RÉFÉRENCES

10. Pascoli V, Terrier J, Espallergues J, et al. Contrasting forms of cocaine-evoked plasticity control components of relapse. *Nature* 2014 ; 509 : 459-64.
11. Kasanetz F, Deroche-Gamonet V, Berson N, et al. Transition to addiction is associated with a persistent impairment in synaptic plasticity. *Science* 2010 ; 328 : 1709-12.
12. Terrier J, Lüscher C, Pascoli V. Cell-type specific insertion of GluA2-lacking AMPARs with cocaine exposure leading to sensitization, cue-induced seeking, and incubation of craving. *Neuropsychopharmacology* 2016 ; 41 : 1779-89.
13. Pascoli V, Terrier J, Hiver A, Lüscher C. Sufficiency of mesolimbic dopamine neuron stimulation for the progression to addiction. *Neuron* 2015 ; 88 : 1054-66.
14. Lucantonio F, Stalnaker TA, Shaham Y, et al. The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction. *Nat Neurosci* 2012 ; 15 : 358-66.
15. Kaufling J, Freund-Mercier MJ, Barrot M. Impact des opiacés sur les neurones dopaminergiques. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 619-24.

NOUVELLE

Coronavirus respiratoires humains neurotropes

Une relation ambiguë entre neurovirulence et clivage protéique

Pierre J. Talbot, Marc Desforges, Mathieu Dubé, Alain Le Coupanec

Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS-Institut Armand-Frappier, institut national de la recherche scientifique, université du Québec, 531 boulevard des Prairies, Laval (Québec), H7V 1B7 Canada.

pierre.talbot@iaf.inrs.ca

➤ Le système nerveux central (SNC) est un système biologique complexe responsable de la coordination des interactions avec l'environnement extérieur et de la communication rapide entre les différentes parties du corps afin d'assurer le maintien de l'homéostasie. Bien qu'il soit très bien protégé par divers mécanismes, le SNC n'est toutefois pas à l'abri d'infections microbiennes (aiguës ou persistantes), en particulier d'origine virale. Les virus qui atteignent le SNC vont pouvoir infecter diverses cellules et participer au développement ou à l'exacerbation de maladies neurologiques. Les coronavirus humains (HCoV) font partie de ces virus.

Les coronavirus : pathogènes respiratoires opportunistes

Parmi les divers virus respiratoires, les HCoV sont ubiquitaires et circulent constamment dans différentes régions du monde. Aujourd'hui, quatre souches différentes ont été identifiées : HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1. Ces virus sont des pathogènes des voies respiratoires supérieures associés au développement de rhinites, de laryngites et d'otites. Dans certaines situations, ces virus adoptent un comportement opportuniste et peuvent infecter les voies

respiratoires inférieures. Ils causent alors des bronchites, des bronchiolites ou des pneumopathies diverses, incluant l'exacerbation d'asthme et la pneumonie, principalement chez les nouveau-nés, les jeunes enfants, les personnes âgées et les individus immunodéprimés [1]. Deux autres coronavirus émergents peuvent aussi infecter l'humain et causer des syndromes de détresse respiratoire graves : le SARS-CoV, agent étiologique du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) ayant causé la première épidémie du XXI^e siècle en 2002-2003 [2] (→) et le MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome*), découvert en septembre 2012 dans la péninsule arabe [3].

Des virus respiratoires neuro-invasifs et neurotropes à potentiel neurovirulent

Les HCoV ne sont pas confinés qu'aux voies respiratoires. Ils peuvent atteindre le SNC [4] possiblement *via* des nerfs connectant les voies respiratoires à l'encéphale, comme le nerf olfactif. En effet, suite à une infection par la voie intranasale, nous avons pu mettre en évidence, en utilisant un modèle

murin, que la souche HCoV-OC43 atteint l'encéphale où il se dissémine, d'abord au niveau du bulbe olfactif puis dans plusieurs régions du cerveau et de la moelle épinière [5] (Figure 1). L'association directe entre les HCoV et les neuropathologies n'est pas établie à grande échelle. Mais le potentiel neuro-invasif de HCoV-OC43, l'une des souches les plus prévalentes, étant à l'origine du tiers des infections des voies respiratoires supérieures, a été souligné par de récents cas d'encéphalites [6]. Les capacités neuro-invasives naturelles des HCoV ont été confirmées, sans doute possible, par la détection dans les cerveaux humains de l'ARN viral des souches HCoV-OC43 (de façon plus significative chez les personnes atteintes de sclérose en plaques comparées aux témoins) et HCoV-229E, et de l'ARN du virus infectieux du SARS-CoV [7, 8].

La glycoprotéine S : un facteur de neurovirulence

La glycoprotéine virale S (*spike*), l'un des acteurs principaux de l'entrée des coronavirus, est un facteur important de neurovirulence de ces virus, en particulier pour HCoV-OC43 [3, 9]. Il est donc plausible que des mutations dans certains domaines importants de cette

(→) Voir la Perspective de I. Tratner, m/s n° 8-9, août-septembre 2003, page 885

Figure 1. Modèle de neuro-invasion par le nerf olfactif et dissémination dans le système nerveux central. Après injection intranasale dans des souris susceptibles, le virus HCoV-OC43 de référence et le virus muté G758R sont capables d'atteindre le cerveau par l'intermédiaire des neurones récepteurs olfactifs, et donc du nerf olfactif formé par les axones de ces derniers (en rouge). C'est dans les glomérules (cercles verts) que les terminaisons axonales des neurones récepteurs olfactifs font synapses avec les dendrites d'autres neurones allant directement jusqu'au système limbique (rectangle rouge), constitué de différentes structures, dont l'hippocampe. Les premières étapes de la propagation virale sont identiques entre les deux virus. En effet, après passage par le nerf olfactif, les virus vont jusqu'au système limbique et envahissent par la suite différentes régions du cerveau, avant de se propager vers

et dans la moelle épinière. À ce stade, le virus de référence (trajet en bleu) se rend efficacement à la moelle épinière où il se réplique, alors que l'efficacité d'infection de la moelle épinière par le virus G758R (trajet en marron) est altérée et dépend de la voie d'injection (modèle inspiré des résultats présentés en [5]). HCoV : coronavirus humain.

protéine influencent l'interaction du virus avec son hôte. Nous avons d'ailleurs déjà montré que l'infection persistante de lignées neurales humaines par la souche HCoV-OC43 mène à l'acquisition de mutations dans cette glycoprotéine, provoquant un changement de neuropathologie chez la souris [3]. Toutes les études menées sur HCoV-OC43 en laboratoire utilisent une souche virale de référence amplifiée à partir d'un isolat datant des années 1960, nommé ATCC (*American type culture collection*) VR759. L'étude sur la variabilité génétique du virus HCoV-OC43 au niveau de la protéine S, réalisée sur plus de 60 isolats cliniques, nous a permis d'identifier des différences prépondérantes au niveau du gène correspondant à cette protéine. Bien qu'une multitude de mutations aient été trouvées, seules quelques-unes se sont avérées conservées parmi les échantillons cliniques. Une mutation particulière, la substitution d'une glycine pour une arginine (G758R), a attiré notre attention car elle entraîne la création au sein de la protéine, d'un site potentiel optimal de clivage par des protéases cellulaires

ayant un rôle important durant l'infection par certains coronavirus [5, 10]. En utilisant un clone moléculaire infectieux, nous avons montré qu'un virus portant cette mutation dans la protéine S envahit l'encéphale murin tout comme le virus de référence, ATCC VR759. La mutation G758R atténue néanmoins le virus, possiblement parce qu'il atteint moins efficacement la moelle épinière (Figure 1). Cette réduction de la neurovirulence représente vraisemblablement une adaptation permettant une survie accrue de l'hôte.

Clivage protéolytique de la glycoprotéine S

Le site de clivage optimal créé par la mutation G758R se situe à la jonction des deux sous-unités S1 et S2¹ qui forment la protéine S. Le clivage protéolytique par des protéases cellulaires, comme les proprotéines convertases (PC), est un processus d'activation typique des protéines de fusion de

type I², comme la protéine S. Ce clivage permet l'exposition rapide du peptide hydrophobe dans des compartiments cellulaires propices à la fusion des membranes virales et cellulaires. Plusieurs études portant sur les coronavirus suggèrent d'ailleurs que les PC (ou d'autres protéases telles les cathepsines ou les TMPRSS [*cell surface transmembrane protease/serine*]) sont importantes pour l'entrée du virus dans les cellules hôtes et/ou pour le transport des virions nouvellement assemblés via la voie sécrétoire de la cellule infectée [10]. Notre étude, basée sur la séquence de la glycoprotéine S des isolats cliniques, démontre que le variant G758R est clivé plus efficacement que celui du virus ATCC VR759 et que cette simple substitution d'une glycine par

¹ S1 est impliquée dans le tropisme du virus. S2 est responsable de la fusion avec la membrane de la cellule hôte.

² Deux classes de protéines de fusion virale ont été identifiées. La classe I regroupe les protéines de fusion des orthomyxovirus, des paramyxovirus, des filovirus, des coronavirus et des rétrovirus. Les protéines de cette classe subissent un clivage post-traductionnel qui génère un peptide de fusion aminoterminal. La classe II contient les protéines de fusion des alphavirus et des flavivirus. Elles ne sont pas clivées après leur synthèse et leur peptide de fusion est interne.

de la protéine S non clivée) et D (« forme courte » de la protéine clivée) correspondent à des images de microscopie électronique à transmission du virus de référence et du virus G758R respectivement (modèle inspiré des résultats présentés dans [5]). PC : proprotéines convertases.

une arginine à la position 758 suffit à activer le site de clivage sous-optimal qui est présent chez le virus de référence. Malgré l'implication de cette protéine dans l'entrée virale, l'altération de la morphologie de la couronne des virions que nous avons observée (Figure 2), probablement associée au clivage de la protéine S, ne module pas l'infectivité du virus. De plus, bien que nous ayons pu mettre en évidence une corrélation entre l'atténuation de la neurovirulence et l'introduction d'un site de clivage protéolytique optimal, cette mutation n'affecte en rien les capacités neuro-invasives du virus. Cette corrélation a déjà été suggérée pour un coronavirus félin, mais il s'agit d'une première dans le cas d'un coronavirus humain. Cette découverte est

d'autant plus importante qu'habituellement, ce type de clivage de la protéine S chez les coronavirus est associé à une virulence exacerbée associée à une propagation plus efficace du virus chez l'hôte infecté.

Conclusion

Bien qu'étant des pathogènes respiratoires, nous savons depuis plus d'une décennie maintenant que les coronavirus humains sont naturellement neuro-invasifs et neurotropes. Nos résultats récents mettent en lumière que le HCoV-OC43, une des souches circulantes les plus prévalentes, possède également un potentiel neurovirulent associé, au moins en partie, à la conformation de la glycoprotéine virale S qui peut, ou non, subir un clivage protéolytique. Tou-

tefois, il apparaît que le clivage de cette protéine représente une adaptation avantageuse pour le HCoV-OC43 puisqu'elle limite les conséquences néfastes de l'infection au niveau du SNC. En effet, ce virus moins « agressif » induit peu de symptômes neurologiques et n'a que peu d'impact sur la survie à court terme des souris infectées. Il est donc possible que cette adaptation favorise l'établissement d'une infection virale persistante au niveau du SNC. Les souris chroniquement infectées par HCoV-OC43 développent couramment des neuropathologies à long terme. On peut donc penser que la diminution de la virulence à court terme de la souche HCoV-OC43 en particulier, et des coronavirus humains en général, en cours d'évolution, pourrait survenir

au prix de l'augmentation collatérale de son potentiel neurodégénératif sur une longue période. Au vu des capacités neuro-invasives des HCoV chez l'humain, il est par conséquent plausible de penser qu'un virus respiratoire, apparemment inoffensif et circulant bon an mal à travers le monde entier, pourrait s'établir et persister au niveau du SNC humain en étant potentiellement associé au développement ou à l'aggravation de maladies neurologiques comme la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer, ou encore des encéphalites récurrentes. Des études approfondies permettant à la fois de mieux comprendre les processus adaptatifs des coronavirus humains neuro-invasifs et leur potentielle association à diverses

conséquences neurologiques, sont plus que jamais justifiées et nécessaires. ♦

Human respiratory neurotropic coronaviruses: an ambiguous relationship between neurovirulence and protein cleavage

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Vabret A, Dina J, Brison E, et al. Coronavirus humains (HCoV). *Pathol Biol (Paris)* 2009 ; 57 : 149-60.
2. Tratner I. SRAS : 1. Le virus. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 885-91.
3. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, et al. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res* 2014 ; 194 : 145-58.
4. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000 ; 74 : 8913-21.
5. Le Coupanec A, Desforges M, Meessen-Pinard M, et al. Cleavage of a neuroinvasive human respiratory virus spike glycoprotein by proprotein convertases modulates neurovirulence and virus spread within the central nervous system. *PLoS Pathog* 2015 ; 11 : e1005261.
6. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004 ; 113 : e73-6.
7. Desforges M, Favreau DJ, Brison E, et al. Human coronaviruses. Respiratory pathogens revisited as infectious neuroinvasive, neurotropic, and neurovirulent agents. In : Singh SK, ed. *Neuroviral infections RNA viruses and retroviruses*. Boca Raton : CRC Press/Taylor and Francis, 2013 : 93-121.
8. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 415-24.
9. Talbot PJ, Desforges M, Brison E, Jacomy H. Coronaviruses as encephalitis-inducing infectious agents. In : Tkachev S, ed. *Non-flavivirus encephalitis*. In-Tech, 2011 : 185-202.
10. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* 2015 ; 202 : 120-34.

NOUVELLE

Les guêpes parasites ont domestiqué des virus à plusieurs reprises au cours de leur évolution

Apolline Pichon¹, Annie Bézier², Valérie Barbe³, Jean-Michel Drezen², Anne-Nathalie Volkoff¹

► Les associations symbiotiques jouent un grand rôle dans l'évolution des organismes. Les mitochondries et les différents chloroplastes constituent ainsi des centrales énergétiques provenant de différentes bactéries qui ont été acquises par les cellules eucaryotes. Même si nous ne disposons que de peu d'exemples, nous savons aujourd'hui que des virus peuvent également établir des symbioses mutualistes avec des organismes eucaryotes. Nous avons montré récemment, chez des guêpes parasites, que des virus intégrés dans le génome sont nécessaires au développement de ces insectes, en leur permettant de prendre le contrôle de

leur hôte. Ces guêpes pondent leurs œufs directement dans une chenille hôte (on parle d'endoparasite) dans laquelle les larves vivent alors que la chenille continue elle-même à se développer. Ces guêpes parasites sont ainsi confrontées, pendant leurs stades immatures, aux défenses immunitaires et aux fluctuations métaboliques et physiologiques de leur hôte. Pour manipuler finement la physiologie de leur hôte, ces endoparasites ont recours à des particules virales produites dans une région spécialisée de l'ovaire, le calice, qui sont ensuite introduites avec l'œuf parasite dans le corps de la chenille hôte.

¹ Diversité génomes interactions microorganismes insectes (DGIMI), UMR 1333 INRA, université de Montpellier, place Eugène Bataillon, CC101, 34095 Montpellier Cedex, France ;

² Institut de recherche sur la biologie de l'insecte (IRBI), UMR 7261, CNRS-Université François Rabelais de Tours, Parc de Grandmont, 37200, Tours, France ;

³ Commissariat à l'énergie atomique (CEA), institut de génomique (IG), Génoscope, 2, rue Gaston Crémieux, BP5706, 91057 Évry, France. volkoff@supagro.inra.fr drezen@univ-tours.fr

Différentes particules immunosuppressives sont produites dans les ovaires des guêpes parasites

La première description de particules produites massivement dans les ovaires de guêpes remonte à la fin des années 1960 chez la guêpe *Venturia canescens* [1]. Connues sous le nom de VLP (*virus-like particles*), ces particules s'associent aux œufs de la guêpe lors de leur passage dans l'oviducte et assurent, après la ponte, la protection des œufs contre le mécanisme « d'encapsulation » des défenses immunitaires des chenilles, consistant en la formation d'une gangue de cellules immunitaires autour du corps étranger. Les premiers