁺ infectés puis

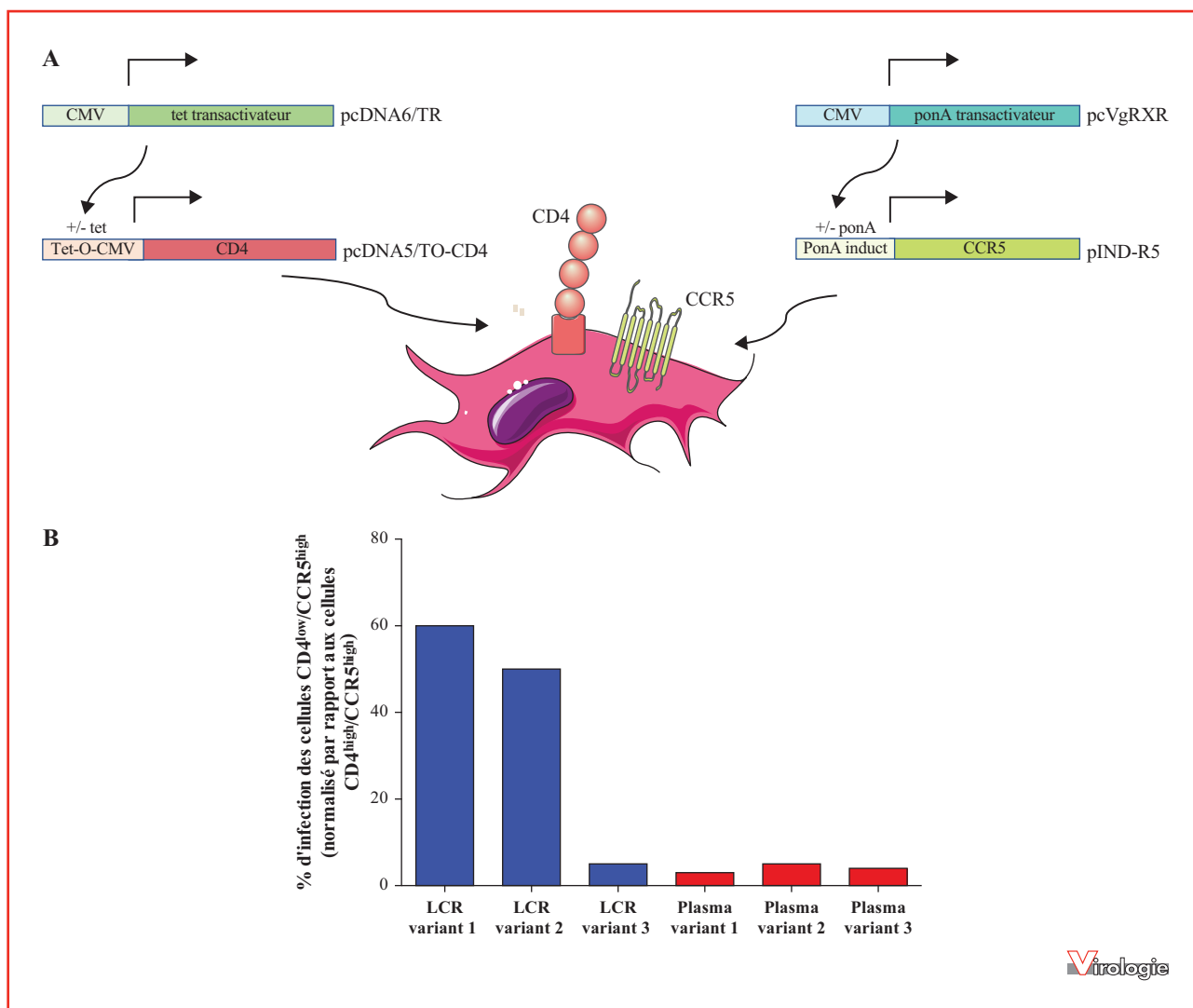


Figure 5. Adaptation à l'infection de cellules à faible densité membranaire de CD4 mise en évidence grâce aux cellules Affinofile.

A) Dans les cellules Affinofile, l'expression de CD4 est contrôlée par le système Tet-On dans lequel l'expression constitutive du transactivateur tet du pcDNA6/TR réprime l'expression du promoteur Tet-O-CMV en l'absence de tétracycline (ou d'un analogue). En présence de tétracycline, le transactivateur tet est libéré du promoteur Tet-O-CMV présent sur pcDNA5/TO-CD4, permettant l'expression du CD4. L'expression de CCR5 est contrôlée par le système ecdysone, synthétique et inducible, dans lequel le transactivateur ponA, sur VgRXR, comprend les sous-unités hétérodimériques des récepteurs VgEcR et RXR (récepteur nucléaire d'une hormone d'insecte). VgEcR et RXR sont indépendamment contrôlés par des promoteurs constitutifs sur le même plasmide pcVgRXR. En présence de ponastérone A, les deux sous-unités dimérisent (VgRXR) et se lient au promoteur inducible PonA sur pIND-R5, entraînant l'expression de CCR5. Le niveau d'expression de CD4 et de CCR5 peut donc être régulé indépendamment par l'ajout de quantités variables de tétracycline et de ponastérone A (adapté de [68]). B) L'infection de cellules à faible densité membranaire de CD4 (CD4^{low}/CCR5^{high}), normalisée par rapport à l'infection de cellules à forte densité de CD4 (CD4^{high}/CCR5^{high}), permet de mettre en évidence l'adaptation de certains variants compartimentés au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) vers une meilleure capacité à entrer dans les cellules présentant ce phénotype, tels les macrophages. C'est le cas pour les variants 1 et 2 du LCR sur ce schéma illustrant les résultats pour six variants d'une population virale, dont trois provenant du LCR et trois provenant du plasma d'un individu infecté par le VIH.

évoluerait vers un tropisme macrophagique avec le temps [24]. Comment les virus évoluent vers une meilleure affinité pour les cellules à faible densité de CD4 n'est pas encore expliqué.

Séquences signatures et mutations associées à la compartimentation

La compartimentation du VIH a principalement été étudiée par l'analyse phylogénétique des gènes *pol* et *env* et,

sous un angle fonctionnel, *via* le tropisme cellulaire [19, 24]. La recherche de séquences signatures permettant d'identifier les populations virales neurotropes ou de prédire un tropisme macrophagique n'a pas encore porté ses fruits comme c'est le cas pour la prédiction du tropisme pour les corécepteurs CXCR4 et CCR5. Plusieurs études ont mis en évidence des mutations présentes préférentiellement sur les variants du LCR et communes à plusieurs souches infectant différents patients mais aucune mutation ou motif n'est constamment retrouvé [62, 64, 71]. Cela peut s'expliquer par la grande diversité génétique entre les souches, notamment au niveau du gène *env*, la plasticité des glycoprotéines d'enveloppe et par le faible effectif d'individus étudiés dans tous les travaux publiés, ne permettant pas de conclure statistiquement sur la prépondérance de ces mutations. Plusieurs positions sur les glycoprotéines d'enveloppe ont cependant été identifiées dans des études indépendantes et semblent impliquées dans l'interaction avec le récepteur CD4 et la capacité à infecter les macrophages (par exemple les acides aminés 283 et 308 [21, 64, 71]).

Il a également été observé que la diversité génétique parmi les séquences codant les glycoprotéines d'enveloppe du LCR était plus faible, les boucles variables plus courtes et le nombre de sites de glycosylation moins élevé [71, 72]. Pour expliquer ces données, les auteurs ont évoqué le rôle de la pression de sélection par le système immunitaire. L'un des principaux moteurs de l'évolution de l'enveloppe est l'échappement à la neutralisation par les anticorps auto-logues, le virus devenant systématiquement résistant aux anticorps neutralisants produits au cours de l'infection (par mutation, allongement des boucles variables, modification ou acquisition de sites de glycosylation). Une pression de sélection plus faible au niveau du SNC, notamment de la réponse humorale, pourrait donc favoriser la présence de tels variants. Cependant, dans des tests de neutralisation *in vitro*, les populations virales du LCR sont aussi résistantes à la neutralisation par les anticorps autologues que les virus contemporains plasmatiques [64]. L'interaction entre l'enveloppe du VIH et la membrane cellulaire, d'une part, et le système immunitaire, d'autre part, rend difficile à décrypter son rôle dans la compartimentation virale au niveau du SNC bien qu'on suspecte l'implication d'une adaptation à l'infection des cellules cibles présentes dans ce compartiment. L'étude d'autres régions du génome et d'autres protéines virales pourrait également permettre de mieux comprendre le phénomène de compartimentation.

Rôle de la compartimentation virale dans la pathogénèse

La charge virale dans le LCR est presque constamment plus faible que la charge virale plasmatique : en moyenne

100 fois plus faible lors de la phase aiguë et dix fois plus faible à la phase chronique [52]. Une méta-analyse portant sur 397 patients et 509 échantillons montrait que la charge virale dans le LCR était significativement plus élevée chez les patients présentant des symptômes neurologiques [19]. Le ratio charge virale LCR/plasma était significativement plus élevé (0,85 *versus* 0,68 ; $p < 0,01$). De plus, les patients présentant une charge virale dans le LCR supérieure à celle du plasma étaient presque systématiquement symptomatiques. Ces données et celles d'autres équipes sont donc en faveur d'un rôle de la réplication virale locale dans les atteintes neurologiques liées au VIH [52].

Des travaux précurseurs ayant rapporté une compartimentation du VIH au niveau du SNC chez des patients au stade de démence [5-10] aux études plus récentes à des stades plus précoces de l'infection [21, 73, 74], la compartimentation est associée à des états de dysfonctionnement neurocognitif sévères dans plusieurs études et revêt donc une importance clinique non négligeable. Parmi les acides aminés identifiés comme associés à la compartimentation pour plusieurs patients, la présence d'un acide aspartique (Asp) en position 283 de l'enveloppe conférait non seulement un tropisme macrophagique mais était significativement associée à l'état de démence [21]. Si une association entre compartimentation et démence semble exister, aucune étude longitudinale n'a encore été conduite afin d'évaluer le lien potentiel entre la précocité d'installation de la compartimentation et la survenue de troubles neurocognitifs. Si tel était le cas, la détection précoce d'une compartimentation pourrait constituer un marqueur permettant d'identifier les sujets à risque de complications neurologiques.

Conclusion

La diversité génétique du VIH, et de ses parents proches au sein de la famille des *Retroviridae*, a été très étudiée à l'échelle populationnelle, de même que ses multiples implications pour les espèces que ces virus infectent : passage de la barrière d'espèce, adaptation aux facteurs de restriction, à l'immunité cellulaire, humorale, échappement à la réponse vaccinale... À l'échelle de l'individu infecté et à plus court terme, la diversité génétique joue également un rôle important lors de l'événement de transmission, la résistance au traitement antirétroviral et l'adaptation à différentes cellules cibles. Le phénomène de compartimentation du VIH dans différents organes en est la parfaite illustration. Associée à des dysfonctionnements neurocognitifs sévères et à une adaptation à l'infection des macrophages, la compartimentation du VIH au niveau du SNC joue un rôle dans la physiopathologie de l'infection qui n'est pas encore entièrement élucidé. Dotées de caractéristiques génétiques et

fonctionnelles distinctes, les populations virales compartimentées du SNC pourraient en outre constituer un obstacle à l'objectif d'éradication du virus que de nombreuses recherches visent à atteindre. Cela est déjà démontré avec la persistance dans le LCR de virus résistants aux ARV [20] ainsi que la présence de virus résistants aux anticorps monoclonaux largement neutralisants [64], dont l'utilisation en clinique se profile [75-79].

Liens d'intérêts : Lien en rapport avec l'article, à déclarer par chaque co-auteur.

Références

1. Domingo E, Perales C. Quasispecies and virus. *Eur Biophys J* 2018 ; 47 : 443-57.
2. Geoghegan JL, Holmes EC. Evolutionary virology at 40. *Genetics* 2018 ; 210 : 1151-62.
3. Vignuzzi M, Stone JK, Arnold JJ, Cameron CE, Andino R. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature* 2006 ; 439 : 344.
4. Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull* 2001 ; 58 : 19-42.
5. Epstein LG, Kuiken C, Blumberg BM, et al. HIV-1 V3 domain variation in brain and spleen of children with AIDS: tissue-specific evolution within host-determined quasispecies. *Virology* 1991 ; 180 : 583-90.
6. Steuler H, Storch-Hagenlocher B, Wildemann B. Distinct populations of human immunodeficiency virus type 1 in blood and cerebrospinal fluid. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992 ; 8 : 53-9.
7. Power C, McArthur JC, Johnson RT, et al. Demented and nondemented patients with AIDS differ in brain-derived human immunodeficiency virus type 1 envelope sequences. *J Virol* 1994 ; 68 : 4643-9.
8. Ball JK, Holmes EC, Whitwell H, Desselberger U. Genomic variation of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): molecular analyses of HIV-1 in sequential blood samples and various organs obtained at autopsy. *J Gen Virol* 1994 ; 75(Pt 4) : 67-79.
9. Donaldson YK, Bell JE, Holmes EC, Hughes ES, Brown HK, Simmonds P. *In vivo* distribution and cytopathology of variants of human immunodeficiency virus type 1 showing restricted sequence variability in the V3 loop. *J Virol* 1994 ; 68 : 5991-6005.
10. Korber BT, Kunstman KJ, Patterson BK, et al. Genetic differences between blood- and brain-derived viral sequences from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: evidence of conserved elements in the V3 region of the envelope protein of brain-derived sequences. *J Virol* 1994 ; 68 : 7467-81.
11. van't Wout AB, Ran LJ, Kuiken CL, Kootstra NA, Pals ST, Schuitemaker H. Analysis of the temporal relationship between human immunodeficiency virus type 1 quasispecies in sequential blood samples and various organs obtained at autopsy. *J Virol* 1998 ; 72 : 488-96.
12. Nickle DC, Shriner D, Mittler JE, Frenkel LM, Mullins JI. Importance and detection of virus reservoirs and compartments of HIV infection. *Curr Opin Microbiol* 2003 ; 6 : 410-6.
13. Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 ; 105 : 7552-7.
14. Salazar-Gonzalez JF, Bailes E, Pham KT, et al. Deciphering human immunodeficiency virus type 1 transmission and early envelope diversification by single-genome amplification and sequencing. *J Virol* 2008 ; 82 : 3952-70.
15. Zarate S, Pond SLK, Shapshak P, Frost SDW. Comparative study of methods for detecting sequence compartmentalization in human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2007 ; 81 : 6643-51.
16. Slatkin M, Maddison WP. A clastic measure of gene flow inferred from the phylogenies of alleles. *Genetics* 1989 ; 123 : 603-13.
17. Hudson RR, Slatkin M, Maddison WP. Estimation of levels of gene flow from DNA sequence data. *Genetics* 1992 ; 132 : 583-9.
18. Hudson RR. A new statistic for detecting genetic differentiation. *Genetics* 2000 ; 155 : 2011-4.
19. Stam AJ, Nijhuis M, van den Bergh WM, Wensing AMJ. Differential genotypic evolution of HIV-1 quasispecies in cerebrospinal fluid and plasma: a systematic review. *AIDS Rev* 2013 ; 15 : 152-61.
20. Soulie C, Descamps D, Grudé M, et al. Antiretroviral-naïve and -treated HIV-1 patients can harbour more resistant viruses in CSF than in plasma. *J Antimicrob Chemother* 2015 ; 70 : 566-72.
21. Dunfee RL, Thomas ER, Gorro PR, et al. The HIV Env variant N283 enhances macrophage tropism and is associated with brain infection and dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 ; 103 : 15160-5.
22. Schnell G, Joseph S, Spudich S, Price RW, Swanstrom R. HIV-1 replication in the central nervous system occurs in two distinct cell types. *PLoS Pathog* 2011 ; 7 : e1002286.
23. Blackard JT. HIV compartmentalization: a review on a clinically important phenomenon. *Curr HIV Res* 2012 ; 10 : 133-42.
24. Bednar MM, Sturdevant CB, Tompkins LA, et al. Compartmentalization, viral evolution, and viral latency of HIV in the CNS. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015 ; 12 : 262-71.
25. Gantner P, Ghosn J. Genital reservoir: a barrier to functional cure? *Curr Opin HIV AIDS* 2018 ; 13 : 395-401.
26. Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, et al. Association between paired plasma and cervicovaginal lavage fluid HIV-1 RNA levels during 36 months. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; 42 : 584-7.
27. Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, et al. HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis* 2014 ; 58 : 1763-70.
28. Gantner P, Assoumou L, Leruez-Ville M, et al. HIV-1-RNA in seminal plasma correlates with detection of HIV-1-DNA in semen cells, but not with CMV shedding, among MSM on successful antiretroviral regimens. *J Antimicrob Chemother* 2016 ; 71 : 3202-5.
29. Pillai SK, Good B, Pond SK, et al. Semen-specific genetic characteristics of human immunodeficiency virus type 1 env. *J Virol* 2005 ; 79 : 1734-42.
30. Chaillon A, Smith DM, Vanpouille C, et al. HIV trafficking between blood and semen during early untreated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 ; 74 : 95-102.
31. Williams-Wietzikoski CA, Campbell MS, Payant R, et al. Comparisons of human immunodeficiency virus type 1 envelope variants in blood and genital fluids near the time of male-to-female transmission. *J Virol* 2019 ; 93 : e01769-1818.
32. Chaillon A, Gianella S, Wertheim JO, Richman DD, Mehta SR, Smith DM. HIV migration between blood and cerebrospinal fluid or semen over time. *J Infect Dis* 2014 ; 209 : 1642-52.

33. Chaillon A, Smith DM, Vanpouille C, *et al.* HIV trafficking between blood and semen during early untreated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017 ; 74 : 95-102.
34. Feder AF, Kline C, Polacino P, *et al.* A spatio-temporal assessment of simian/human immunodeficiency virus (SHIV) evolution reveals a highly dynamic process within the host. *PLoS Pathog* 2017 ; 13 : e1006358.
35. Mabvakure BM, Lambson BE, Ramdayal K, *et al.* Evidence for both intermittent and persistent compartmentalization of HIV-1 in the female genital tract. *J Virol* 2019 ; 93 : e00311-319.
36. Paranjpe S, Craig J, Patterson B, *et al.* Subcompartmentalization of HIV-1 quaspecies between seminal cells and seminal plasma indicates their origin in distinct genital tissues. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002 ; 18 : 1271-80.
37. Houzet L, Pérez-Losada M, Matusali G, *et al.* Seminal simian immunodeficiency virus in chronically infected cynomolgus macaques is dominated by virus originating from multiple genital organs. *J Virol* 2018 ; 92, Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026730/> [Internet; cité 30 août 2018].
38. Van de Perre P, Rubbo P-A, Viljoen J, *et al.* HIV-1 reservoirs in breast milk and challenges to elimination of breast-feeding transmission of HIV-1. *Sci Transl Med* 2012 ; 4 : 143sr3.
39. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 976-86.
40. Tambussi G, Gori A, Capiluppi B, *et al.* Neurological symptoms during primary human immunodeficiency virus (HIV) infection correlate with high levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 962-5.
41. Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988 ; 239 : 586-92.
42. Antinori A, Arendt G, Becker JT, *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007 ; 69 : 1789-99.
43. Navia BA, Cho E-S, Petito CK, Price RW. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986 ; 19 : 525-35.
44. Matinella A, Lanzaferri M, Bonometti MA, *et al.* Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *J Neurol* 2015 ; 262 : 1317-27.
45. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, *et al.* Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 320-8.
46. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER study. *Neurology* 2010 ; 75 : 2087-96.
47. Simioni S, Cavassini M, Annoni J-M, *et al.* Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010 ; 24 : 1243-50.
48. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, *et al.* Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS* 2013 ; 27 : 391-400.
49. Pilcher CD, Shugars DC, Fiscus SA, *et al.* HIV in body fluids during primary HIV infection: implications for pathogenesis, treatment and public health. *AIDS* 2001 ; 15 : 837-45.
50. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, *et al.* Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2012 ; 206 : 275-82.
51. Kore I, Ananworanich J, Valcour V, *et al.* Neuropsychological impairment in acute HIV and the effect of immediate antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 ; 70 : 393-9.
52. Price RW, Spudich SS, Peterson J, *et al.* Evolving character of chronic central nervous system HIV infection. *Semin Neurol* 2014 ; 34 : 7-13.
53. González-Scarano F, Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 2005 ; 5 : 69-81.
54. Bertin J, Jalaguier P, Barat C, Roy M-A, Tremblay MJ. Exposure of human astrocytes to leukotriene C4 promotes a CX3CL1/fractalkine-mediated transmigration of HIV-1-infected CD4+ T cells across an *in vitro* blood-brain barrier model. *Virology* 2014 ; 454-455 : 128-38.
55. Veenstra M, León-Rivera R, Li M, Gama L, Clements JE, Berman JW. Mechanisms of CNS viral seeding by HIV+ CD14+ CD16+ monocytes: establishment and reseeding of viral reservoirs contributing to HIV-associated neurocognitive disorders. *mBio* 2017 ; 8 : e01280-17. doi: 10.1128/mBio.01280-17.
56. Harrington PR, Connell MJ, Meeker RB, Johnson PR, Swanstrom R. Dynamics of simian immunodeficiency virus populations in blood and cerebrospinal fluid over the full course of infection. *J Infect Dis* 2007 ; 196 : 1058-67.
57. Hong S, Banks WA. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav Immun* 2015 ; 45 : 1-12.
58. Spudich SS. Immune activation in the central nervous system throughout the course of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2016 ; 11 : 226-33.
59. Teodorof-Diedrich C, Spector SA. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 and Tat induce mitochondrial fragmentation and incomplete mitophagy in human neurons. *J Virol* 2018 ; 92 : e00993-1018.
60. Matsuda K, Brown CR, Foley B, *et al.* Laser capture microdissection assessment of virus compartmentalization in the central nervous systems of macaques infected with neurovirulent simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2013 ; 87 : 8896-908.
61. Salemi M, Rife B. Phylogenetics and phyloanalysis of HIV/SIV intra-host compartments and reservoirs: the key role of the central nervous system. *Curr HIV Res* 2016 ; 14 : 110-20.
62. Sturdevant CB, Joseph SB, Schnell G, Price RW, Swanstrom R, Spudich S. Compartmentalized replication of R5 T cell-tropic HIV-1 in the central nervous system early in the course of infection. *PLoS Pathog* 2015 ; 11 : e1004720.
63. Sturdevant CB, Dow A, Jabara CB, *et al.* Central nervous system compartmentalization of HIV-1 subtype C variants early and late in infection in young children. Douek DC, éditeur. *PLoS Pathog* 2012 ; 8 : e1003094.
64. Stefic K, Chaillon A, Bouvin-Pley M, *et al.* Probing the compartmentalization of HIV-1 in the central nervous system through its neutralization properties. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0181680.
65. Calcagno A, Di Perri G, Bonora S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiretrovirals in the central nervous system. *Clin Pharmacokinet* 2014 ; 53 : 891-906.
66. Calcagno A, Simiele M, Alberione MC, *et al.* Cerebrospinal fluid inhibitory quotients of antiretroviral drugs in HIV-infected patients are associated with compartmental viral control. *Clin Infect Dis* 2015 ; 60 : 311-7.
67. Schnell G, Spudich S, Harrington P, Price RW, Swanstrom R. Compartmentalized human immunodeficiency virus type 1 originates from long-lived cells in some subjects with HIV-1-associated dementia. Douek DC, éditeur. *PLoS Pathog* 2009 ; 5 : e1000395.
68. Joseph SB, Arrildt KT, Swanstrom AE, *et al.* Quantification of entry phenotypes of macrophage-tropic HIV-1 across a wide range of CD4 densities. *J Virol* 2014 ; 88 : 1858-69.

69. Troupin V, Salvatori F, Cappello F, *et al.* Determination of coreceptor usage of human immunodeficiency virus type 1 from patient plasma samples by using a recombinant phenotypic assay. *J Virol* 2001 ; 75 : 251-9.
70. Johnston SH, Lobritz MA, Nguyen S, *et al.* A Quantitative affinity-profiling system that reveals distinct CD4/CCR5 usage patterns among human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus strains. *J Virol* 2009 ; 83 : 11016-26.
71. Evering TH, Kamau E, St Bernard L, Farmer CB, Kong X-P, Markowitz M. Single genome analysis reveals genetic characteristics of neuroadaptation across HIV-1 envelope. *Retrovirology* 2014 ; 11 : 65.
72. Strain MC, Letendre S, Pillai SK, *et al.* Genetic composition of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid and blood without treatment and during failing antiretroviral therapy. *J Virol* 2005 ; 79 : 1772-88.
73. Ohagen A, Devitt A, Kunstman KJ, *et al.* Genetic and functional analysis of full-length human immunodeficiency virus type 1 env genes derived from brain and blood of patients with AIDS. *J Virol* 2003 ; 77 : 12336-45.
74. Schnell G, Price RW, Swanstrom R, Spudich S. Compartmentalization and clonal amplification of HIV-1 variants in the cerebrospinal fluid during primary infection. *J Virol* 2009 ; 84 : 2395-407.
75. Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T, *et al.* Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1701-7.
76. Caskey M, Klein F, Lorenzi JCC, *et al.* Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* 2015 ; 522 : 487-91.
77. Caskey M, Schoofs T, Gruell H, *et al.* Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. *Nat Med* 2017 ; 23 : 185-91.
78. Lynch RM, Boritz E, Coates EE, *et al.* Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 319ra206.
79. Walker LM, Burton DR. Passive immunotherapy of viral infections: "super-antibodies" enter the fray. *Nat Rev Immunol* 2018 ; 18 : 297-308.