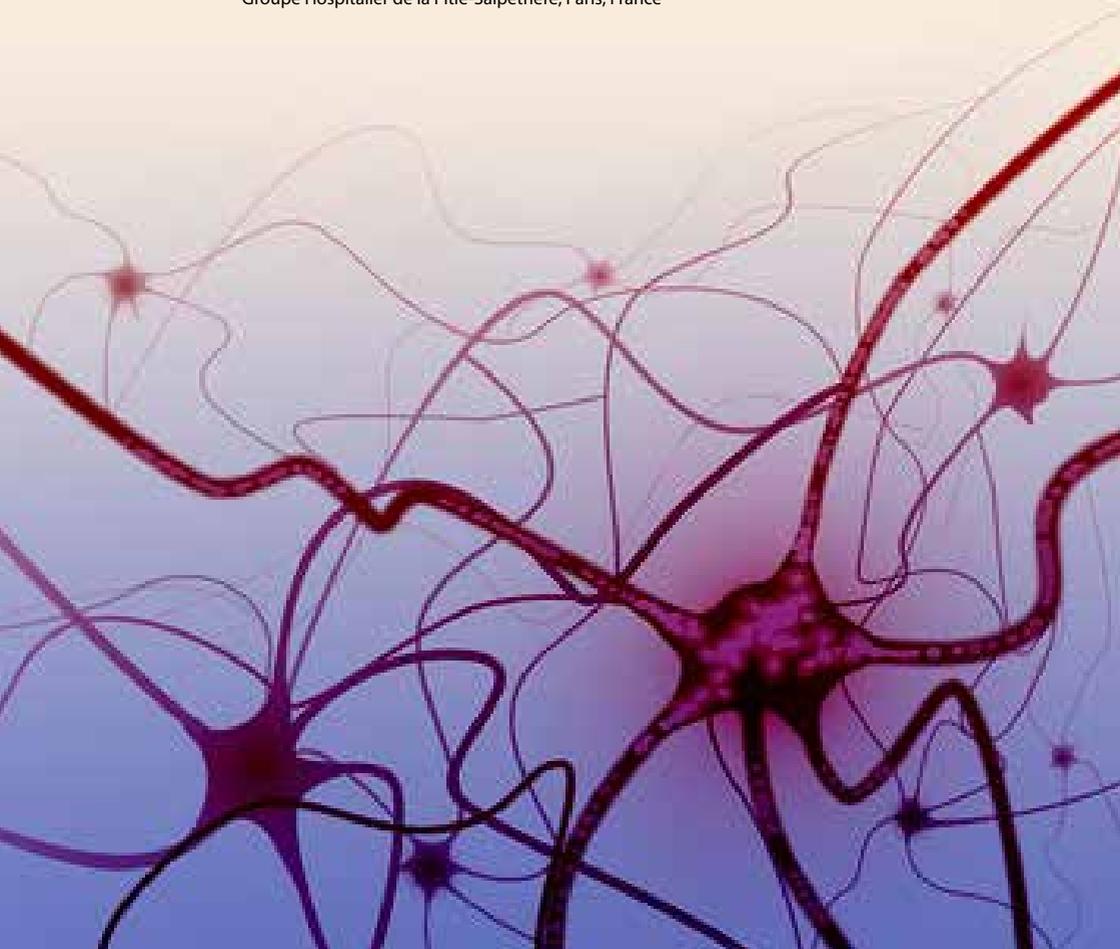


DÉMYÉLINISATION REMYÉLINISATION

de la sclérose en plaques

Dossier réalisé par le Dr Bernard Zalc
Sorbonne Université, Inserm, CNRS, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière
Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France





LA SCLÉROSE EN PLAQUES



Dr Bernard Zalc

La sclérose en plaques est une affection qui associe une composante inflammatoire, une démyélinisation, et une dégénérescence axonale. La composante inflammatoire correspond à l'invasion du système nerveux central par des lymphocytes, cellules du système immunitaire.

La démyélinisation est la dégradation de la gaine de myéline, qui est ce prolongement d'une cellule que l'on appelle l'oligodendrocyte et qui entoure et protège les axones. Quant à la dégénérescence axonale il s'agit de la destruction de l'axone, ce prolongement unique le long duquel le neurone conduit vers sa cible l'information qu'il souhaite lui transmettre. Mais avant de décrire les mécanismes mis en jeu et afin de mieux comprendre les troubles engendrés dans la sclérose en plaques il nous faut faire une digression sur les fonctions de la gaine de myéline.

1) LES FONCTIONS DE LA GAINE DE MYÉLINE

1.1) LA MYÉLINE GAINE ISOLANTE :

La première fonction identifiée (chronologiquement dans l'ordre des découvertes) est celle d'isolant électrique. Ce rôle d'isolant fut suggéré dès la seconde moitié du 19^{ème} siècle par l'historien Louis Ranvier. On ne peut mieux faire que de citer intégralement la leçon que Ranvier donna en 1871 au Collège de France : « La myéline est probablement une enveloppe isolatrice (sic). Vous savez que les fils électriques qui sont plongés dans un milieu conducteur doivent être isolés de ce milieu par une enveloppe non conductrice ; c'est sur ce principe que repose la construction des câbles sous-marins. Il serait possible - certains faits autorisent à le croire - que la transmission des impressions sensibles ou motrices eût quelque analogie avec la transmission de l'électricité, et peut-être convient-il alors que chaque tube nerveux soit isolé pour que cette transmission soit plus efficace. » Le dépôt des premiers câbles télégraphiques dans le fond des océans a marqué les esprits d'où ce rapprochement que fait Ranvier entre la protection isolante faite de latex qui entoure les câbles électriques sous-marins et la gaine de myéline. L'absence de cette gaine protectrice peut entraîner des réactions adverses. La sensation de décharge électrique violente provoquée lors de la flexion de la tête (signe de Lhermitte) en est probablement une traduction. En effet la flexion de la tête met en tension les axones transitant dans la moelle épinière, qui, s'ils sont démyélinisés vont entrer en contact, provoquant un court-circuit, cette sensation de décharge électrique le long du rachis et des membres.

1.2) LA MYÉLINE COMME ACCÉLÉRATEUR DE LA TRANSMISSION DES MESSAGES

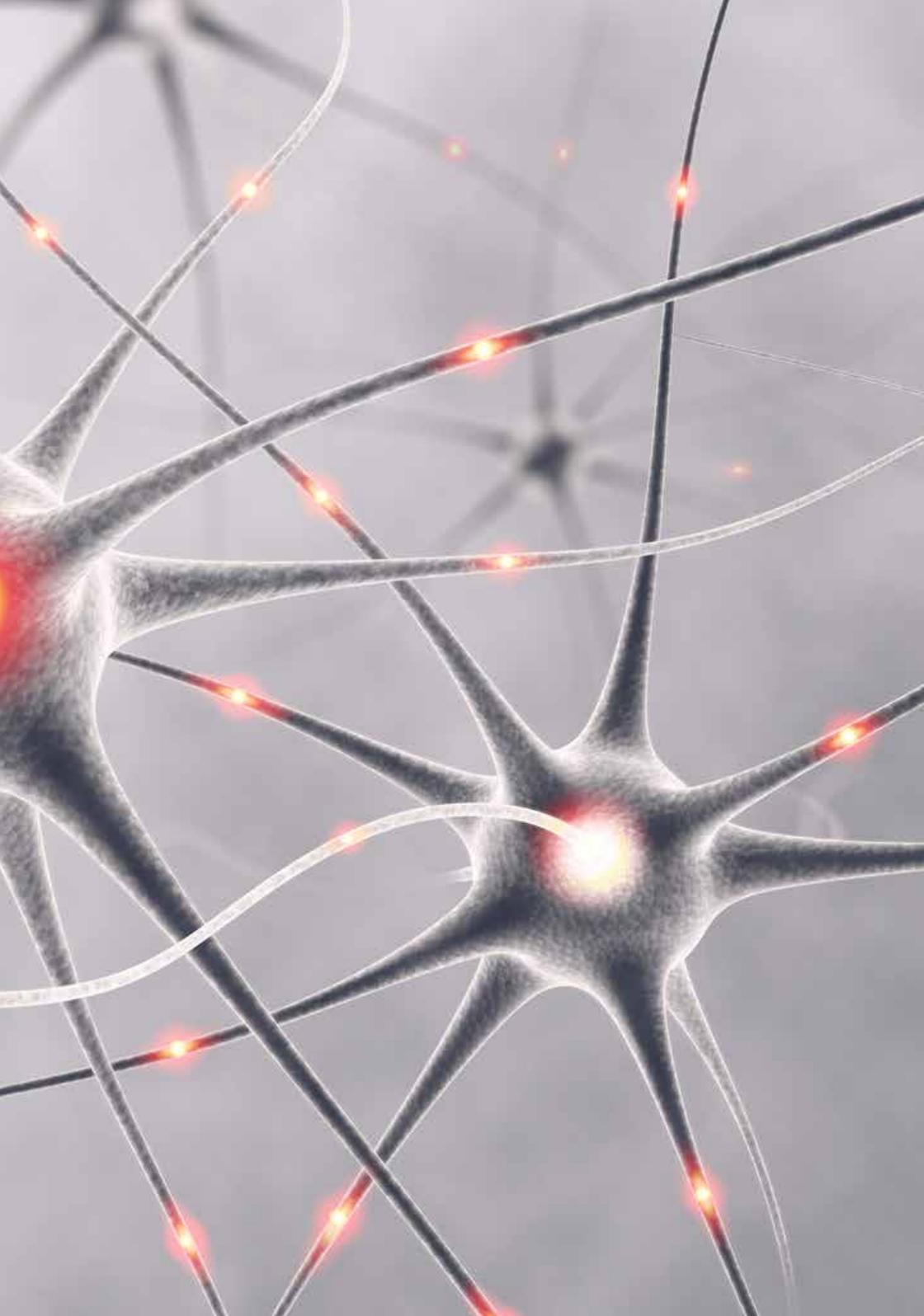
La deuxième fonction de la gaine de myéline est d'accélérer la vitesse de propagation de l'influx nerveux. Contrairement aux câbles électriques, la gaine de myéline n'est pas continue le long des axones. Elle est interrompue à intervalles réguliers par de courts segments appelés nœuds de Ranvier. Chaque segment myélinisé compris entre deux nœuds de Ranvier est appelé

un internœud (nous y reviendrons). Dans une fibre non-myélinisée, l'influx nerveux (qui est de fait un courant électrique et se mesure en millivolt) se propage régulièrement de proche en proche le long de l'axone depuis le corps cellulaire du neurone jusqu'à sa cible, c'est à dire à la terminaison de l'axone. En revanche dans une fibre myélinisée, l'influx nerveux « saute » d'un nœud de Ranvier au suivant, (par un mécanisme électrique complexe que par souci de simplification je ne souhaite pas développer ici). Comme le courant « saute » d'un nœud de Ranvier au suivant on dit que la conduction nerveuse dans un axone myélinisé est saltatoire (du latin saltare = sauter). Ce qui est remarquable c'est que la conduction saltatoire permet une accélération de la propagation de l'influx nerveux d'un facteur de cinquante à cent. Dans un axone non myélinisé, comme ceux qui chez l'homme conduisent la sensation de chaleur, la vitesse de propagation de l'influx nerveux est au maximum de 1 à 2 mètres par seconde (soit 3,5 à 7 km par heure). Par comparaison, les axones très myélinisés innervant les muscles peuvent conduire l'influx nerveux à des vitesses de 80 à 120 mètres par seconde (soit l'équivalent de 290 à 430 km par heure).

1.3) LA MYÉLINE NOURRICE DES NEURONES :

Enfin la troisième fonction de la gaine de myéline et des cellules myélinisantes est de nourrir les axones. Comme toutes les cellules de notre organisme, les neurones utilisent comme source d'énergie le glucose, mais aussi un dérivé métabolique du glucose, le lactate. Si la taille du corps cellulaire des neurones est comparable et du même ordre de grandeur que celle des autres cellules, en revanche la longueur de l'axone, qui peut être considérable, en fait une cellule unique dans son genre. Par exemple, l'axone d'un neurone de notre cortex moteur contrôlant les motoneurones de la moelle épinière a une longueur de 1 mètre, voire plus. C'est à dire entre 10 000 et 100 000 mille fois plus grand que la taille du corps cellulaire. Comment apporter glucose et lactate tout le long et jusqu'à la terminaison de ces axones ? Une découverte récente montre que ce lactate nécessaire à la survie du neurone et de son axone lui est apporté par la cellule qui le myélinise...

On comprend alors le désastre causé par la perte de la gaine de myéline. On a vu les troubles engendrés par la perte de la fonction d'isolant. Pour la conduction de l'influx nerveux, la dégradation de la gaine de myéline, provoque un bloc de



conduction, c'est à dire un arrêt du passage de l'information. Enfin la perte de la fonction nourricière peut conduire à la mort du neurone par manque de source d'énergie.

2) LES 3 COMPOSANTES DE LA SEP

2.1) LA COMPOSANTE INFLAMMATOIRE :

Le système immunitaire est le système de défense de l'organisme contre les attaques extérieures (notamment les agents infectieux), et les cellules circulantes qui assurent cette protection sont entre autres les lymphocytes et les macrophages. Normalement le système nerveux central (c'est à dire le cerveau et la moelle épinière) est tenu à l'écart de ces lymphocytes qui, présents dans le sang, circulent dans le reste du corps. Le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) est lui aussi très largement irrigué par le sang circulant, lui apportant oxygène et glucose, mais les cellules présentes dans le sang et notamment les lymphocytes ne peuvent normalement pas pénétrer dans le parenchyme cérébral. C'est la barrière sang cerveau, constituée d'une série d'apposition de membranes cellulaires qui protège ainsi le système nerveux central du système immunitaire adaptatif.

Pour faire simple, car l'immunologie est une discipline très complexe, l'immunité adaptative est assurée par les lymphocytes qui ont pour fonction de répondre à l'agression causée par des agents pathogènes ou infectieux. On l'appelle adaptatif car chaque lymphocyte reconnaît spécifiquement un agent « agresseur » (pathogène) et l'attaque dès qu'il détecte sa présence perçue comme un corps étranger. En revanche le système nerveux central possède son propre système de défense constitué par les cellules microgliales. Ces cellules microgliales font partie de l'immunité innée par comparaison à l'immunité adaptative. Actuellement nous ne savons toujours pas pour quelle raison dans la sclérose en plaques des lymphocytes pénètrent dans le cerveau et viennent attaquer la gaine de myéline. Cependant, au cours des 20 dernières années nous avons enrichi considérablement l'arsenal thérapeutique permettant de lutter contre cette phase initiale de la maladie, c'est à dire bloquer l'invasion de notre système nerveux central par des lymphocytes, qui vont venir attaquer

la gaine de myéline. Ces différentes molécules qui interfèrent avec le système immunitaire et diminuent considérablement la composante inflammatoire de la SEP, permettent une diminution conséquente du nombre de poussées chez les patients. C'est de fait un progrès incontestable dans la prise en charge des malades. Cependant, bloquer ou diminuer la composante inflammatoire ne répare pas les lésions de démyélinisation.

2.2) LA DÉMYÉLINISATION :

Le scénario le plus universellement admis est que pour une raison toujours largement inconnue, des lymphocytes pénètrent dans le système nerveux central et attaquent la gaine de myéline et les oligodendrocytes, les cellules qui synthétisent cette gaine de myéline. Comment se fait-il que ces cellules lymphocytaires, qui normalement sont tenues à l'écart du système nerveux, reconnaissent la myéline et l'attaquent est à ce jour encore un mystère. De même, on ne sait pas très bien expliquer que ces attaques soient focalisées et non pas généralisées à toutes les structures myélinisées. On ne comprend pas plus que ces attaques du système immunitaire peuvent se répéter dans le temps à une fréquence variable et imprédictible d'un patient à un autre et chez le même patient. Il est en revanche probable que cette attaque initiale est très impactante car elle a pour conséquence de libérer les débris myéliniques. Comme la myéline du système nerveux central est d'habitude tenue à l'écart du système immunitaire, ces constituants de la myéline sont reconnus comme étrangers et de ce fait leur circulation ne fait qu'amplifier la réponse « anti-myéline » du système immunitaire.



2.3) LA DÉGÉNÉRESCENCE AXONALE :

C'est la troisième composante de la sclérose en plaques, dont les conséquences sont l'apparition d'un handicap difficilement récupérable. En effet l'axone peut mourir « affamé » par manque d'apport de sa source de lactate du fait de la perte de la gaine de myéline. Mais l'axone dénudé est aussi fragilisé et vulnérable vis-à-vis des cellules du système immunitaire. On comprend alors pourquoi il est crucial de réparer cette gaine de myéline, car c'est le moyen le plus sûr de protéger l'axone et le neurone.

3) LA REMYÉLINISATION

3.1) LA REMYÉLINISATION ENDOGÈNE :

Notre organisme sait se défendre, ou pour le moins, il sait en cas d'agression mettre en route ses propres processus de réparation. C'est le cas pour les démyélinisations. Sur des coupes histologiques, différents colorants permettent d'identifier les faisceaux de fibres myélinisées. Les plus couramment utilisés sont le Luxol fast blue et le Noir soudan, donnant une coloration des gaines de myéline, respectivement, en bleu intense ou noir profond. Or sur des cerveaux d'autopsie de patients décédés d'une SEP on observe au sein des faisceaux myélinisés, donc fortement colorés, soit des zones blanches, ne prenant pas le colorant, soit des zones prenant faiblement le colorant, apparaissant bleu clair (si Luxol fast blue) soit grisâtre (si Noir soudan). Les zones blanches correspondent à des territoires démyélinisés, ce sont les « plaques » disséminées dans le cerveau et la moelle épinière.

En revanche les plaques prenant faiblement le colorant correspondent à des plaques remyélinisées ou en cours de remyélinisation. C'est ce que les anglo-saxons appellent « shadow plaques » car elles ont un aspect ombré. L'observation en microscopie électronique a permis de montrer que dans ces shadow plaques les internœuds (c'est-à-dire la portion de l'axone recouverte de myéline comprise entre deux nœuds de Ranvier) sont plus courts et que la gaine de myéline est moins épaisse, c'est-à-dire que le nombre de tours de spires de myéline autour des axones est moins grand que dans les zones normalement

myélinisées. Moins de myéline donc moins de prise de colorant d'où l'aspect ombré de ces zones remyélinisées, en comparaison avec les zones normalement myélinisées c'est-à-dire avec une myéline d'épaisseur normale.

3.2) QUELLES SONT LES CELLULES QUI ASSURENT LA REMYÉLINISATION ?

Il y a une vingtaine d'années seulement certains chercheurs ont décrit l'existence, dans le cerveau adulte, de cellules précurseurs des oligodendrocytes. Ces cellules sont en fait extrêmement nombreuses puisqu'elles constituent 5 à 8 % de toutes les cellules du cerveau. Autant dire qu'il y en a plusieurs centaines de millions. Dans les conditions physiologiques, la fonction de ces cellules précurseurs des oligodendrocytes est encore mystérieuse. Cependant, en cas de démyélinisation, ces précurseurs d'oligodendrocytes ont la capacité de migrer vers les plaques démyélinisées, puis de se différencier en oligodendrocytes matures et finalement remyéliniser les axones dénudés. Il existe une autre source de cellules remyélinisantes. Elles sont localisées en bordure des ventricules cérébraux. Il s'agit en fait de cellules souches neurales adultes, localisées dans la paroi des ventricules latéraux et qui se différencient en progéniteurs d'oligodendrocytes puis en oligodendrocytes matures et migrent vers les lésions démyélinisées proches des ventricules.

Il est intéressant de noter que dans des modèles animaux comme chez l'homme, ces cellules progénitrices issues des cellules souches ventriculaires assurent une remyélinisation normale, c'est-à-dire une myéline d'épaisseur normale, dont il a été montré récemment qu'elle est fonctionnellement plus efficace que celle assurée par les précurseurs d'oligodendrocytes adultes.

3.3) LA REMYÉLINISATION PRÉVIENT LA NEURODÉGÉNÉRESCENCE :

Quel est l'intérêt de remyéliniser ? Est-ce un mécanisme de réparation efficace ? La réponse est oui sans aucun doute et ceci a été démontré. Expérimentalement dans des modèles animaux, il a été démontré qu'en favorisant la remyélinisation on protège le cerveau de la dégénérescence axonale.

Ce qui est vrai dans les modèles expérimentaux a également été vérifié chez l'homme, d'une part sur des pièces d'autopsie, et d'autre part par des techniques d'imagerie combinant tomographie par émission de positons (TEP) et résonance magnétique (IRM). Dans les lésions démyélinisées inactives, la

proportion d'axones lésés est très significativement plus élevée que dans les lésions remyélinisées (shadow plaques). Les progrès récents de l'imagerie par TEP ont permis d'identifier des patients ayant une bonne capacité de remyélinisation par rapport à d'autres patients dont le potentiel de remyélinisation est faible. Or, chez les bons «remyélinisateurs» l'atrophie cérébrale est significativement réduite, ce qui démontre que la remyélinisation protège les neurones de la dégénérescence.

3.4) PEUT-ON FAVORISER LA REMYELINISATION ?

C'est le défi actuel des chercheurs. En effet, dans la majorité des cas, la remyélinisation endogène spontanée, même si elle peut être extensive, est souvent insuffisante. Surtout cette capacité à réparer les lésions semble diminuer avec l'âge. Probablement par épuisement des sources de cellules remyélinisantes. Alors, comment y remédier ? Il y a là 2 stratégies de recherche : soit un apport exogène de cellules myélinisantes, soit par stimulation de la réparation endogène.

3.4.1) L'apport exogène de cellules myélinisantes :

Cette stratégie de greffe se développe mais deux problèmes majeurs se posent : la source de cellules à transplanter et le site de transplantation. Pour favoriser la migration des cellules transplantées vers les zones démyélinisées, la transplantation par voie intrathécale est proposée. Il s'agit de placer les cellules dans l'espace sous-arachnoïdien des méninges. Quant à la source de cellules, bien des candidats ont été proposés et actuellement les efforts se portent soit sur les cellules souches neurales issues de fœtus soit sur les cellules souches pluripotentes induites (iPS). Ces dernières présentent l'avantage que le donneur est le patient lui-même, évitant tout problème de rejet. Un essai de phase I conduit par le Pr Gianvito Martino à l'hôpital San Raffaele à

DÉFINITION DE IPS

«INDUCED PLURIPOTENT STEM CELL» : C'est une technologie mise au point par le chercheur Japonais Shinya Yamanaka (prix Nobel 2012) qui permet à partir d'une biopsie de peau de reprogrammer des cellules de peau (fibroblastes) en cellules comparables aux cellules souches embryonnaires pluripotentes. Une fois reprogrammées ces cellules peuvent donner naissance potentiellement à toutes les cellules spécialisées de l'organisme et notamment en oligodendrocytes.



Milan (Italie), vient de débiter et utilise des cellules souches neurales fœtales transplantées par voie intrathécale.

3.4.2) Stimuler la réparation endogène :

Nous l'avons vu, il existe des mécanismes d'autoréparation des lésions de démyélinisation, ou réparation endogène. Certains patients ne font que quelques poussées, puis n'ont plus aucune manifestation de la maladie pendant des dizaines d'années. Chez ces patients, il est envisageable que les lésions aient été complètement réparées et qu'ils peuvent être considérés comme « guéris » de la maladie. Malheureusement ce mécanisme de réparation spontanée est le plus souvent insuffisant. Est-il possible de le stimuler, voire de le réactiver ? Quelles méthodes de criblage de ces médicaments ? Existe-t-il d'autres méthodes que médicamenteuses ? Comment évaluer l'efficacité de ces méthodes ?

3.4.3) Les méthodes de criblage de molécules favorisant la remyélinisation

Différentes stratégies ont été mises au point qui ont toutes leurs avantages et quelques faiblesses. La plupart de ces méthodes reposent sur le postulat que les mécanismes de la remyélinisation récapitulent ceux de la myélinisation, c'est à dire les mécanismes mis en jeu au cours du développement lors de la mise en place initiale de la gaine de myéline. Le postulat est raisonnable même s'il est possible qu'il soit parfois mis en défaut et que la remyélinisation utilise des voies un peu différentes. Mais si l'on se fixe comme but de cribler plusieurs milliers de molécules, c'est une hypothèse de travail qui permet d'identifier quelques molécules ou quelques familles de molécules dont il faudra dans un deuxième temps évaluer l'efficacité dans un contexte de remyélinisation. Les méthodes de criblage dites « à haut débit » sont des méthodes qui permettent de cribler en relativement peu de temps plusieurs centaines ou milliers de molécules. Celles-ci reposent sur des méthodes dites *in vitro*, c'est à dire des méthodes de culture cellulaire utilisant des cellules d'origine animale (rat ou souris) le plus souvent, car les plus accessibles. Il faut cependant noter qu'il est aussi possible d'utiliser des cellules d'origine humaine et les progrès aidant la technologie dite des iPS (induced Pluripotent Stem cell) permet d'envisager l'utilisation pour chaque patient de ses propres cellules. Il est peu probable que ce type d'approche d'une médecine personnalisée serve à cribler à large échelle des molécules

favorisant efficacement la remyélinisation. En revanche, il n'est pas interdit de penser que l'approche des iPS du patient permettrait de tester si telle ou telle molécule sera efficace ou non pour ce patient. L'étape cellulaire franchie, c'est à dire ayant permis d'identifier quelques molécules qui semblent d'intérêt thérapeutique, car répondant aux critères que l'on s'est fixé, il faut les tester dans des modèles animaux de démyélinisation afin d'évaluer leur potentiel à réparer, chez l'animal, des lésions de démyélinisation sans pour autant être toxiques aux doses thérapeutiques. Les quelques molécules ayant franchi avec succès ces différentes étapes pourront alors être testées chez l'homme dans des essais cliniques successifs dits de phase I (toxicité) puis de phase II (essai de différentes doses) et enfin de phase III (efficacité thérapeutique) dont les résultats conditionnent la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La première étude visant à remyéliniser les lésions de sclérose en plaques reposait sur l'utilisation de l'anticorps anti-Lingo. Le rationnel de cette étude reposait sur l'observation que la molécule « Lingo-1 » bloque la maturation des oligodendrocytes, d'où l'idée qu'un anticorps anti-Lingo favoriserait la remyélinisation, ce qui a été vérifié sur des modèles animaux.

- Un premier essai clinique réalisé sur 80 patients ciblés pour une atteinte du nerf optique (essai « Renew ») ayant donné des résultats encourageants, un essai de plus grande ampleur incluant 400 patients atteints de SEP



rémittente suivis sur 18 mois (essai « Synergy ») a produit des résultats décevants.

- Un autre essai a été récemment complété par l'équipe de A. Green et J. Chan (San Francisco) : l'essai « Rebuilt » utilisant la Clemastine (dont l'effet remyélinisant dans des modèles expérimentaux est encourageant) chez des patients ayant présenté une névrite optique. Les résultats de cette étude (de petite taille) sont positifs et vont conduire à une seconde étude de plus grande ampleur.
- L'autre essai thérapeutique, en cours, utilise un dérivé de l'acide rétinoïque (Bexaroten) (A. Coles, Cambridge UK). D'autres molécules ont montré un effet significatif sur la myélinisation dans des modèles animaux de démyélinisation, molécules pour lesquelles la possibilité d'essais cliniques chez l'homme est à l'étude.

Donc armons-nous de patience.

3.4.4) Approches non-médicamenteuses :

Il y a maintenant plus de 20 ans nous avons montré avec Catherine Lubetzki le rôle crucial de l'activité électrique dans l'induction du processus de myélinisation. Après une longue période de silence, plusieurs équipes ont reproduit ces résultats dans des modèles très différents mais confirmant cette découverte. Fort de ce soutien international un essai thérapeutique reposant sur la stimulation de l'activité électrique dans des cas de la névrite optique (démyélinisation du nerf optique) devrait voir le jour dès l'année 2018, avec le soutien de la Fondation ARSEP.

3.5) COMMENT MESURER L'EFFICACITÉ DE CES APPROCHES ?

Il est clair que la méthode de choix est l'amélioration clinique du patient. Cependant dans une maladie comme la SEP, évoluant par poussées et rémissions, les critères cliniques nécessitent de long mois pour être convaincants, (au minimum 2 ans). Il est donc important de développer des outils qui pourraient mettre en évidence une remyélinisation en quelques mois afin de réduire la durée (et le coût) de ces essais. En outre, les essais actuels reposent sur l'évolution des images obtenues en imagerie par résonance magnétique (IRM). Cependant l'IRM ne permet pas une mesure directe de l'état de la myéline. Un progrès

significatif a été apporté par le développement d'une technique d'imagerie moléculaire reposant sur la fixation, sélectivement sur la myéline, de molécules radioactives émettrices de positrons.

Une étude récente conduite par Bruno Stankoff (avec le soutien de la fondation ARSEP) a permis de montrer qu'il est possible chez des patients SEP d'identifier sur une période de 4 mois les changements de l'état de myélinisation, certaines lésions remyélinisant mieux et d'autres au contraire montrant une aggravation de la démyélinisation. Cette mesure directe et quantitative de la myéline n'est possible à l'heure actuelle que dans quelques centres mais devrait connaître un réel développement pour le suivi des essais thérapeutiques.

Au total, après le bond thérapeutique de ces 20 dernières années obtenu par l'introduction des modulateurs de la réponse immunitaire, les efforts se focalisent maintenant sur la réparation des lésions de démyélinisation.

Plusieurs voies d'approche sont actuellement en cours de développement, dont on peut espérer qu'elles aboutiront à des traitements novateurs.

