

patients atteints de mélanomes [9-11] (→).

Malheureusement l'utilisation de ces traitements entraîne l'apparition d'effets secondaires pouvant être graves, notamment à la suite de l'injection d'anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) [12]. Il est donc nécessaire d'améliorer cette balance bénéfico-risque en identifiant des biomarqueurs d'efficacité et de toxicité. Nous avons donc également étudié l'expression de ces récepteurs de chimiokines sur les lymphocytes T circulants avant et pendant le traitement par anti-CTLA-4. Nous avons montré que l'augmentation en périphérie, dans la circulation, des effecteurs mémoires T CD8⁺ exprimant la glycoprotéine CLA au cours du traitement, 3 semaines après la première injection d'anti-CTLA-4, prédit un contrôle de la maladie à trois mois, avec des patients stables et des patients montrant une réponse partielle ou complète au traitement [5].

Ces résultats permettent d'ouvrir la voie vers l'étude de l'expression de ces

(→) Voir la Synthèse de E. Tartour et al., m/s n° 10 octobre 2011, page 833

récepteurs de chimiokines à la surface des lymphocytes T comme agents diagnostiques dans le mélanome. Par ailleurs, l'investigation de l'expression de ces molécules au cours des nouvelles thérapies ciblées et immunothérapies pourraient permettre de guider plus précisément l'utilisation de ces médicaments afin d'accroître les bénéfices tout en réduisant les risques chez les patients. ♦

Chemokine receptors expression on T cells: contribution to diagnosis of melanoma metastasis dissemination status

REMERCIEMENTS

Nous remercions toutes les personnes ayant contribué à l'obtention de ces résultats. Les illustrations ont été réalisées à partir de Servier Medical Art. Nicolas Jacquolot a bénéficié d'une bourse du Cancéropôle Île-de-France.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol* 2014; 32 : 659-702.

2. Jacquolot N, Roberti MP, Enot DP, et al. Immunophenotyping of stage III melanoma reveals parameters associated with patient prognosis. *J Invest Dermatol* 2016; 136 : 994-1001.

3. Zlotnik A, Burkhardt AM, Homey B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 : 597-606.

4. Salerno EP, Olson WC, McSkimming C, et al. T cells in the human metastatic melanoma microenvironment express site-specific homing receptors and retention integrins. *Int J Cancer* 2014; 134 : 563-74.

5. Jacquolot N, Enot DP, Flament C, et al. Chemokine receptor patterns in lymphocytes mirror metastatic spreading in melanoma. *J Clin Invest* 2016; 126 : 921-37.

6. Mullins IM, Slingluff CL, Lee JK, et al. CXCL12 chemokine receptor 3 expression by activated CD8⁺ T cells is associated with survival in melanoma patients with stage III disease. *Cancer Res* 2004; 64 : 7697-701.

7. Kato M, Takahashi M, Akhand AA, et al. Transgenic mouse model for skin malignant melanoma. *Oncogene* 1998; 17 : 1885-8.

8. Perez-Chanona E, Trinchieri G. The role of microbiota in cancer therapy. *Curr Opin Immunol* 2016; 39 : 75-81.

9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363 : 711-23.

10. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364 : 2517-26.

11. Tartour E, Sandoval F, Bonnefoy JJ, Fridman WH. Immunothérapie des cancers : Succès récents et perspectives. *Med Sci (Paris)* 2011; 27 : 833-41.

12. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist* 2013; 18 : 733-43.

13. Teillaud JL. Microenvironnements tumoraux : conflictuels et complémentaires. *Med Sci (Paris)* 2014; 30 : 343-462.

NOUVELLE

Addiction par stimulation des neurones dopaminergiques mésolimbiques

Vincent Pascoli¹, Jean Terrier², Christian Lüscher^{1,2}

Dopamine : nécessaire ou suffisante pour induire l'addiction ?

Les substances addictives ont en commun la propriété d'augmenter la concentration extracellulaire en dopamine (DA) dans le noyau accumbens (NAc), une structure cérébrale faisant partie du système de la récompense et jouant un rôle important pour la motivation et le renforcement de comportements bénéfiques à la survie. Les cibles moléculaires des substances

addictives sont diverses : transporteurs des monoamines¹, récepteurs aux opiacés ou aux cannabinoïdes, canaux nicotiques² [15] (→).

(→) Voir la Synthèse de J. Kauffling et al., m/s n° 6-7, juin-juillet 2016, page 619

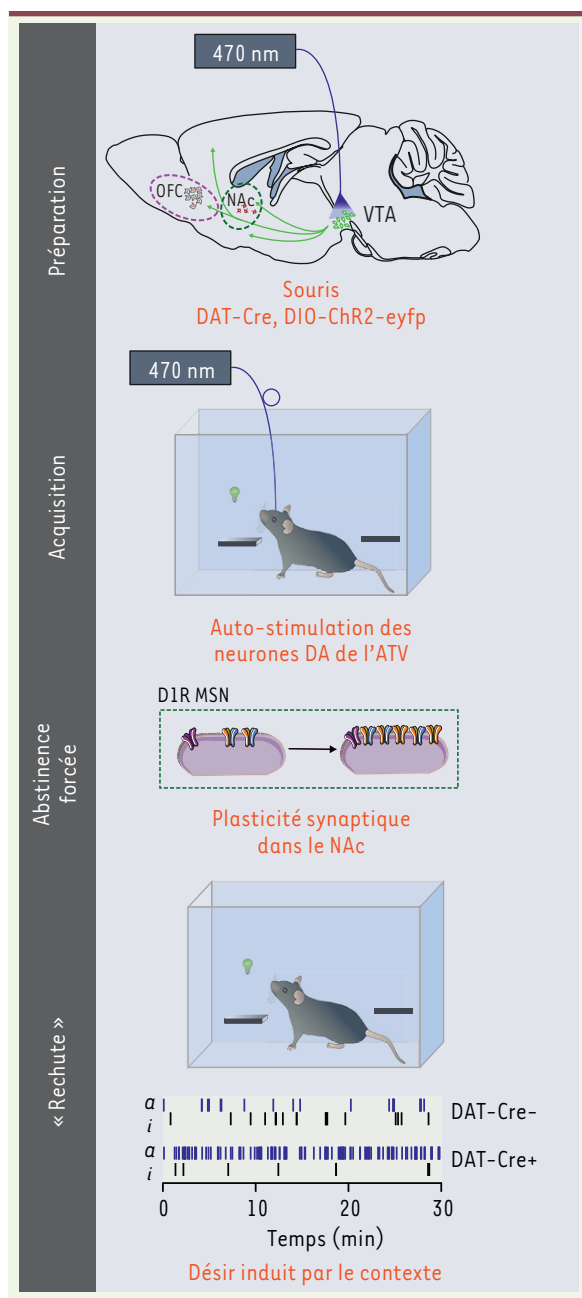
¹ Famille de neurotransmetteurs dérivés d'acide aminés, comprenant notamment la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine.

² Récepteur de l'acétylcholine perméable au sodium et au potassium.

¹ Department of basic neurosciences, medical faculty, university of Geneva, CMU, 1 rue Michel Servet, CH-1211 Geneva, Suisse ; ² Clinic of neurology, department of clinical neurosciences, Geneva university hospital, CH-1211 Geneva, Suisse. vincent.pascoli@unige.ch

Ces substances ont donc des modes d'action différents permettant d'augmenter la concentration en dopamine : soit par inhibition de sa recapture, soit par activation directe des neurones dopaminergiques, soit par inhibition d'interneurones inhibiteurs des neurones à DA.

L'augmentation de DA est-elle suffisante pour induire les effets moléculaires, cellulaires et comportementaux



(ampoule verte) important chez les souris DAT-Cre+. D1-MSN : neurone épineux de taille moyenne exprimant de récepteur D1 de la dopamine ; OFC : cortex orbitofrontal.

caractérisant l'addiction ? Cette question a fait l'objet d'intenses débats depuis plusieurs décennies. L'utilisation de souris transgéniques dépourvues du transporteur soit de la dopamine, soit de la sérotonine, soit de la noradrénaline, n'a que partiellement permis de répondre à cette question en raison de phénomènes complexes de compensation. De façon remarquable,

l'auto-administration³ de cocaïne par la souris est bloquée par la mutation du site de liaison de la drogue sur le transporteur de la DA (DAT) [1]. Néanmoins, la question de la suffisance de

³ Paradigme comportemental permettant de mettre en évidence les phénomènes d'addiction : les animaux sont libres de réaliser un comportement entraînant la délivrance d'une drogue ; il est alors possible de mesurer la fréquence de ce comportement.

Figure 1. Auto-stimulation des neurones dopaminergiques, plasticité synaptique et rechute. Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) sont infectés spécifiquement (virus adéno-associé [AAV] possédant un cadre de lecture ouvert inversé doublement floxé, flanqué de sites loxP⁵, [DIO] contenant la ChR2 [channelrhodopsin] fusionnée avec la protéine fluorescente [eyfp, enhanced yellow fluorescent protein] est injecté dans des souris DAT-Cre) et expriment l'effecteur optogénétique permettant leur activation *via* une fibre optique. Après une phase d'acquisition (une session quotidienne pendant 12 jours), les souris sont maintenues en abstinence pendant 1 mois. Après cette période, une potentialisation des synapses excitatrices au niveau des neurones du noyau accumbens (NAc) associée à un comportement de recherche intense de la stimulation dopaminergique est observée. Le comportement se manifeste par un nombre d'appuis sur le levier actif

la dopamine pour induire l'addiction, notamment pour toutes les autres drogues ne se liant pas au transporteur DAT, reste d'actualité. En agissant spécifiquement sur l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) grâce à l'utilisation combinée de vecteurs viraux, de souris transgéniques et d'outils optogénétiques, il semble enfin possible de réévaluer cette question de façon contrôlée.

Pour contrôler l'activité des neurones dopaminergiques, un virus codant une opsine (channelrhodopsin⁴, ChR2) de façon Cre⁵ dépendante est injecté dans l'ATV de souris exprimant la Cre recombinase uniquement dans les neurones dopaminergiques (souris DAT-Cre). Ce système assure l'expression spécifique de la ChR2 dans les neurones dopaminergiques. Une fibre optique dirigée vers l'ATV permet de stimuler l'opsine et ainsi de contrôler l'activité des neurones de l'ATV avec une forte résolution temporelle. Ces souris sont ensuite placées dans une enceinte de conditionnement opérant⁶ et appuient sur un levier pour déclencher la stimulation optogénétique au niveau de leurs neurones dopaminergiques de la même façon qu'elles le feraient pour recevoir une injection intraveineuse de cocaïne (Figure 1). Chaque stimulation consiste en une série d'impulsions à 20 Hz pendant 15 secondes, mimant l'activité phasique des neurones dopaminergiques. Après quelques sessions journalières, les souris se stimulent de façon régulière, presque deux fois par minute, discriminent parfaitement un levier actif d'un levier inactif et s'ac-

⁴ Une opsine est une protéine sensible à la lumière. La channelrhodopsine est un canal ionique activé par la lumière bleue. Lorsqu'elle est activée, l'opsine laisse entrer les ions Na⁺ dans le neurone, et ainsi déclenche un potentiel d'action.

⁵ Le système de recombinaison Cre-lox utilise l'enzyme recombinase Cre, une tyrosine recombinase issue du bactériophage P1, afin de cibler des séquences loxP (également issues du bactériophage P1), permettant ainsi d'activer, réprimer, voire même échanger, les gènes situés entre les séquences lox.

⁶ Protocole d'apprentissage par association entre un comportement et sa conséquence, à savoir un renforcement ou une punition.

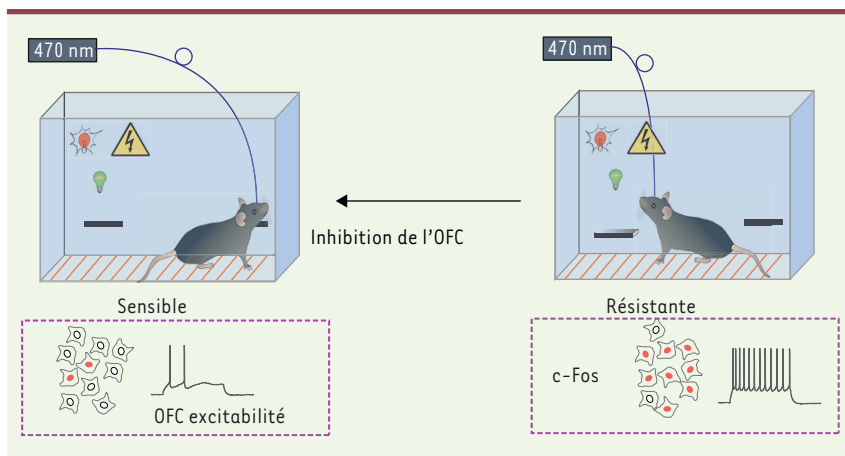


Figure 2. Auto-stimulation en dépit des conséquences négatives. Après 15 sessions quotidiennes d'auto-stimulation, un choc électrique de faible intensité, annoncé par un signal lumineux, est délivré immédiatement après le second appui sur le levier actif (ampoule verte). Le troisième appui déclenche la stimulation optogénétique des neurones à DA. Environ 70 % des souris choisissent de poursuivre le comportement d'auto-stimulation malgré le désagrément. Dans le cortex orbitofrontal (OFC) de ces souris «résistantes», le marqueur d'activité neuronale (c-Fos) est détecté dans un plus

grand nombre de neurones et le nombre de potentiels d'action évoqués par une faible dépolarisation est supérieur. L'inhibition pharmacogénétique de l'OFC favorise la résignation lorsque l'auto-stimulation requiert d'endurer un choc électrique.

commodent facilement d'une augmentation (jusqu'à 250) du nombre d'appuis nécessaires pour déclencher la stimulation optogénétique. Ce comportement d'auto-stimulation est atténué de façon dose-dépendante par une administration systémique de cocaïne, suggérant que les mêmes circuits sont impliqués. Il apparaît ainsi clairement que la stimulation des neurones à DA permet un renforcement comportemental. Mais est-ce suffisant pour induire l'addiction ?

Modèle comportemental de transition vers l'addiction

L'addiction est une maladie qui évolue en suivant plusieurs étapes. Le diagnostic d'addiction est posé chez un patient lorsque sa consommation récréative devient compulsive et persiste en dépit de conséquences négatives. Ces stades avancés de la maladie ne sont observés que chez une fraction des consommateurs de drogues, y compris pour les drogues les plus addictives. Chez les patients « addicts », la consommation, malgré des conséquences négatives, réfère typiquement à des échecs psychologiques ou sociaux, différés par rapport à la prise de drogue en elle-même. Cette prise de drogue associée à des conséquences négatives peut être modélisée chez la souris par un test de persévérance de l'auto-administration de cocaïne malgré un stimulus

aversif, généralement un choc électrique (Figure 2). Comme chez l'humain, ce comportement de persévérance n'est observé que chez un rongeur sur cinq [2], démontrant la pertinence de ce modèle pour l'étude de la transition vers l'addiction. De façon similaire à ce qui est observé avec la cocaïne, seule une fraction des souris résistent au choc électrique et continuent l'auto-stimulation des neurones à DA. Ceci constitue une preuve expérimentale qu'une manipulation spécifique visant à augmenter la concentration extracellulaire de DA est suffisante pour induire un comportement compulsif caractéristique des stades avancés de l'addiction. Ce modèle peut être désormais utilisé pour étudier les raisons pour lesquelles seuls certains individus parmi une population de consommateurs abusifs de drogues deviennent réellement addicts.

Vulnérabilité individuelle à l'addiction

Les facteurs génétiques de vulnérabilité à l'addiction ont été étudiés mais le gène de l'addiction n'existe pas. Des polymorphismes des gènes codant NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) ou du gène codant le récepteur de la neurotensine⁷ ont été détectés chez des

patients addicts et représentent des facteurs de risque [3, 4] (→).

Une diminution de l'expression du récepteur de la dopamine de type D2/3⁸ dans le striatum est aussi observée chez les consommateurs de drogue [5]. Ceci pourrait expliquer des traits de caractère tels que l'impulsivité ou la susceptibilité au stress qui sont également associés à une augmentation de vulnérabilité à l'addiction [6, 7].

Les rongeurs utilisés en laboratoire ont une faible variabilité génétique mais ils ne présentent cependant pas la même vulnérabilité à l'addiction, suggérant l'influence de paramètres autres que génétiques dans cette vulnérabilité. Chez l'homme, de nombreux facteurs environnementaux liés aux conditions socio-économiques, aux conditions psychologiques/psychiatriques ou aux facteurs de stress influencent l'initiation et la transition vers des stades avancés de consommation de drogues [8] (→).

La fréquence de consommation pourrait également jouer un rôle déclencheur dans cette transition. Dans

(→) Voir la Synthèse de N. Ramez et P. Gorwood, *m/s* n° 4 avril 2015, page 432

(→) Voir la série Addictions, *m/s* n° 4, avril 2015 à *m/s* n° 10, octobre 2015

⁷ Neuropeptide exprimé dans le système digestif et le système nerveux central, la neurotensine peut induire de multiples effets et réguler la production de dopamine.

⁸ Les récepteurs de la dopamine sont couplés à des protéines G et sont sous-divisés en 5 classes : la famille D1 incluant D1 et D5, et la famille D2 incluant D2, D3 et D4.



notre étude, les souris résistantes à la punition pour obtenir la stimulation dopaminergique avaient développé, au cours de leur exposition initiale, une façon de se stimuler légèrement plus rapide et plus impulsive. Ces observations suggèrent que la transition vers l'addiction pourrait être influencée directement par le développement d'habitudes de consommation.

Plasticité neuronale associée à l'addiction

Il a été démontré que la plasticité des synapses induite par la cocaïne, en particulier au niveau du noyau accumbens (NAc), participait à l'expression d'altérations comportementales chez la souris telles que la sensibilisation locomotrice⁹, les phénomènes de désirs irrésistibles de consommer ou encore de rechute associée au contexte après une période d'abstinence forcée [9, 10]. Comme pour la cocaïne, l'auto-stimulation des neurones à DA provoque une potentialisation des synapses excitatrices des neurones épineux du NAc, exprimant le récepteur de la dopamine de type D1. Ceci constitue une preuve cellulaire que l'excès de dopamine est suffisant pour induire la plasticité synaptique associée à la recherche compulsive de drogue. Il a ainsi été proposé que la plasticité synaptique observée dans le NAc, induite par les drogues ou par la stimulation optogénétique des neurones à DA, participe au détournement du fonctionnement physiologique du système de récompense pour conduire à l'addiction. Certaines formes de plasticité synaptique, comme une altération de la capacité d'induction de dépression synaptique¹⁰, ont été observées dans le NAc de souris classifiées comme addict [11]. Cependant, dans une vaste majorité des études, des altérations

synaptiques dans le NAc sont enregistrées dans toutes les souris exposées à la cocaïne, y compris lors d'administrations aiguës faites par l'expérimentateur [12]. Il n'est pas clairement établi que le substrat cellulaire de la transition vers les stades avancés de l'addiction réside dans le NAc.

Consommation compulsive : rôle du cortex orbitofrontal

De nouvelles pistes pour identifier le substrat cellulaire et les circuits impliqués dans la transition vers l'addiction ont été dévoilées en utilisant le modèle murin précédemment décrit (c'est-à-dire le modèle d'auto-stimulation optogénétique des neurones à DA jusqu'à l'observation de la persévération ou de la renonciation à s'auto-stimuler en présence d'un stimulus aversif). En effet, des différences d'activité neuronale ont été détectées entre les souris résistantes et les souris sensibles à la punition. Des mesures électrophysiologiques et des marquages immunohistochimiques réalisés dans une quinzaine de structures cérébrales d'intérêt, ont indiqué une corrélation entre l'activité neuronale du cortex orbitofrontal (OFC) et le comportement compulsif. Des contrôles appropriés ont prouvé que ces changements n'étaient pas directement liés à la punition mais plutôt au choix réalisé par l'individu. Confirmant ces observations, l'inhibition optogénétique de l'OFC lors des sessions d'auto-stimulation avec punition réduit significativement la proportion d'individus compulsifs par rapport à des sessions sans inhibition de l'OFC¹¹ (Figure 2). Ces résultats confirment que l'activité neuronale dans l'OFC contribue à la transition vers une consommation compulsive en dépit des conséquences négatives, donc dans le développement de l'addiction [13, 14]. Toutefois, de futures recherches devront déterminer si ces

différences individuelles d'activité neuronale corticale sont innées ou acquises, et le cas échéant, comment les drogues induisent cette forme de plasticité uniquement chez certains consommateurs.

Conclusions et perspectives

En démontrant que la dopamine est suffisante pour induire les effets cellulaires et comportementaux caractéristiques de l'addiction chez la souris, un modèle d'étude simplifié a été proposé. Il a permis d'identifier le rôle de l'OFC dans la transition vers l'addiction. Cependant les mécanismes moléculaires et cellulaires d'induction et d'expression du changement d'activité neuronale dans l'OFC restent à découvrir. Cette ligne de recherche est cruciale dans l'optique de proposer des cibles thérapeutiques de façon rationnelle. ♦

Mesolimbic dopamine neuron stimulation is sufficient for the progression to addiction

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Thomsen M, Han DD, Gu HH, Caine SB. Lack of cocaine self-administration in mice expressing a cocaine-insensitive dopamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 2009 ; 331 : 204-11.
2. Deroche-Gamonet V. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* 2004 ; 305 : 1014-7.
3. Levrain O, Peles E, Randesi M, et al. Synaptic plasticity and signal transduction gene polymorphisms and vulnerability to drug addictions in populations of European or African ancestry. *CNS Neurosci Ther* 2015 ; 21 : 898-904.
4. Ramoz N, Gorwood P. Les addictions sous l'angle de la génétique. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 432-8.
5. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage* 2008 ; 42 : 1537-43.
6. Economidou D, Pelloux Y, Robbins TW, et al. High impulsivity predicts relapse to cocaine-seeking after punishment-induced abstinence. *BPS* 2009 ; 65 : 851-6.
7. Belin D, Belin-Rauscent A, Everitt BJ, Dalley JW. In search of predictive endophenotypes in addiction: insights from preclinical research. *Genes Brain Behav* 2016 ; 15 : 74-88.
8. Swendsen J, Le Moal M. Individual vulnerability to addiction. *Ann NY Acad Sci* 2011 ; 1216 : 73-85.
9. Pascoli V, Turiault M, Lüscher C. Reversal of cocaine-evoked synaptic potentiation resets drug-induced adaptive behaviour. *Nature* 2011 ; 481 : 71-5.

⁹ Augmentation progressive de la réponse locomotrice lors d'administrations répétées d'une même dose de psychostimulant.

¹⁰ Diminution de l'amplitude du signal transmis entre deux neurones.

¹¹ Cette étude a été réalisée chez des souris exprimant le récepteur modifié DREADD (*designer receptors exclusively activated by designer drugs*) sensible au ligand CNO (*clozapine-nitric oxide*).

RÉFÉRENCES

- Pascoli V, Terrier J, Espallergues J, et al. Contrasting forms of cocaine-evoked plasticity control components of relapse. *Nature* 2014 ; 509 : 459-64.
- Kasanez 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.
- 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.
- Pascoli V, Terrier J, Hiver A, Lüscher C. Sufficiency of mesolimbic dopamine neuron stimulation for the progression to addiction. *Neuron* 2015 ; 88 : 1054-66.
- Lucantonio F, Stalnaker TA, Shaham Y, et al. The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction. *Nat Neurosci* 2012 ; 15 : 358-66.
- 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