

### **O4.3**

#### **Effet neuroprotecteur et antiviral de la mémantine contre un coronavirus respiratoire humain neuroinvasif et neurovirulent**

Élodie BRISON, Hélène JACOMY, Marc DESFORGES, Pierre J. TALBOT

*Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc.*

L'étiologie des maladies neurologiques est souvent multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux, notamment des infections virales. Les coronavirus humains sont des pathogènes très répandus, responsables de diverses affections des voies respiratoires. Notre laboratoire a démontré que la souche HCoV-OC43 est neurotrope, neuroinvasive et neurovirulente, et que l'apparition d'une mutation (Y241H) dans la protéine virale de surface (S) (virus nommé rOC/US241), suite à une infection persistante de cellules neurales humaines, modifie la neuropathologie chez la souris. En effet, tandis que l'infection par la souche virale de référence induit une encéphalite, les souris infectées par rOC/US241 présentent des problèmes moteurs pouvant conduire à une paralysie totale des membres postérieurs, accompagnée d'une démyélinisation. L'excitotoxicité est un processus pathologique par lequel le glutamate, neurotransmetteur excitateur principal du système nerveux central (SNC), peut induire la mort de neurones par une entrée massive d'ions calcium, principalement suite à une hyper-stimulation des récepteurs ionotropes NMDA. La mémantine, un inhibiteur spécifiques de ces récepteurs, est utilisé chez l'humain pour le traitement de maladies neurologiques comme l'Alzheimer et la sclérose en plaques. Un traitement avec une faible dose de mémantine (3 µg/g) diminue les problèmes moteurs et la paralysie des souris infectées par rOC/US241 en atténuant les dysfonctionnements neuronaux. De plus, une diminution de l'expression du transporteur glial du glutamate (GLT-1) ainsi que de la glutamine synthétase, tous deux essentiels à la régulation de l'homéostasie du glutamate dans le SNC, est aussi observée suite à l'infection, et le traitement par la mémantine rétablit leur expression à un niveau quasi physiologique. Enfin, l'utilisation de fortes doses de mémantine (5, 10 et 30 µg/g) montre un effet antiviral contre HCoV-OC43, suggérant l'utilisation de la mémantine pour le traitement de maladies neurologiques à étiologie virale chez l'humain. (Subventionné par l'IMII des IRSC, Chaire de recherche du Canada et bourse de la Société canadienne de la sclérose en plaques à E.B.).