

CORONAVIRUS ET SANTÉ PUBLIQUE

« de l'ombre à la lumière »

Pierre Talbot

Chaire de recherche du Canada en neuroimmunovirologie
Professeur et Directeur
INRS - Institut Armand - Frappier
Institut national de la recherche scientifique
Université du Québec
Laval, Québec

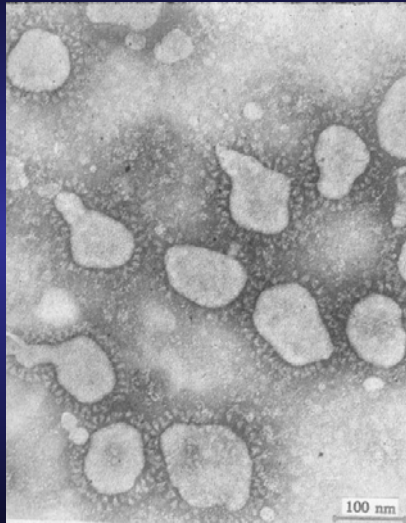
**Interactions entre les coronavirus et les
systèmes immunitaire et nerveux**

**Travaux de recherche au Québec
1984-2003**

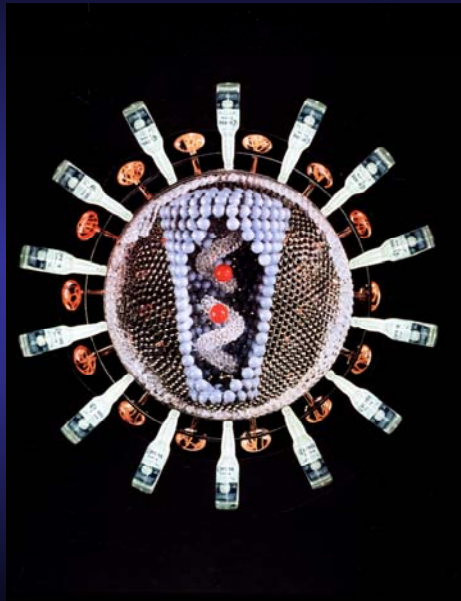
**« Toutefois l'importance médicale soupçonnée de
cette famille de virus demande des études
moléculaires qui ont été jusqu'à maintenant
retardées par le peu d'information disponible sur
la structure, répllication et pathogenèse de cette
famille de virus, de même que l'absence de
techniques et réactifs diagnostiques appropriés »**

**Tiré d'une demande de renouvellement de subvention
CRM, 1989**

Coronavirus humain

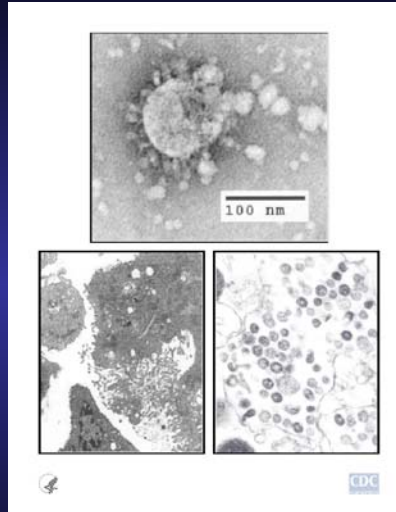


Vision d'artiste des coronavirus



CORONAVIRUS et SRAS

CDC
Avril 2003



Infections coronavirales

Respiratoires

Humain

Souris

Chat

Porc

Volaille

Entériques

Humain ?

Souris

Chat

Porc

Volaille

Boeuf

Chiens

Lapins

Neurologiques

Humain ?

Souris

Chat

Porc

Coronavirus humains

Maladies reconnues:

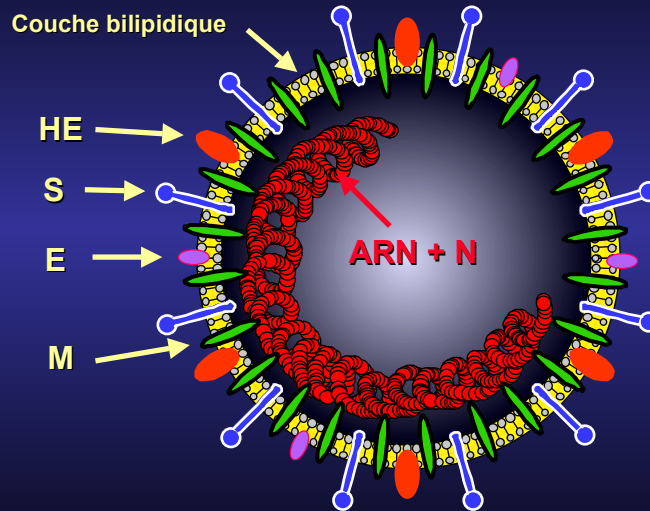
- Infection des voies respiratoires supérieures:
 - 10-35% rhumes (souches OC43 et 229E)

Coronavirus humains

Maladies possibles:

- Infections des voies respiratoires inférieures:
 - Pneumonies, myocardites, méningites (Riski & Hovi, 1980)
 - Détresse respiratoire du nouveau-né; infections nosocomiales; survie sur surfaces (Sizun et al., 1995 et autres)
 - Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS, 2003)
- Infections gastro-intestinales:
 - Diarrhées graves (Resta et al., 1985)
- Maladies neurologiques:
 - Sclérose en plaques (SEP)
 - Autres

Coronavirus



Coronavirus : un modèle animal de la SEP

Coronavirus (MHV)

Sclérose en plaques

Induction virale

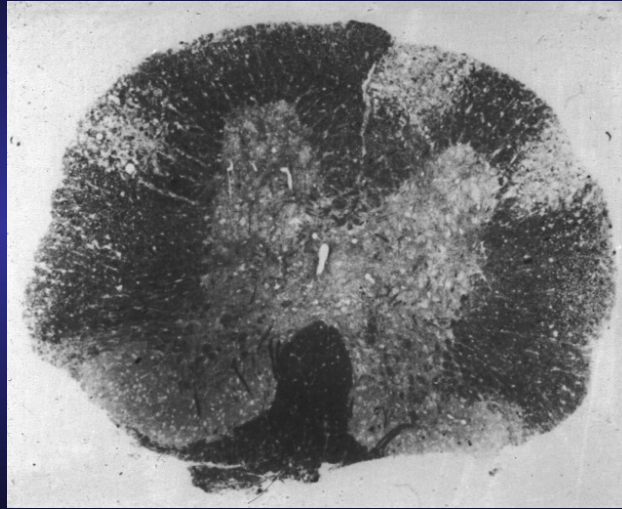
Agent(s) infectieux suspectés

Susceptibilité génétique

Démyélinisation inflammatoire

(Adapté de Lane et Buchmeier, Trends Microbiol., 1997)

Démyélinisation par coronavirus murin (MHV)



De M.J. Buchmeier

Vaccination et immunothérapie coronavirus murin (MHV)

- **Cartographie épitopes B et protection passive avec AcMo** (Talbot et al., 1984; Daniel et al., 1993)
- **Protection passive avec fragments AcMo** (Lamarre et Talbot, 1995)
- **Vaccination décapeptide S** (Talbot et al., 1988)
- **Vaccination protéine S purifiée** (Daniel et al., 1990)
- **Vaccination anticorps anti-idiotypes** (Lamarre et al. 1991)

MHV et système nerveux

- **Activation spécifique de lymphocytes T anti-myéline** (Gruslin et al., en préparation)
- **Activation au cerveau de gènes associés aux réponses immunitaires** (Gruslin et al., en préparation)

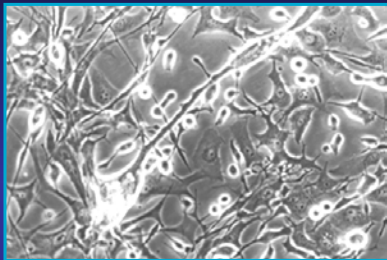
HCoV et système nerveux

- **Infection de cultures primaires d'astrocytes et microglies humains** (Bonavia et al., 1997),
et d'oligodendrocytes (Talbot et al., non publié)
- **Infection aiguë et persistante de lignées neurales humaines** (Arbour et al., 1999a, Arbour et al., 1999b),
et leur activation à produire molécules inflammatoires (Edwards et al., 2000)
- **Persistance dans cerveaux humains** (Arbour et al., 2000)
- **Encéphalite vacuolisante spongiforme, souris** (Jacomy et Talbot, 2003)
- **Activation de lymphocytes T anti-myéline chez patients SEP: mimétisme moléculaire apparent** (Talbot et al., 1996, Boucher et al., 2001, Boucher et al., en préparation)

Technologies et réactifs MHV et HCoV

- Anticorps monoclonaux
- Détection ARN, anticorps et antigènes
- Lignées et clones lymphocytes T humains
- Modèle animaux
- Culture cellulaire

Effets cytopathiques HCoV-OC43

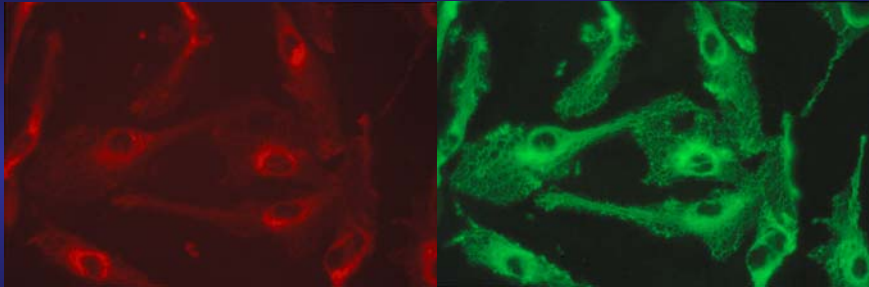


MO3.13 non-infectées



MO3.13 P5 HCoV-OC43

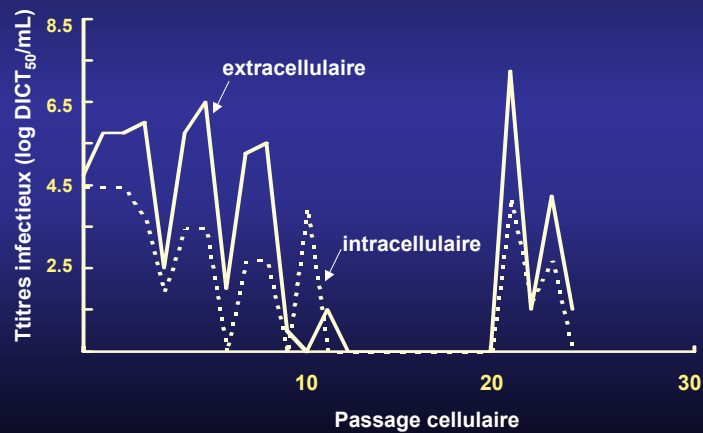
Infection microglies humains par HCoV-O43



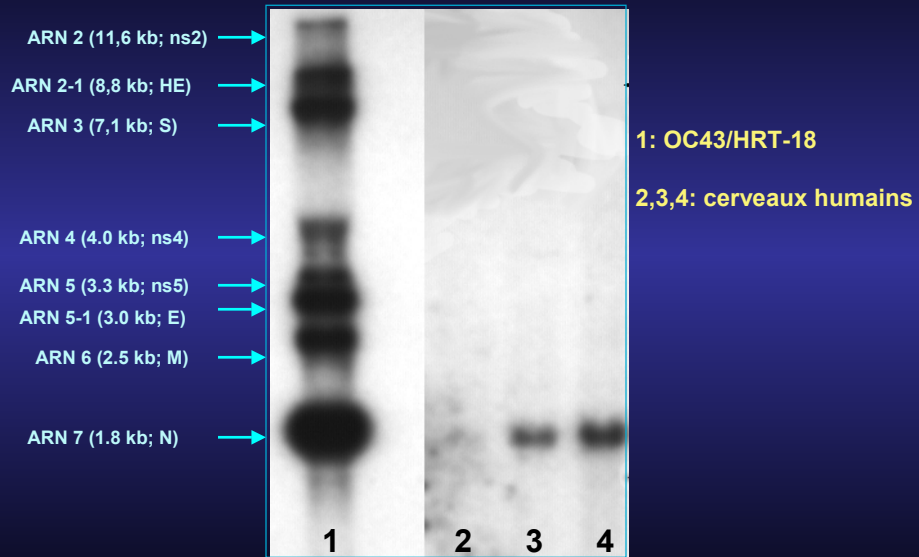
Anti-CD68

AcMo anti-OC43

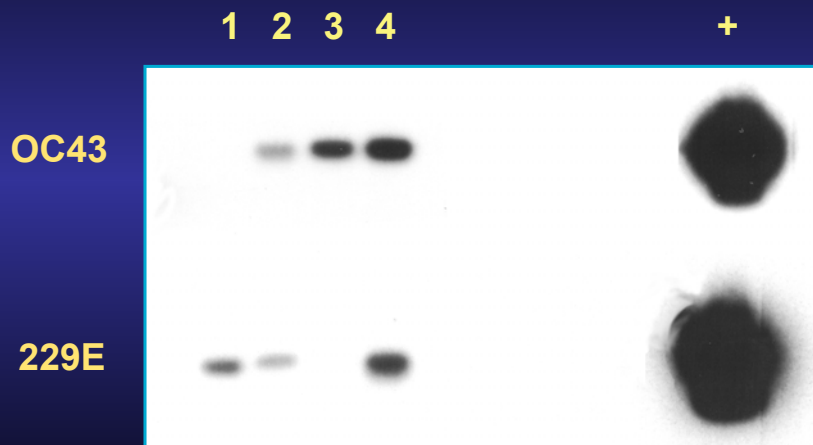
Infection persistante : U-373 MG HCoV-OC43



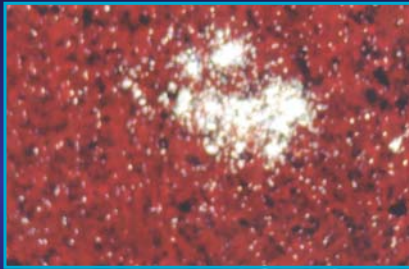
Hybridation Northern HCoV-OC43



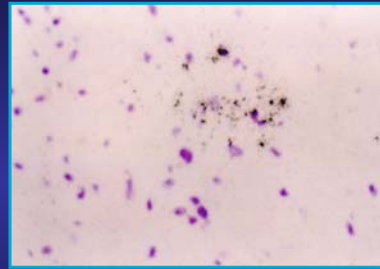
RT-PCR / Hybridation Southern (cerveaux humains)



Hybridation in situ sur tissus humains



Fond noir



Fond clair

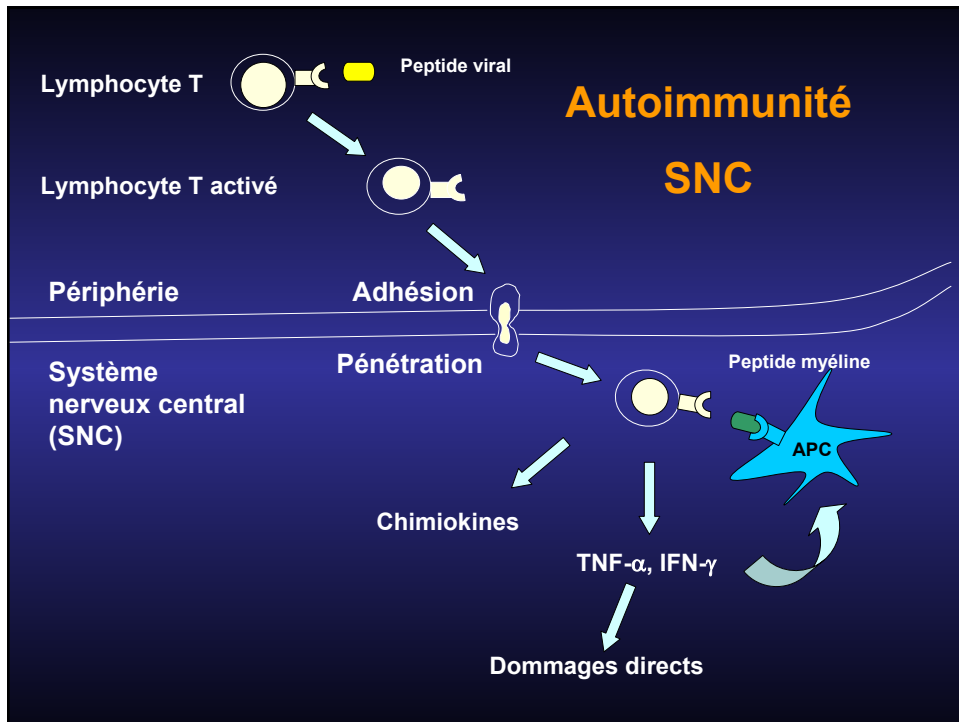
Méthodologie: ribosonde marquée ³⁵S
émulsion exposée 1-2 mois
coloration violet de crésyl

HCoV (ARN) dans cerveaux humains

Diagnostic	229E+	OC43+	HCoV-
SEP	20 / 39 51,3 %	14 / 39 * 35,9 %	16 / 39 41,0 %
AMN	9 / 26 34,6 %	2 / 26 7,7 %	17 / 26 65,4 %
Normaux	11 / 25 44,0 %	5 / 25 20,0 %	13 / 25 52,0 %
Totaux	40 / 90 44,4 %	21 / 90 23,3%	46 / 90 51,1%

* SEP vs AMN : p = 0.0169
SEP vs Normaux : p > 0.05
SEP vs tous : p = 0.0137

Arbour *et al.* (2000) J. Virol. 74: 8913-8921.



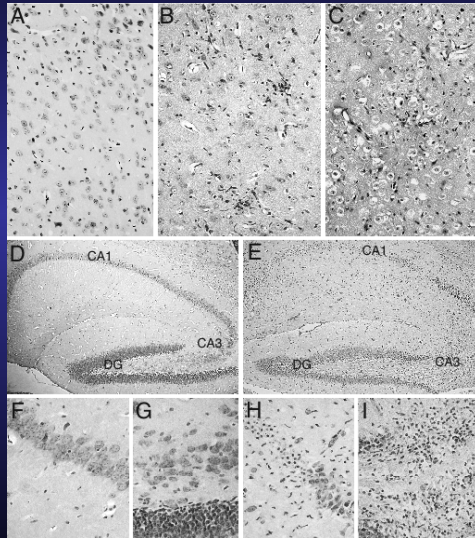
Réactions T lymphocytaires croisées Coronavirus-PBM chez patients SEP

Donneurs	n	Réactions T croisées	
		# TCL	% TCL
SEP	16	39	29 *
Témoins	14	2	1.3

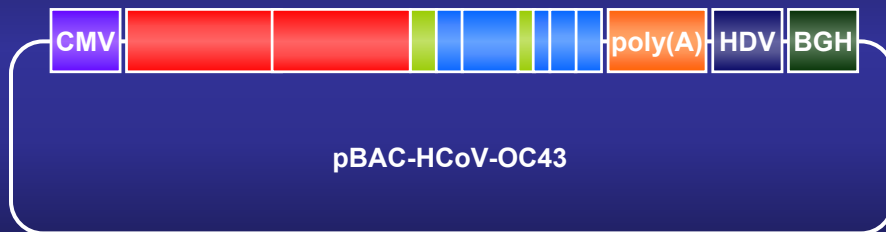
* $p < 0.0001$

(Talbot *et al.*, Ann. Neurol. 39: 233-240, 1996)

Effets cytotoxiques de HCoV-OC43 dans SNC souris

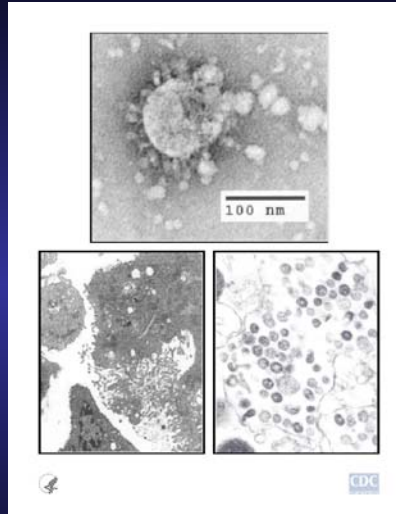


Clone infectieux de HCoV-OC43

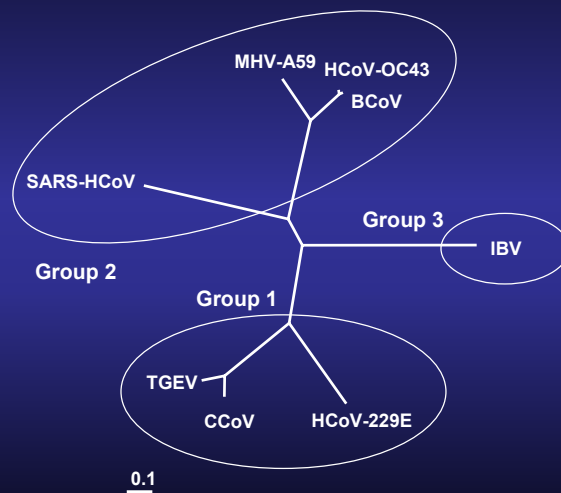


CORONAVIRUS et SRAS

CDC
Avril 2003



Arbre phylogénique



Alignment multiple 3CLpro

OC43	S	E	I	V	M	V	N	E	T	S	K	V	E	F	C	I	V	S	V	T	Y	G	N	M	T	L	N	G	L	W	L	D	D	K	V	Y	C	P	R	H	V	I	C	S	A	S	D	M	T	N	P	D	Y	T	N	L	L	C	R	V	T	S	S	D	F	T	V	L	F	D	R	-	L	S	L	T	V	M	S		
BCoV	S	E	I	V	M	V	N	E	T	S	K	V	E	F	C	I	V	S	V	T	Y	G	N	M	T	L	N	G	L	W	L	D	D	K	V	Y	C	P	R	H	V	I	C	S	A	S	D	M	T	N	P	D	Y	T	N	L	L	C	R	V	T	S	S	D	F	T	V	L	F	D	R	-	L	S	L	T	V	M	S		
MHV-A59	S	E	I	V	M	V	N	E	T	S	K	V	E	F	C	I	V	S	V	T	Y	G	N	M	T	L	N	G	L	W	L	D	D	K	V	Y	C	P	R	H	V	I	C	S	A	S	D	M	T	D	P	D	Y	P	N	L	L	C	R	V	T	S	S	D	F	C	V	M	S	G	R	-	M	S	L	T	V	M	S		
SARS Tor2	S	G	F	R	M	A	F	F	S	G	K	V	E	G	C	M	V	Q	V	T	C	G	T	T	L	N	G	L	W	L	D	D	F	V	Y	C	P	R	H	V	I	C	T	A	E	D	M	L	N	P	N	Y	E	D	L	L	I	R	K	S	N	H	S	F	L	V	Q	A	G	N	-	V	Q	R	V	I	G				
229E	A	G	L	R	K	M	A	Q	P	S	G	F	V	E	K	C	V	V	R	V	C	Y	G	N	T	V	L	N	G	L	W	L	G	D	I	V	Y	C	P	R	H	V	I	A	S	-	N	T	T	S	A	I	D	Y	D	H	E	Y	S	I	M	R	L	H	N	F	S	I	I	S	G	T	-	A	F	I	G	V	V	G	
IBV	S	E	F	K	L	V	S	P	S	S	A	V	E	K	C	I	V	S	V	S	Y	R	G	N	N	L	N	G	L	W	L	G	D	I	Y	C	P	R	H	V	L	G	K	-	-	-	F	S	G	D	Q	W	N	D	V	L	N	L	A	N	N	H	E	F	E	V	T	Q	H	G	V	T	L	N	V	V	S				
OC43	Y	Q	M	R	G	C	M	L	V	L	T	V	T	L	Q	N	S	R	T	P	K	Y	T	F	G	V	V	K	P	G	E	T	F	T	V	L	A	A	Y	N	G	K	P	Q	G	A	F	H	V	T	M	R	S	S	Y	T	I	K	G	S	F	L	C	G	S	C	G	S	V	G	Y	V	I	M	G	D	C	V	K	F	
BCoV	Y	Q	M	R	G	C	M	L	V	L	T	V	T	L	Q	N	S	R	T	P	K	Y	T	F	G	V	V	K	P	G	E	T	F	T	V	L	A	A	Y	N	G	G	K	P	Q	G	A	F	H	V	T	M	R	S	S	Y	T	I	K	G	S	F	L	C	G	S	C	G	S	V	G	Y	V	L	M	G	D	C	V	K	F
MHV-A59	Y	Q	M	R	G	C	M	L	V	L	T	V	T	L	Q	N	S	R	T	P	K	Y	T	F	G	V	V	K	P	G	E	T	F	T	V	L	A	A	Y	N	G	G	R	P	Q	G	A	F	H	V	T	L	R	S	S	H	T	I	K	G	S	F	L	C	G	S	C	G	S	V	G	Y	V	L	T	G	D	S	V	R	F
SARS Tor2	H	S	M	Q	N	C	L	R	L	K	V	D	T	S	N	P	K	T	P	K	Y	K	E	V	R	I	Q	P	G	Q	T	E	S	V	L	A	C	Y	N	G	S	P	S	G	V	Y	Q	A	C	M	R	P	N	H	T	I	K	G	S	F	L	N	G	S	C	G	S	V	G	F	N	I	D	Y	D	C	V	S	F		
229E	A	T	M	H	G	V	T	E	K	I	K	V	S	Q	T	N	M	H	E	T	P	R	H	S	F	R	L	K	S	G	E	G	E	N	L	A	C	Y	D	C	C	A	Q	G	V	F	G	V	N	M	R	T	N	H	T	I	R	G	S	F	L	N	G	A	C	G	S	P	G	Y	N	L	K	M	G	E	V	E	F		
IBV	R	R	L	K	G	A	V	E	L	L	Q	T	A	V	A	N	A	E	T	P	K	Y	K	E	I	K	A	N	C	G	D	S	E	T	I	A	C	A	N	G	E	T	V	V	G	L	Y	P	V	T	M	R	S	N	G	E	I	R	A	S	F	L	A	G	A	C	G	S	V	G	F	N	I	E	K	G	V	M	N	E	
OC43	V	M	H	Q	L	E	L	S	T	G	C	H	T	G	T	D	F	N	G	D	F	Y	G	P	Y	K	D	A	Q	V	V	Q	L	L	I	Q	D	Y	I	Q	S	V	N	F	V	A	W	L	Y	A	A	I	L	N	N	C	N	-	-	---	W	F	V	Q	S	D	K	C	S	V	E	D	F	N	V	W					
BCoV	V	M	H	Q	L	E	L	S	T	G	C	H	T	G	T	D	F	N	G	D	D	F	Y	G	P	Y	K	D	A	Q	V	V	Q	L	P	V	Q	D	Y	I	Q	S	V	N	F	V	A	W	L	Y	A	A	I	L	N	N	C	N	-	-	---	W	F	V	Q	S	D	K	C	S	V	E	D	F	N	V	W				
MHV-A59	V	M	H	Q	L	E	L	S	T	G	C	H	T	G	T	D	F	N	G	D	N	F	Y	G	P	Y	R	D	A	Q	V	V	Q	L	P	V	Q	D	Y	T	Q	T	V	N	V	V	A	W	L	Y	A	A	I	F	N	R	C	N	-	-	---	W	F	V	Q	S	D	S	C	S	L	E	E	F	N	V	W				
SARS Tor2	C	Y	M	H	M	E	L	P	T	G	V	H	A	G	T	D	L	E	G	K	F	Y	G	P	F	V	D	R	Q	T	A	C	A	A	G	T	D	T	I	T	L	N	V	L	A	W	L	Y	A	A	V	I	N	G	D	R	-	-	---	W	F	L	N	R	F	T	T	L	N	D	F	N	L	V							
229E	V	M	H	Q	L	E	L	S	T	G	S	H	V	G	S	S	F	D	G	V	M	Y	G	G	F	E	D	O	P	N	L	O	V	E	S	A	N	Q	M	L	T	V	N	V	V	A	F	L	Y	A	A	I	L	N	G	T	-	-	-	---	W	W	L	K	G	E	K	L	F	V	E	H	Y	N	E	W					
IBV	F	Y	M	H	L	E	L	P	N	A	L	H	T	G	T	D	L	M	G	E	F	Y	G	V	V	D	E	E	V	A	G	R	V	P	P	D	N	L	V	T	N	N	I	V	A	W	L	Y	A	A	I	I	S	V	K	E	S	S	F	S	L	P	K	W	L	E	S	T	T	V	S	V	D	D	Y	N	K	W			
OC43	A	L	S	N	G	F	S	Q	V	K	S	D	L	V	-	-	I	D	A	L	A	S	M	T	G	V	S	L	E	T	L	L	A	A	I	K	R	L	K	-	N	G	F	Q	G	R	Q	I	M	G	S	C	S	F	E	D	E	L	T	P	S	D	W	Y	Q	L	A	G	I	K	L	O									
BCoV	A	L	S	N	G	F	S	Q	V	K	S	D	L	V	-	-	I	D	A	L	A	A	S	M	T	G	V	S	L	E	T	L	L	A	A	I	K	R	L	K	-	N	G	F	Q	G	R	Q	I	M	G	S	C	S	F	E	D	E	L	T	P	S	D	W	Y	Q	L	A	G	I	K	L	O								
MHV-A59	A	M	T	N	G	F	S	S	I	K	A	D	L	V	-	-	L	D	A	L	A	A	S	M	T	G	V	T	V	E	Q	V	L	A	A	I	K	R	L	H	-	S	G	F	Q	G	K	O	I	L	G	S	C	V	L	E	D	E	L	T	P	S	D	W	Y	Q	L	A	G	V	K	L	O								
SARS Tor2	A	M	K	Y	N	Y	E	P	L	T	Q	D	H	V	D	I	L	L	G	P	S	A	C	T	G	I	A	V	L	D	M	C	A	A	L	K	E	L	L	Q	N	G	M	N	G	R	T	I	L	G	S	T	I	L	E	D	E	F	T	P	F	D	W	R	Q	C	S	G	V	T	F	Q									
229E	A	Q	A	N	G	F	T	A	M	N	G	E	D	A	-	-	F	S	I	L	A	A	K	T	G	V	C	V	E	R	L	L	H	A	I	Q	V	L	N	-	N	G	F	G	G	K	Q	L	L	G	Y	S	S	L	N	D	E	F	S	I	N	E	W	W	K	O	M	F	G	V	N	L	Q								
IBV	A	G	D	N	G	F	T	P	F	S	T	S	T	A	-	-	I	T	R	K	S	A	I	N	G	V	D	V	C	K	L	L	R	T	I	M	V	K	N	-	S	Q	W	G	S	D	P	H	L	G	Q	Y	N	F	E	D	E	L	T	P	E	S	W	F	N	O	I	G	G	V	R	L	O								

Soutien financier

CRSNG (1984-2005)

FRSQ (1992-1997)

CRM / IRSC (1985-2006)

CRC (2003-2010)

**Centre national de biologie expérimentale
pour le développement de vaccins et de médicaments
(CNBE)**



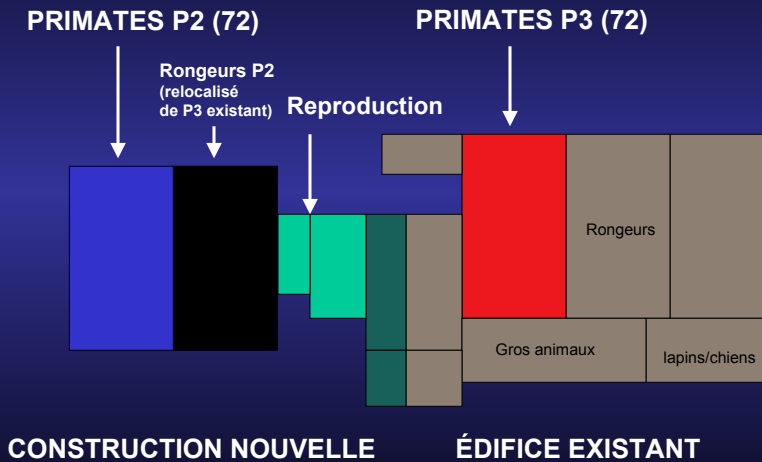
**INRS-Institut Armand-Frappier
Laval, Québec**

**Centre national de biologie expérimentale
(CNBE)**

Mission

Infrastructure nationale pour l'utilisation de primates non-humains en confinement 2 ou 3 pour le développement de vaccins et thérapies novatrices contre notamment des maladies virales (VIH, HCV), le cancer et les maladies cardiovasculaires

Centre national de biologie expérimentale (CNBE)



SRAS

Bel exemple de maladie infectieuse émergente impliquant un pathogène connu mais négligé, démontrant l'importance d'un éventail large de recherche fondamentale en maladies infectieuses

SRAS

Nos connaissances sur les coronavirus humains permettent de prédire la réapparition saisonnière et non-limitée géographiquement de cette nouvelle maladie, et donc le besoin d'outils fiables de diagnostic et le développement de mesures de prévention et de thérapie

(opportunité modèle animal primates en P3: CNBE)

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval

