

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16 septembre 2021

Par Mr DURAND Gatien

Les microglies dans la sclérose en plaques : cibles de thérapies émergentes.

Membres du jury :

Président : BERTIN Benjamin, MCU, HDR, PhD

Directeur, conseiller de thèse : MARS Lennart, PhD, HDR, Chef d'équipe

Assesseur(s) : BELARBI Karim-Ali, PU, PhD, HDR Pharmacien
PUCALOWSKI Christine, Pharmacienne Biologiste



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK

Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Aux membres de mon jury

A **Monsieur le Docteur Benjamin Bertin**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

A **Monsieur le Docteur Karim-Ali Belarbi**, je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence dans mon jury de thèse pour évaluer mon travail et de l'intérêt que vous portez à ce dernier.

A **Monsieur le Docteur Lennart Mars**, un grand merci pour votre confiance et votre encadrement tout au long de la rédaction de cette thèse. Je vous remercie également pour votre soutien pour la constitution des dossiers des diverses bourses demandées pour la réalisation du Master 2 l'année prochaine. Cette thèse n'est que le début, mais j'ai déjà beaucoup apprécié travailler avec vous.

A **Madame le Docteur Christine Pucalowski**, je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse, et pour l'intérêt porté à la réalisation de ce travail. Je vous remercie aussi pour ce super semestre à Lens l'été dernier, avec toute l'équipe du laboratoire et pour tout ce que vous m'avez appris. Ce stage restera l'un des meilleurs de mon internat.

Je tiens également à remercier

L'ensemble des équipes techniques de tous les labos dans lesquels je suis passé, merci à vous tous pour m'avoir fait partager toute votre expérience au cours des différentes formations.

Toute l'équipe de la pharmacie Tranchant pour ces 4 années passées à vos côtés très formatrices dont je garde un excellent souvenir avec vous : Gaëtan, Julie, Emilie, Caro, Louis K, Louis P, Aldin, Hacer, Annaëlle, Carole, Marie, Aurélie, Mr Dunoyer, Mme Tranchant. Mention spéciale pour Béa, le top du top des pharmaciennes d'officine.

A toute la team Zibelle, pour ces heures d'entraînements passées au stade et tous ces super moments passés ensemble avec vous : Mehdi K, Paul, Robin, Mehdi F, Momo, Alexy, Babyro, Sajid, tous les anciens du club, les coach Micka et Marcel.

Toute la team du CAQC76, pour ces belles années également avec vous : Alex, TomTom, Matthieu, Thomas, Tintin et les et coach Pascal.

Mes amis de toujours, merci pour toutes ces années et pour les prochaines à venir avec un agrandissement des troupes Michou, Antoine, Paul, Romain, Clément, Maxou, Fiona, Guigui, Garreau et Allan.

L'équipe de l'Internium 2021/2022, Louis, Emilie, Elisabeth, Nathan, Lauride et Pauline on va réussir à l'organiser cette année.

La promo des amigos : Ambroisito, Axelito, Quentin, Clarita, Micka, Alice, Thibault, Gigish, Anna. Mention spéciale pour Kitty, Benkhe et mon petit Maël, j'ai au moins appris une chose en Bactério, c'est que je pouvais compter sur vous. A la Benkhe, avec qui on a partagé toute notre phase socle, finie en beauté à Lens.

Mes co-internes d'immuno, Doriane, François, Maël, Ben, Marion sans qui ces semestres d'immuno n'auraient pas été les mêmes.

Mes autres co-internes et nouveaux chefs, Claire T, Ben L, Geoffrey, Alex, Claire, Cheffe Caro, Cheffe Lulu et les plus jeunes internes avec qui on a bien rigolé.

Mes co-internes de Cochin, Juliette, Joey, Minh-Toan et Julie pour ce super semestre inter-CHU.

Mes autres copains internes des autres villes de France et de Navarre, merci à vous pour égayer ces AG d'internes.

Je souhaite dédier ce travail

A Pauline, qui partage mon quotidien depuis quelques années, merci pour ton soutien dans les bons comme dans les mauvais moments.

A mes deux grand-mères Colette et Paulette, parties un peu trop vites pour assister à cette soutenance.

A mon grand-père Jean-Paul, pour ton soutien depuis le début et pour m'avoir donné les moyens de réaliser mes objectifs.

A ma tante Dominique, pour ton soutien et ton aide dans la correction des fautes d'orthographe du manuscrit.

A mes tantes Véronique et Valérie pour leur soutien, ainsi qu'au reste de ma famille.

Et à maman, qui m'a toujours aidé, encouragé et accompagné dans tous mes projets professionnels et personnels.

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX	17
TABLEAU DES ABREVIATIONS.....	18
PARTIE 1 : GENERALITES SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	21
I) HISTORIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	23
II) ÉPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	24
A) <i>Incidence et Prévalence</i>	24
B) <i>Facteurs de risques</i>	26
C) <i>Prédispositions génétiques</i>	28
III) CLINIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	30
A) <i>Critères de McDonald revisités de 2017</i>	30
B) <i>Principaux signes cliniques lors des poussées de Sclérose en Plaques</i>	33
C) <i>Évaluation des signes cliniques chez un patient diagnostiqué avec une SEP</i>	33
IV) LE SYSTEME IMMUNITAIRE DANS LE SNC	36
PARTIE 2 : LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES.	43
I) LA SEP REMITTENTE-RECURRENTE.....	44
A) <i>Composition de l'infiltrat inflammatoire dans les lésions</i>	44
B) <i>Immunopathologie de la SEP-RR</i>	46
C) <i>Classification des lésions de la SEP</i>	47
II) LES FORMES PROGRESSIVES DE LA SEP	49
A) <i>Composition cellulaire des formes progressives de SEP</i>	49
B) <i>Immunopathologie des formes progressives</i>	50
PARTIE 3 : MACROGLIES RESIDENTES DU SNC ET LEURS ROLES DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	57
I) LES ASTROCYTES.....	57
A) <i>Rôle physiologique des astrocytes</i>	57
B) <i>Rôle des astrocytes dans la sclérose en plaques</i>	59
II) LES OLIGODENDROCYTES	62
A) <i>La genèse de la myéline dans le système nerveux central et oligodendrogénèse</i>	62
B) <i>Rôle des oligodendrocytes dans la sclérose en plaques</i>	64
C) <i>Les étapes de la remyélinisation</i>	67
PARTIE 4 : LES MICROGLIES.....	69
I) PHYSIOLOGIE DES MICROGLIES	69
A) <i>Origine des microglies</i>	69
B) <i>Les microglies : marqueurs d'identification</i>	72
C) <i>Homéostasie des microglies</i>	74
II) MICROGLIES ET INFLAMMATION	77
A) <i>Phénotype inflammatoire des microglies</i>	77
B) <i>Les microglies associées aux maladies : DAM</i>	79
III) LES MICROGLIES DANS LA SEP.....	81
PARTIE 5 : THERAPEUTIQUES DANS LA SEP	85
I) LES TRAITEMENTS DE CRISES EN FRANCE	85
II) TRAITEMENTS MODIFIANT LA MALADIE OU DMT EN FRANCE.....	86
A) <i>Traitements de première ligne</i>	86
B) <i>Traitements de seconde ligne</i>	90

PARTIE 6 : THERAPIES EMERGENTES ET MICROGLIES	95
I) AXES DE DEVELOPPEMENT	95
II) ATTENUATION DE LA POLARISATION M1-LIKE DES MICROGLIES.....	97
III) ACCENTUATION DE LA POLARISATION M2-LIKE DES MICROGLIES.....	98
IV) CIBLER LES FORMES PROGRESSIVES.....	100
CONCLUSION.....	103
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	104

Table des illustrations et tableaux

FIGURES

FIGURE 1 REPARTITION MONDIALE DE LE PREVALENCE DE LA SEP D'APRES (11).	25
FIGURE 2: ÉCHELLE EDSS D'APRES (28).	35
FIGURE 3: SENSIBILISATION D'UN ANTIGENE DU SNC EN PERIPHERIE D'APRES (35).	38
FIGURE 4: STRUCTURE ANATOMIQUE FONCTIONNELLE DU SNC D'APRES (35).	42
FIGURE 5: ÉVOLUTION DE LA SEP-RR D'APRES (55).	47
FIGURE 6: ÉVOLUTION GLOBALE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP D'APRES (59).	49
FIGURE 7: PHYSIOPATHOLOGIE DES FORMES PROGRESSIVES DE SEP D'APRES (55).	51
FIGURE 8 : CERCLE VICIEUX NEURODEGENERATION EN LIEN AVEC LES DEFAUTS MITOCHONDRIAUX.	53
FIGURE 9: SCHEMA RESUMANT LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FORME REMITTENTE-RECURRENTE DE LA SEP.	54
FIGURE 10: SCHEMA RESUMANT LA PHYSIOPATHOLOGIE DES FORMES PROGRESSIVES DE SEP.	55
FIGURE 11: ROLE DES ASTROCYTES REACTIFS DANS LA SEP D'APRES (86).	61
FIGURE 12: L'OLIGODENDROGENESE D'APRES (97).	64
FIGURE 13: ORIGINE DES MICROGLIES ET DEVELOPPEMENT DE LA BHE SEPARANT LES MICROGLIES DES MONOCYTES/MACROPHAGES PERIPHERIQUES D'APRES (111).	69
FIGURE 14: DIFFERENCIATION EMP EN MICROGLIE.	70
FIGURE 15 : ORIGINE ET RENOUVELLEMENT DES MACROPHAGES TISSULAIRES DANS LE SNC SAIN D'APRES (115).	71
FIGURE 16: COMPARAISON DE L'ETAT DE RAMIFICATION DES MICROGLIES AVEC UN TYPE SAUVAGE THIK-1+ (GAUCHE) VERSUS TYPE THIK-1 KO (DROITE) D'APRES (126).	75
FIGURE 17: SCHEMA D'UNE MICROGLIE AU PHENOTYPE HOMEOSTATIQUE AVEC LES MARQUEURS D'IDENTIFICATION MEMBRANAIRE AINSI QUE LA SIGNATURE MOLECULAIRE LEUR ETANT PROPRE D'APRES (118).	76
FIGURE 18 : SCHEMA RESUMANT L'ACTION DES MICROGLIES SELON LEUR ETAT D'ACTIVATION.	80
FIGURE 19 : MECANISMES D'ACTION DU DMF D'APRES (150).	89
FIGURE 20 : EXPRESSION DE BTK SELON LE TYPE CELLULAIRE.	101

TABLEAUX

TABLEAU 1: TABLEAU RESUME DU « RISQUE » DE DEVELOPPER LA SEP D'APRES (20) ET (21).	27
TABLEAU 2 CRITERES DE Mc DONALD 2017	32
TABLEAU 3 FACTEURS DU CSF	40
TABLEAU 4 : CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES DE LESIONS A PARTIR DE BIOPSIES CEREBRALES POST-MORTEM CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP D'APRES (60).	48
TABLEAU 5 : GENES PROPRES AUX MICROGLIES.	72
TABLEAU 6 : MARQUEURS MEMBRANAIRES COMMUNS AUX MICROGLIES ET AUX MACROPHAGES.	73

Tableau des abréviations

Abréviation	Signification
AMP	adénosine mono-phosphate
APC	adenomatous polyposis coli
ATP	adénosine tri-phosphate
BAFF	B-cell activating factor
BCSFB	barrière entre le sang et le liquide cébrospinal
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BHE	barrière hémato-encéphalique
BTK	Burton tyrosine kinase
CIS	syndrome clinique isolé
CNTF	ciliary neurotrophic factor
CPA	cellule présentatrice d'antigène
CSF-1	Colony-stimulating factor 1
DAM	disease associated microglia
DAMP	dommage associated molecular pattern
DLCN	ganglions cervicaux profonds
DMF	di-méthyl-fumarate
DMT	disease modifying therapies
EAE	encéphalomyélite auto-immune expérimentale
EBV	Epstein Barr-virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMP	précurseur érythromyéloïde
ERK	extracellular signal-regulated kinase
GFAP	glial fibrillary acid protein
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
HLA	human leucocyte antigen
IDO	indoleamine-2,3-dioxygenase
IGF	insulin growth factor
IRM	imagerie à résonance magnétique
LCS	liquide cébro-spinal
LPS	lipopolysaccharide
MBP	myelin basic protein
MMP	métalloprotéase
NAWM	normal appearing white matter
NGF	nerve growth factor
NOS	NO synthétase
OPC	précurseurs d'oligodendrocytes
PAMP	pathogen associated molecular pattern
PDGFR	Platelet-derived-growth-factor-receptor

PLP	proteolipid protein
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
RR	rémittente-récurrente
RRMS	SEP rémittente-récurrente
RYR3	récepteur à la ryanodine
SEP	sclérose en plaques
SF	système fonctionnel
SHH	sonic hedgehog
SNC	système nerveux central
SNP	système nerveux périphérique
SNP	single nucleotide polymorphism
TLR	Toll-like receptor
TREM-2	triggering receptor expressed on myeloid cells-2
VLA-4	very late antigen-4

Partie 1 : Généralités sur la sclérose en plaques.

La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central. La pathologie observée dans la sclérose en plaques passe par l'accumulation de lésions démyélinisées au niveau cérébral, que ce soit dans la substance blanche ou dans la substance grise. La localisation de la lésion influe directement sur l'état clinique du patient. En effet, en fonction de l'aire cérébrale démyélinisée touchée la symptomatologie variera, faisant de la sclérose en plaques une maladie au phénotype très hétérogène.

Faire le diagnostic de sclérose en plaques (SEP) du fait de sa symptomatologie très diverse peut s'avérer être compliqué. Afin d'harmoniser et de classer les patients atteints de SEP des critères diagnostiques subsistent, et ont été revisités et mis à jour au fur et à mesure des évolutions des techniques de diagnostics et des avancées sur la compréhension de la physiopathologie de la maladie.

Les critères retenus actuellement sont les critères de McDonald revisités en 2017 (1), ceux-ci seront détaillés ultérieurement dans ce chapitre (III-A) . Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments comprenant la clinique, l'imagerie et notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ainsi que le bilan biologique. L'absence de signe pathognomonique signant de manière probante un tableau de SEP à coup sûr peut amener à un mauvais diagnostic en particulier pour des formes avec une clinique évocatrice et des anomalies radiologiques associées (2).

Il est important de bien définir les critères de McDonald. D'un point de vue clinique le syndrome clinique isolé (CIS) est très souvent retrouvé au décours d'un premier événement de la SEP. On définit un syndrome clinique isolé comme un événement inflammatoire démyélinisant du système nerveux central (SNC) focal ou multifocal arrivant de manière aiguë ou subaiguë d'au moins 24h avec ou sans récupération et en l'absence de fièvre et d'infection, ce que l'on retrouverait typiquement lors d'une poussée de SEP mais chez un patient non identifié comme atteint de SEP(3) (4).

La clinique dépend de la région cérébrale touchée par l'inflammation et l'on peut retrouver des tableaux cliniques comme une névrite optique, un syndrome cérébelleux un encéphalopathie et autres (5).

On objective ce syndrome clinique isolé par imagerie et notamment par IRM où la clinique est en lien avec la localisation anatomique de la ou des lésions inflammatoires démyélinisantes.

Outre le syndrome clinique isolé, il est important également de prendre en compte le syndrome radiologique isolé : un résultat d'IRM suggérant fortement une SEP sans manifestation clinique associée et en l'absence d'explication ce celui-ci par une autre pathologie.

Il faut ajouter dans la définition de la SEP la notion de dissémination spatio-temporelle. Une dissémination spatiale correspond à une extension des lésions démyélinisantes sur IRM sur différentes zones anatomiques du cerveau indiquant une dissémination multifocale. La dissémination temporelle correspond, elle à l'apparition de nouvelles lésions au fil du temps. Cette dimension spatio-temporelle est très importante pour distinguer un syndrome clinique ou radiologique isolé d'une SEP (1).

Le diagnostic de la SEP repose également sur l'évaluation de synthèse intra-thécale d'immunoglobulines par iso-électrofocalisation. On analyse à partir du liquide cébro-spinal (LCS) que l'on compare au sérum la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS par rapport au sérum pour étayer le faisceau d'arguments en faveur d'une SEP, avec une différence observé entre le nombre de bandes oligoclonales surnuméraires du LCS d'un patient avec un CIS d'un patient connu et diagnostiqué avec la SEP (6) (7).

l) Historique de la sclérose en plaques

On doit le terme de Sclérose en plaques au médecin français Jean Martin Charcot. Les premières observations rapportées en France dans la littérature sont à mettre au compte de la Pitié-Salpêtrière où Jean Martin Charcot et son collaborateur Alfred Vulpian rassemblent à la fin du XIX^{ème} siècle, des séries de traits cliniques et qui déjà définissait via ses observations les prémices de ce que sont aujourd'hui les critères revisités de McDonald de 2017, dans son ouvrage manuscrit : *Leçon cliniques* de 1868. En effet il observa la corrélation des signes cliniques, leur substrat physiologique avec les descriptions anatomo-pathologiques *post-mortem* de ses patients, et de citer « La transmission se fait toujours au moyen d'axones dénudés cylindriques, mais continuant à produire des oscillations irrégulières, qui perturbent l'exécution des mouvements volontaires » (8). Il décrit ses observations microscopiques et parle déjà de débris tissulaires éliminés par un infiltrat de cellules immunitaires en provenance de petits vaisseaux sanguins alentours. Sur l'autopsie de ses patients il observe de nombreuses lésions démontrant des cicatrices gliales au niveau du cerveau et de la moelle épinière, dénommées des « plaques de sclérose ».

Cliniquement Jean Martin Charcot dépeint le tableau des poussées inflammatoires de la sclérose en plaques, qui à cette époque en l'absence de thérapeutiques efficaces voyait les patients se dégrader au fur et à mesure du temps, suggérant la dissémination temporelle de la maladie se montrant très pessimiste quant à l'évolution de cette dernière dans le temps.

Bon nombre de thérapies furent testées infructueusement bon tenter de soulager les patients au moment des poussées et sur le long terme pour limiter leur fréquence et sévérité.

Ce n'est qu'en 1951 avec l'utilisation de la cortisone qu'on voit des améliorations cliniques au moment des poussées avec une diminution de la sévérité de la crise et un raccourcissement de celle-ci, sans pour autant d'effets à long terme.

C'est avec l'avènement de l'immunothérapie début du XX^{ème} siècle et l'avancée des progrès pharmacologiques et des connaissances de la pathologie que le développement de traitements efficaces vu le jour, nous y reviendrons ultérieurement.

II) Épidémiologie de la sclérose en plaques

A) Incidence et Prévalence

La répartition de l'incidence et de la prévalence mondiale de la SEP à travers le monde est très inégale, avec la présence d'un gradient Nord-Sud est une fréquence plus importante dans les pays industrialisés, avec en hypothèse la plus probable un déficit en vitamine D activée lié à une moindre exposition solaire (9).

Cependant ce gradient peut s'avérer très hétérogène pour diverses raisons, comme par exemple l'accès au soin la connaissance médicale sur la SEP du médecin diagnostiqueur avec des diagnostics peu évident et des signes cliniques similaires avec d'autres atteintes neurologiques (10). On se retrouve donc avec des valeurs de prévalences et d'incidences qui peuvent varier au sein d'un même pays comme les États-Unis, l'Australie et le Canada où en fonction des données récupérées et selon le mode de récupération de ces données montre des disparités dans les valeurs d'incidence par région ou état sans prendre en compte la donnée latitude ou gradient Nord-Sud évoqué précédemment.

Avant de parler de chiffres, définissons la prévalence et l'incidence. La prévalence d'une maladie correspond au nombre de cas d'une maladie à un moment donné, elle représente une donnée figée à un instant T englobant les anciens cas et les nouveaux cas.

L'incidence est une valeur plus dynamique au sens épidémiologique, elle représente le nombre de nouveaux cas sur une période donnée, en général cette période est d'un an.

Au niveau mondial on peut observer une grande hétérogénéité liée en comme mentionné précédemment différents facteurs, comme l'accès au soin et la caractérisation de la maladie principalement.

On observe sur la carte (11), la répartition mondiale de la prévalence de la SEP (Figure 1), et l'on distingue donc ce gradient Nord-Sud à l'exception de l'Australie.

Cette observation nous permet d'évoquer le côté multifactoriel de la SEP où l'explication seule de la carence en vitamine D ne serait qu'une petite partie immergée

de l'iceberg vis-à-vis de la susceptibilité de développer la maladie. L'environnement est important pour le risque de développer une SEP, si l'on change de région avant l'âge de 15 ans, on obtient alors les mêmes facteurs de risques de cette nouvelle région, tandis que si ce déménagement se fait après l'âge de 15 ans alors les facteurs de risques sont ceux de la région d'origine (12).

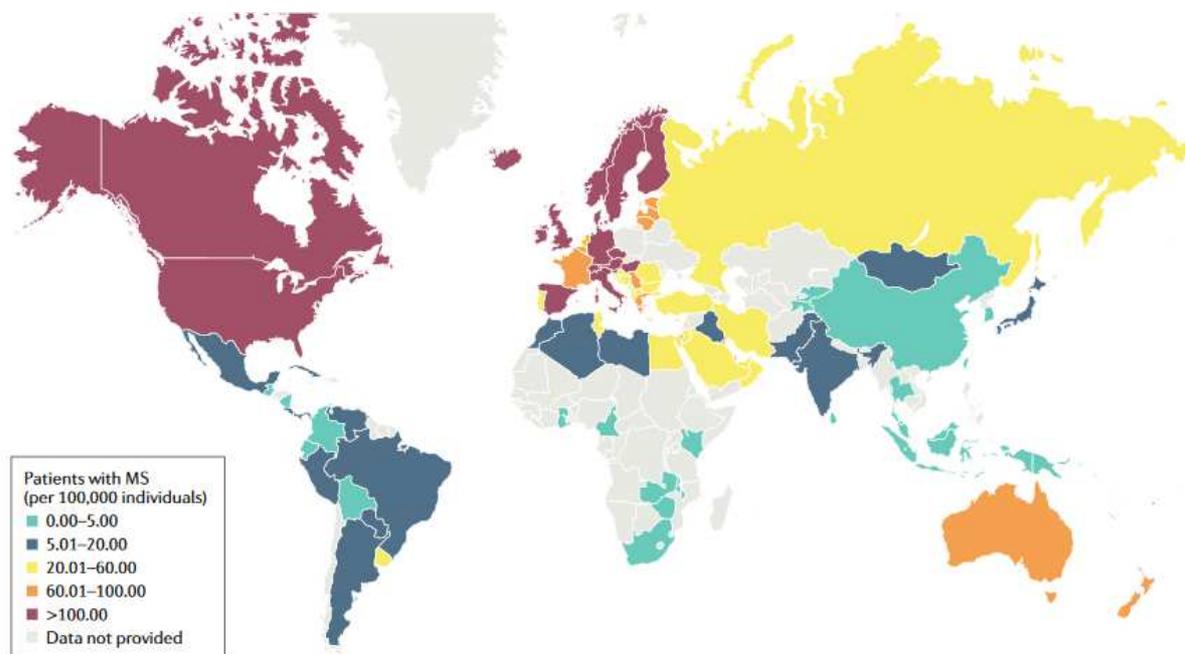


Figure 1 REPARTITION MONDIALE DE LE PREVALENCE DE LA SEP D'APRES (11).

Au niveau mondial, on peut retenir quelques chiffres. La sclérose en plaques touche dans le monde 2.3 millions de personnes. Elle touche principalement l'adulte jeune entre 20 et 35 ans pour la forme rémittente-récurrente et aux alentours de 40 ans pour la forme primairement progressive. La prévalence est en augmentation comparativement aux débuts des années 1950 et l'on observe un sexe ratio de 3 femmes touchées pour 1 homme.

Relativement à l'incidence mondiale, on estime globalement au niveau mondial à 3.6 cas pour 100 000 femmes par an et 2 cas pour 100 000 hommes par an (11).

Au niveau français une étude basée sur les données de la caisse d'assurance maladie, couvrant environ 87% des assurés par l'assurance maladie en France, faite en rétrospectif (13), est plus élevée que l'incidence mondiale avec une valeur estimée entre 7.6 et 8.8 cas pour 100 000 patients par an. Au niveau du nombre de patients atteints de SEP, on l'estime en France à environ 80 000 patients.

Relativement à la hausse des cas de SEP diagnostiqués, on l'explique en partie par une augmentation de l'espérance de vie (14) et à l'amélioration des techniques de dépistages et notamment l'imagerie par résonance magnétique. A noter qu'il existe une différence de l'Espérance de vie entre une patiente atteinte de SEP par rapport à la population générale, on estime sur la base d'une étude danoise avec un effectif important une baisse de l'espérance de vie d'environ 10 ans (15).

B) Facteurs de risques

Les différences de répartition de la SEP à travers le monde sont liées à divers facteurs quels qu'ils soient, faisant de la SEP une maladie multifactorielle

Parmi ces facteurs de risques, on peut identifier dans un premier temps les facteurs de risques liés à l'environnement auquel est exposé le sujet atteint.

Un grand nombre de paramètres environnementaux ont été explorés afin de cibler *in fine* des potentielles actions de prévention en amont des premiers symptômes afin de réduire la fréquence de la pathologie ou au moins de ralentir au maximum son évolution.

Parmi ces facteurs de risques identifiés, on peut noter l'infection symptomatique dans l'enfance ou à l'adolescence par le virus d'Epstein Barr (EBV), surtout en cas de mononucléose infectieuse (11) (13) (16).

L'infection précoce par l'EBV est un facteur de risque environnemental majeur de développer une SEP avec un risque relatif qui varie selon les études menées mais globalement on peut dire au vu des données qu'un patient s'infectant par l'EBV a au moins 4 fois plus de risque de développer une SEP qu'un patient n'y ayant pas été exposé. Autre facteur de risque impliqué, le développement de la mononucléose infectieuse (généralement corrélée avec une primo-infection symptomatique à EBV) dans l'enfance ou adolescence. La cigarette est également un facteur de risque environnemental, qu'il s'agisse de tabagisme actif ou passif, une exposition prolongée à la fumée de cigarette expose à un sur-risque de développer une SEP par la suite (13). Enfin, dernier grand facteur environnemental en jeu : le taux de vitamine D hydroxylé (forme active de la vitamine D). Pour la concentration sanguine en vitamine D son taux est inversement corrélé au risque de développement de SEP. En effet, un taux élevé de vitamine D sanguin s'avère être un facteur protecteur vis-à-vis du risque

de développer la SEP tandis qu'un taux faible lui s'avère être un facteur de risque (17). Relativement à la cigarette, dans le modèle de l'encéphalomyélite expérimentale auto-immune (EAE) la fumée de cigarettes provoque une réponse immune au niveau des poumons entraînant la migration de cellules « encéphalitogènes » niveau du SNC (18).

Autre élément important dans les facteurs de risques, le régime et le microbiote. Le régime alimentaire influe sur le microbiote intestinal qui influe à son tour sur le SNC. Un régime riche en fibres semble donner un profil tolérogène, un régime basé sur des aliments transformés est plus prompt à induire de l'inflammation (19).

Enfin, il n'y a pas d'impact de la vaccination sur le risque de développer la SEP, que ce soit avec le vaccin contre le virus de l'hépatite B ou les autres vaccins du calendrier vaccinal ou même quelque vaccin qui soit à l'heure actuelle (20). Dans cette revue, les auteurs font la synthèse de l'évaluation des odd-ratios des différentes vaccinations sur le risque de développer la SEP, vaccin par vaccin sur des échantillons de grandes tailles.

Vaccin	Sur-risque développement SEP en lien avec la vaccination
B.C.G (bacille Calmette et Guérin)	Non
Virus de l'hépatite B	Non
Grippe saisonnière	Non
R.O.R (rougeole oreillons rubéole)	Non
Poliomyélite	Non
Fièvre typhoïde	Non
Diphtérie (<i>Bordetella pertussis sp</i>)	Non
Tétanos (<i>Clostridium tetani</i>)	Non
Variole (Poxvirus)	Non
Rage	Non
Fièvre jaune	Non
H.P.V (Human papilloma virus)	Non

Tableau 1: TABLEAU RESUME DU « RISQUE » DE DEVELOPPER LA SEP D'APRES (20) ET (21).

C) Prédispositions génétiques

Bien qu'étant une maladie multifactorielle, on retrouve une grande concordance de SEP chez des sujets jumeaux homozygotes, avec un sur-risque important de développer la SEP si un des jumeaux la développe par rapport à la population générale. Il n'y a pas 100% de concordance entre 2 jumeaux mais plutôt 30%, montrant une part de la génétique dans le développement de la maladie mais également en appuyant le côté multifactoriel (22).

Dans la SEP, les facteurs de risques génétiques de développer la SEP touchent les éléments du système immunitaire. Plus de 200 SNP (« single nucleotide polymorphism ») ont été associés à la SEP. On les retrouve dans les séquences codantes, ou à côté, pour les cellules immunitaires dans les populations de patients atteints de SEP. Cela indique que la prédisposition génétique a un impact sur le système immunitaire, par opposition au système nerveux. Cela affecte la biologie des lymphocytes T et B ainsi que le compartiment myéloïde, incluant l'implication prépondérante de la susceptibilité génétique des microglies d'un individu à développer la maladie face à un déclencheur environnemental (23).

Le plus fort déséquilibre de liaison génétique a été observé pour le HLA de classe II, particulièrement avec l'allèle de susceptibilité HLA-DRB1*15 :01 présentant des Odds-ratios élevés (environ 3), surtout si le patient présente une homozygotie pour ce dernier (24). Cette association est cohérente avec une réponse immunitaire induite par l'antigène. En effet, la séquence de la protéine basique de la myéline MBP85-99 à dominance immunitaire, est complexée de manière stable avec la protéine HLA-DR2 (DRA*0101, DRB1*1501) (25). Les complexes DR2 :MBP85-99 sont présentés localement par les cellules présentatrices d'antigènes dans les lésions démyélinisantes (26), et les clones de cellules T réagissant à ce complexe sont enrichis chez les patients atteints de SEP (27). Ceci est pertinent d'un point de vue pathologique car les souris humanisées exprimant à la fois HLA-DR2 (DRA*0101, DRB1*1501) et un complexe DR2 : MBP85-99 spécifique développent une démyélinisation auto-immune spontanée (28).

Indépendamment des gènes de HLA de classe II, il a été démontré que le gène HLA-A*03 :01 augmente le risque de développer une SEP. Ce gène HLA de classe I est

l'élément de restriction des lymphocytes TCD8+ pathogènes dans la SEP (29). Comme pour le HLA de classe II, les patients atteints de SEP avec un HLA-A*03 :01 développent des réponses TCD8+ vis-à-vis du peptide 45-53 de la PLP. Des souris humanisées exprimant le HLA-A*03 :01 avec une TCR spécifique HLA-A*03 :01 : PLP45-53 présentent une démyélinisation auto-immune spontanée (30).

La dissection génétique de la SEP est en cours. En général, il est démontré que les SNP ont un impact sur la différenciation de la réponse immunitaire adaptative vers les réponses pathogènes de type Th-1 et Th-17. Ces SNP réduisent l'efficacité des mécanismes de tolérance immunitaire et favorisent l'activité immunitaire des cellules myéloïdes, notamment les microglies (23).

III) Clinique de la Sclérose en Plaques

A) Critères de McDonald revisités de 2017

Comme évoqué en introduction la SEP est une maladie très hétérogène avec des manifestations cliniques correspondantes aux plaques de démyélinisations du territoire du système nerveux touché. Les critères revisités de McDonald (1) définissent clairement le diagnostic de SEP : ils prennent en compte le nombre de « crises de poussées » typiquement évocatrices de SEP ou de syndrome clinique isolé, ainsi que le nombre de lésions observées par IRM correspondant aux signes cliniques de la zone ainsi touchée et si nécessaire se servir de la composition du LCS immunoglobulines.

On affirme le diagnostic de SEP dans les conditions suivantes :

En cas de syndrome cliniquement isolé, la forme la plus précoce de la SEP, la mise en évidence de bandes oligoclonales à l'examen du liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire permet le diagnostic de SEP si les critères cliniques et d'imagerie médicale par IRM de dissémination spatiale sont présents et qu'aucun autre diagnostic valable ne peut être évoqué pour expliquer ces manifestations

Il n'y a plus de distinction entre lésions symptomatiques et non symptomatiques. De plus, les localisations corticales et juxta-corticales peuvent toutes deux être utilisées, Une lésion est une lésion et, où qu'elle soit, elle est considérée comme évocatrice d'une SEP. Une dissémination temporelle peut être évoquée dans les situations suivantes : présence simultanée de lésions prenant ou pas le gadolinium à tout moment, ce compris en cas de syndrome cliniquement isolé ou présence de nouvelles lésions, hyper intenses en T2 ou prenant le gadolinium, à l'IRM de suivi par rapport à l'IRM de départ indépendamment du timing de l'IRM initiale. La SEP demeure un diagnostic clinique nécessitant la synthèse rigoureuse des données cliniques, d'imagerie médicale et de biologie clinique faite par un clinicien neurologue avec une expertise dans le domaine de la SEP.

Nombre des poussées	Nombre de lésions du système nerveux correspondant à la clinique	Données supplémentaires pour poser le diagnostic de Sclérose en Plaques
Au moins 2	Au moins 2	Rien
Au moins 2	1 ainsi que des preuves historiques claires d'une précédente attaque impliquant une lésion à un emplacement anatomique distinct	Rien
Au moins 2	1	Diffusion dans l'espace démontrée par une attaque clinique supplémentaire impliquant un site différent du SNC ou par IRM
1	Au moins 2	Diffusion dans le temps démontrée par une attaque clinique supplémentaire ou par IRM OU démonstration de bandes oligoclonales spécifiques du LCS
1	1	Diffusion dans l'espace démontrée par une attaque clinique supplémentaire impliquant un site différent du SNC ou par IRM

		ET Diffusion dans le temps démontrée par une attaque clinique supplémentaire ou par IRM OU démonstration de bandes oligoclonales spécifiques du LCS
--	--	--

Tableau 2 Critères de Mc Donald 2017

B) Principaux signes cliniques lors des poussées de Sclérose en Plaques

Avant l'utilisation de l'IRM dans les critères diagnostic de la SEP, la dissémination temporelle et spatiale des symptômes ne se basaient que sur les événements cliniques. L'IRM apporte une meilleure sensibilité diagnostique et permet une meilleure caractérisation des lésions et d'ainsi redéfinir les critères de dissémination dans le temps et dans l'espace hors des événements cliniques pour la SEP en plus d'une plus grande précocité dans l'établissement du diagnostic.

La clinique dépend donc de la région cérébrale touchée. Dans les formes dites « classiques » de poussées de SEP on retrouve assez fréquemment une atteinte du nerf optique. Cette attaque du nerf optique entraîne une perte d'acuité visuelle unilatérale avec des douleurs rétro-oculaires aux mouvements du globe oculaire, une diminution du réflexe photo-moteur direct ainsi qu'une altération du champ visuel avec un scotome central. Pour cette neuropathie oculaire, en général la récupération est bonne en quelques jours avec un traitement de la crise par un bolus de corticoïdes.

Pour les atteintes au niveau de la moelle épinière, des atteintes des nerfs périphériques avec des hémiparésies, des paresthésies, des dysesthésies et des atteintes nerveuses responsables de dysfonctions de sphincters urinaires et ou fécaux.

On retrouve aussi dans les présentations cliniques fréquentes des atteintes localisées au niveau du tronc cérébral et du cervelet pour le système nerveux autonome, responsable de diplopies, de tremblement postural ou encore de vertiges (31).

C) Évaluation des signes cliniques chez un patient diagnostiqué avec une SEP

Pour évaluer l'évolution de la pathologie, une échelle a été mise en place : échelle de statut d'invalidité ou EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Figure 2). Elle prend en compte en critère principal l'aptitude à la marche, et 8 grands systèmes fonctionnels pour évaluer l'invalidité des patients atteints de SEP. Le premier système est le système pyramidal où l'on évalue la faiblesse musculaire ou la difficulté à bouger les membres. Le second système évalué est le cervelet ou l'évaluation clinique tient compte de l'ataxie, de la perte d'équilibre la coordination ou les tremblements. Le troisième système se base sur l'évaluation des fonctions cérébrales imputées au tronc cérébral avec les problèmes d'élocution, de nystagmus et de déglutition. Le quatrième

système évalue l'aspect sensoriel en tenant compte des pertes de sensations ou d'engourdissements. Le cinquième prend en compte l'évaluation de la motilité des sphincters, vésical et intestinal. Le sixième se réfère à la fonction visuelle avec les problèmes de vues. Le septième tient en compte des fonctions cérébrales comme l'organisation de la pensée et l'évaluation de la mémoire, enfin le dernier point tient compte des autres paramètres pouvant être invalidant (32).

Chaque système fonctionnel correspond à un groupe de neurones au niveau du cerveau responsables de tâches particulières au sein du système nerveux central.

Cette échelle va de 0 à 10 et est bien définie en fonction de nombre de systèmes fonctionnels atteints et comme dit précédemment se base beaucoup sur la capacité de se mouvoir. De ce fait, ce score EDSS minimise les impotences fonctionnelles et différents patients avec des scores EDSS similaires ne sont pas forcément dans le même état clinique. L'évaluation de l'impact de l'invalidité sur les gestes de la vie courante semble un indicateur additionnel à prendre en compte pour préjuger de la condition des patients atteints de SEP (33).

SF = système fonctionnel défini dans le paragraphe précédent

Relativement à cette échelle EDSS, une faible reproductibilité inter-opérateur a été constaté et une harmonisation des pratiques pour l'évaluation de l'invalidité des patients selon des critères d'évaluation clinique que nous ne détaillerons pas plus ici. (34)

Bien que critiqué l'EDSS reste l'outil principal pour évaluer l'évolution des patients atteints de SEP.

0	• Examen neurologique normal
1	• Absence de handicap fonctionnel, signes minimales
2	• Handicap minime
3	• Handicap modéré
4	• Handicap relativement sévère
5	• Handicap suffisamment sévère pour entraver les activités d'une journée normale
6	• Aide nécessaire pour marcher et travailler
7	• Incapacité de marcher, patient essentiellement confiné au fauteuil roulant
8	• Confiné au lit ou fauteuil roulant
9	• Grabataire, incapacité à manger normalement, à communiquer
10	• Décès

Figure 2: ÉCHELLE EDSS D'APRES (32).

IV) Le système immunitaire dans le SNC

La définition originale du privilège immunitaire, qui était absolu et mené par des mécanismes passifs qui isolaient le SNC du système immunitaire grâce à une barrière hémato-encéphalique, a évolué. Ce privilège immunitaire repose sur des mécanismes passifs et actifs qui contrôlent étroitement l'intervention immunitaire sur le parenchyme (35).

Relativement au cerveau, la zone de privilège immunitaire est confinée au parenchyme cérébral. Ce privilège immunitaire est relatif, applicable aux effecteurs de l'immunité innée et adaptative. C'est principalement le résultat de la spécialisation de la lymphatique afférente dans l'immunité adaptative : on n'observe pas de cellules dendritiques, ce qui témoigne de l'incapacité à activer un lymphocyte T naïf avec un nouvel antigène rencontré dans le parenchyme cérébral en l'absence d'inflammation (36).

Il y a des barrières physiologiques régulant donc l'entrée dans ces sites immunitaires privilégiés, restreignant à l'état physiologique l'infiltrat de cellules périphériques et antigènes solubles. Ces barrières peuvent être une barrière endothéliale qui bloque l'entrée de leucocytes dans le parenchyme, et une porte épithéliale permissive permettant la circulation contrôlée de cellules immunitaires, ou alors uniquement composées de ces portes épithéliales.

Le système nerveux central comprend 2 barrières : la première est la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la seconde est la barrière entre le sang et le liquide cébrospinal (BCSFB). La BHE est une véritable barrière, et le BCSFB une porte éducative. Les cellules mémoire effectrices passent pour assurer la surveillance immunitaire dans le LCS.

La BHE est constituée de cellules endothéliales faiblement pinocytaires qui sont reliées entre elles par des jonctions serrées.

La BHE est enrobée par la *glia limitans* formée par les pieds terminaux des astrocytes (37).

Dans des conditions physiologiques hors inflammation, la BHE agit comme une barrière endothéliale restreignant la migration leucocytaire via la production de sonic hedgehog (=SHH) et l'expression endothéliale de son récepteur. SHH et son récepteur endothélial empêche la migration de lymphocytes T et la production de médiateurs inflammatoires (38).

De plus, on retrouve au niveau endothélial l'expression de l'IL-25 fait pour pallier à un potentiel effondrement de la BHE en situation inflammatoire ainsi que pour augmenter l'expression de protéines des jonctions serrées. L'expression de CXCL-12 permettant de prévenir l'invasion du liquide cébrospinal par des leucocytes CXCR4+. Enfin, toujours dans des conditions physiologiques, un défaut de ligands de sélectines au niveau de cette barrière endothéliale empêche l'attachement et le « roulement » des lymphocytes, étapes primordiales pour la diapédèse des lymphocytes dans le liquide cébrospinal. Ces différents éléments permettent de maintenir l'étanchéité de la barrière (38).

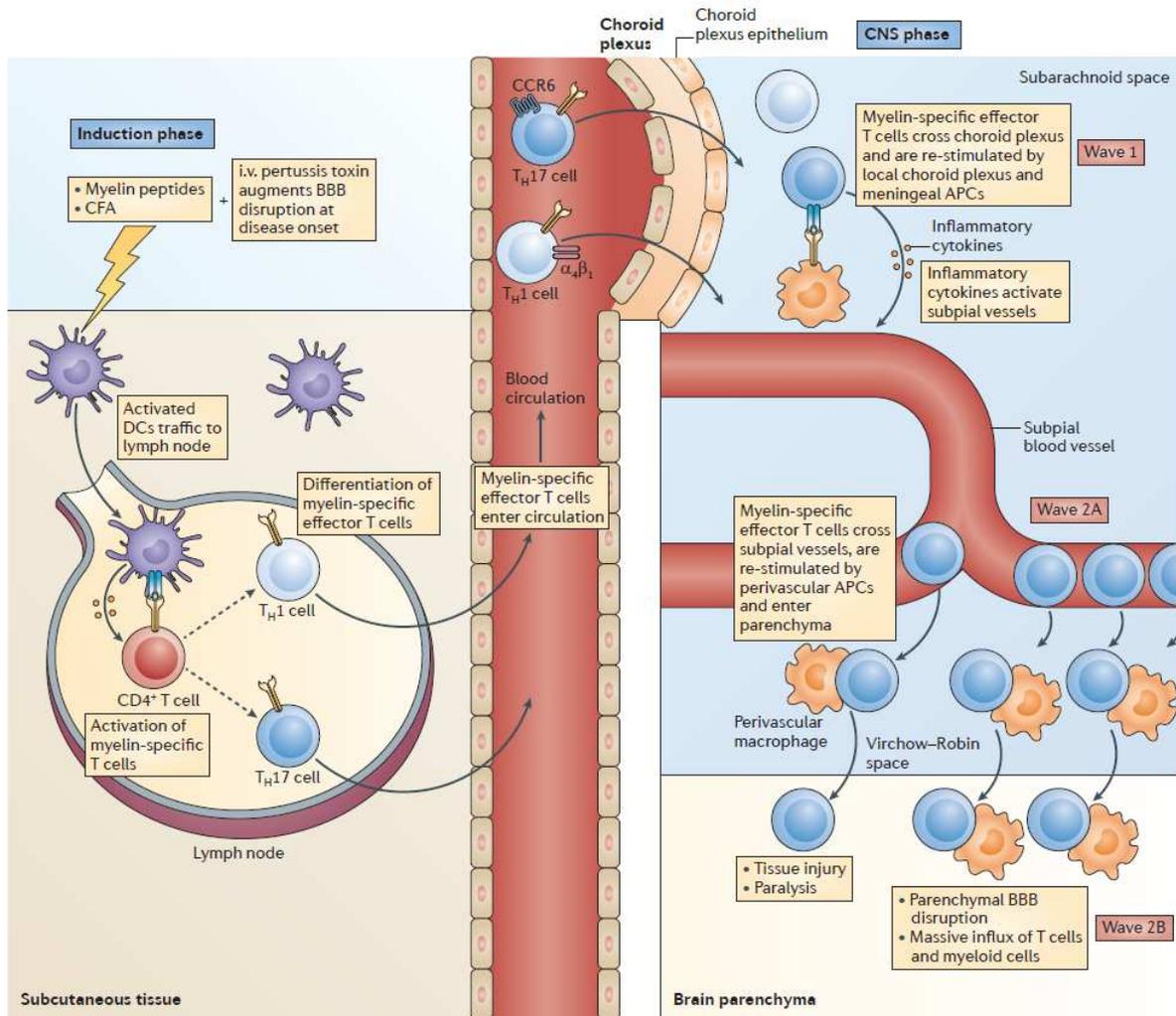


Figure 3: SENSIBILISATION D'UN ANTIGENE DU SNC EN PERIPHERIE DANS LE MODELE EXPERIMENTAL DE L'EAE D'APRES (39).

L'infection du SNC nécessite toujours le passage de l'agent pathogène par la périphérie avant l'infection du SNC. L'amorçage de la réponse immunitaire est donc déclenché à ce stade (39).

Dans des conditions inflammatoires, la BHE perd de ses capacités « restrictives » et facilite l'infiltrat de lymphocytes T par l'expression de molécules de CMH de classe I, ainsi que l'activation des vaisseaux péri-vasculaires drainant des cellules présentatrices d'antigènes (APC). Une fois le processus inflammatoire engagé, l'endothélium augmente à sa surface l'expression de sélectines et d'intégrines auquel se surajoute l'expression de chémokines CCL-19 et CCL-21 permettant le recrutement de lymphocytes T auxiliaires de type 1 sensibles à ces chémokines (Figure 3).

L'inflammation est un phénomène qui se déroule en cascade, en plus de faciliter l'entrée de ces lymphocytes dans le liquide cébrospinal l'endothélium promeut un environnement pro-inflammatoire via la sécrétion de médiateurs inflammatoires à savoir l'IL-6, le TNF α , l'IL-1, l'IL-8 et les prostaglandines qui modulent le phénotype des lymphocytes entrant en lymphocytes pro-inflammatoires.

Outre les lymphocytes des monocytes périphériques sont aussi recrutés par d'autres médiateurs produits par l'endothélium. En effet, il sécrète CCL2 qui va permettre le recrutement de monocytes LY6C^{high} inflammatoires périphériques.

Les cellules dérivant de la lignée monocyttaire et les cellules endothéliales de la BHE sécrètent des facteurs pro-inflammatoires : l'IL-6 l'IL-12 le TGF-Beta1. Ces cytokines, alliées à un infiltrat de cellules dendritiques drainées dans ces conditions inflammatoires vont favoriser la polarisation des lymphocytes TCD4+ en lymphocytes T pathogéniques de type Th-17 (inflammatoires) et en lymphocytes T sécréteurs d'interféron-gamma de type Th-1.

L'accumulation et l'activation de ces lymphocytes T est essentielle à leur entrée dans le parenchyme cérébral mais il y a nécessité de « lyser » la *glia limitans* formées par les pieds astrocytaires, qui sera « le dernier rempart » avant le parenchyme cérébral via une activité gélatinase médiée par des métalloprotéases MMP2 et MMP9 (40).

La porte d'entrée épithéliale dite permissive du SNC est la barrière séparant le liquide cébrospinal et le sang. Contrairement à la BHE la BCSFB permet l'immuno-surveillance en étant permissive à l'entrée des lymphocytes en situation physiologique, hors état inflammatoire. La grande similarité de la composition cellulaire retrouvée dans les ventricules cérébraux et le liquide cébrospinal retrouvé en périphérie suggère que les leucocytes cheminent à partir du plexus choroïde dans les ventricules cérébraux (41).

Comparé au sang, la composition normale du liquide cébrospinal diffère. En effet celui-ci est quasiment dépourvu de polynucléaires neutrophiles mais comporte une faible proportion de monocytes CCR1+ /CCR5+. Il est surtout composé de lymphocytes T mémoires CD4+ CD45RO+ CD27+ exprimant CXCR3 et CCR7 pour répondre à la chémokine CCL21 exprimée au niveau des cellules endothéliales du plexus choroïde (42). Afin de « sentir » cette chémokine les lymphocytes T « roulent »

sur l'endothélium par le biais de sélectines et adhèrent au niveau des vaisseaux du plexus choroïde via les intégrines. A noter que près de 40% de ces lymphocytes exprime le marqueur d'activation précoce CD69.

Le liquide cébrospinal (CSF) inhibe la production d'interféron gamma ainsi que l'éclatement oxydatif des polynucléaires neutrophiles.

Les propriétés immunomodulatrices du CSF sont médiées par différents facteurs :

α MSH	α Mélanocyte stimulating hormone
VIP	Vasoactive intestinal peptide
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
PGD2	Prostaglandin D2
IL-1RA	Récepteur antagoniste de l'IL-1
TGF- β	Transforming growth factor

Tableau 3 Facteurs du CSF

Le plexus choroïde est une porte immunomodulatrice active du SNC plutôt qu'une simple barrière inerte et est enrichi en éléments anti-inflammatoires comme en témoigne le fort niveau d'expression de CX3CR1^{High} au niveau de cet épithélium ainsi que l'expression du ligand de cette chémokine à savoir le CX3CR1-ligand qui permet le recrutement et la survie de monocytes non inflammatoires (que l'on pourrait assimiler aux macrophages polarisés M2 retrouvés chez la souris) LY6C^{Low}. Cet épithélium de la BCSFB comprend exprime constitutivement CD73 une 5'-nucléotidase qui convertit les métabolites pro-inflammatoires à ATP ou à AMP en adénosine non-inflammatoire se liant à son récepteur A₂AR (43).

De plus, cet épithélium exprime constitutivement l'enzyme IDO (44) (= indoleamine-2,3-dioxygénase) qui catalyse la synthèse du tryptophane inhibant l'activité de lymphocytes T ainsi que des enzymes métabolisant l'acide rétinoïque qui vont donner un phénotype régulateur aux lymphocytes T et inhiber également l'activité de la NO synthétase (45).

Enfin, l'épithélium du plexus choroïde sain exprime également l'IL-10, l'IL-13 et le M-CSF et l'endothélium choroïdal exprime lui constitutivement le TGF- β (46).

Notons que dans certaines pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, on observe non pas un infiltrat inflammatoire dans cette structure

cérébrale mais une diminution ou une perte de certains ces facteurs modulateurs, en particulier IL-1R α (47).

Sous certaines conditions, le plexus choroïde sert de porte d'entrée à l'invasion cellulaire dans le parenchyme cérébral. L'expression de CD73 et du récepteur à l'adénosine au niveau de l'épithélium est impliquée dans l'infiltration du parenchyme par les monocytes périphériques non-inflammatoires faisant suite à une lésion stérile de cet épithélium, suivi par un infiltrat de lymphocytes pro-inflammatoires dans les pathologies inflammatoires du SNC, comme la SEP.

Le plexus choroïde exprime CCL20 qui est le ligand de CCR6 qui enclenche dans le modèle expérimental de la SEP, l'EAE, l'invasion de lymphocytes T Th-17 dans le SNC.

Au vu des propriétés des deux barrières physiologiques du SNC que sont la BHE et la BCSFB ainsi que des différents éléments les constituant, on peut donc dire que dans une phase précoce d'une maladie inflammatoire du SNC, « l'apport » de l'inflammation et des dégâts au niveau du SNC, provient de la périphérie qui par la suite influe sur les cellules résidentes du SNC. Ce qui nous fait nous pencher sur la stratégie thérapeutique à cibler en début de SEP consiste à bloquer l'entrée ces divers infiltrats cellulaires vers le SNC, en bloquant par exemple la diapédèse lymphocytaire via le blocage d'intégrine comme l'alpha-4-Beta-1 intégrine.

Le LCS est un liquide immunologiquement actif dans lequel baigne le SNC. Le LCS permet le maintien de l'homéostasie et du métabolisme ainsi qu'une protection de tissu délicat qu'est le SNC. Il est produit dans les ventricules cérébraux au niveau du plexus choroïde, entouré par un stroma et une monocouche de cellules épithéliales où le LCS est produit à partir du sang par transport actif. Le volume de LCS dans le système nerveux est estimé entre 140 à 200mL tandis que la production journalière de ce dernier est d'environ 500mL soit un renouvellement de ce fluide entre 3 et 5 fois par jour.

La voie de « circulation immunologique » dans le SNC pour les antigènes solubles passe par des vaisseaux lymphatiques afférents via la muqueuse nasale à destination d'organes lymphoïdes secondaires que sont les ganglions cervicaux profonds (ou DLCN). Cette voie de circulation uniquement des antigènes du SNC passe par la

plaque cribreuse, une structure de l'os ethmoïde. Bien que peu de données encore sur ce sujet, la présentation de ces antigènes transportés par voie soluble dans les ganglions lymphoïdes cervicaux profonds passerait bien par le transport de ces derniers par des cellules dendritiques résidentes du SNC (Figure 4).

Un antigène individuel induira une tolérance. L'activation des cellules dendritiques en périphérie par les PAMPs (= Pathogen associated molecular pattern) est décisive pour l'activation immunitaire et l'induction d'une réponse immune au sein du SNC (48).

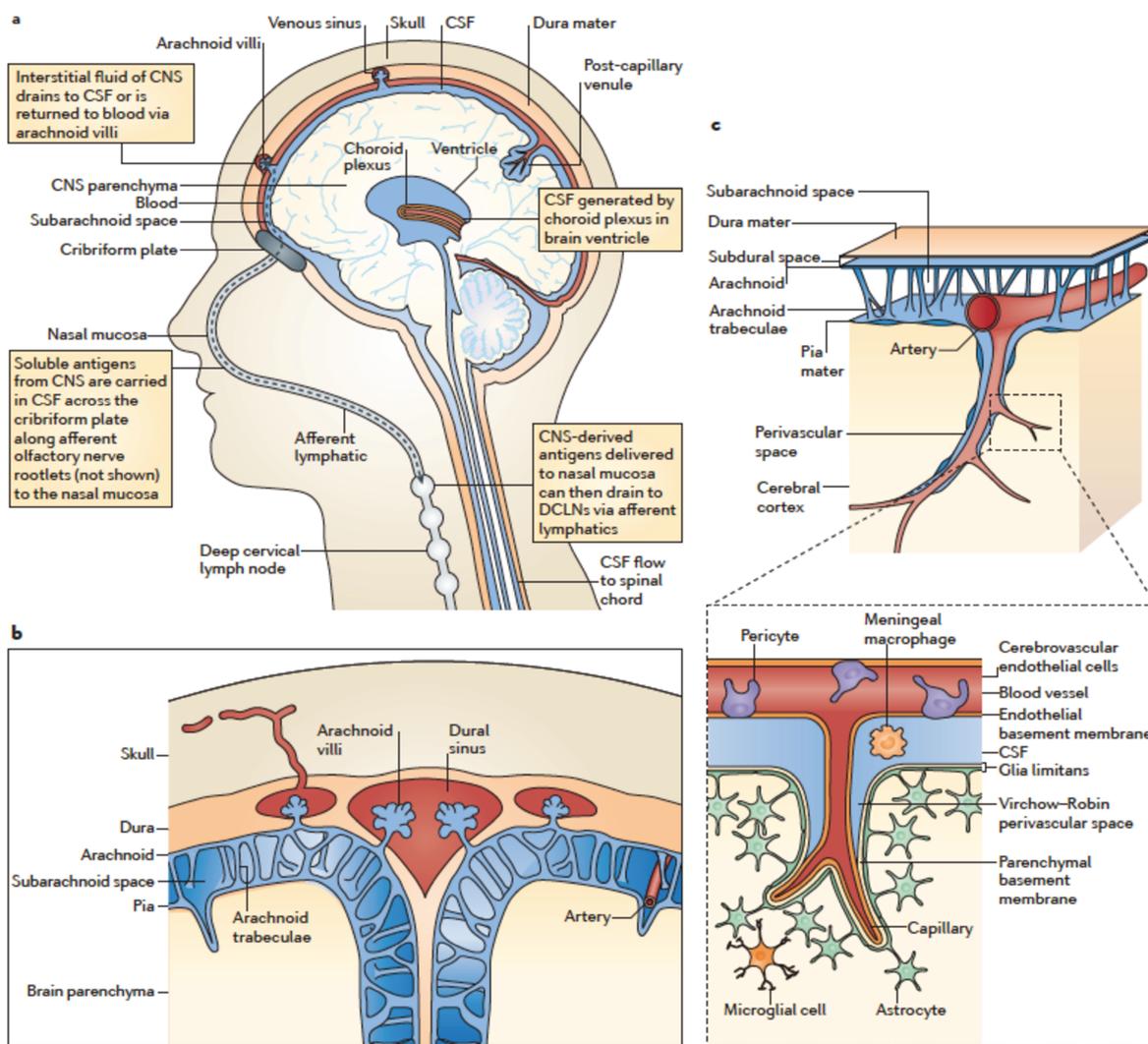


Figure 4: STRUCTURE ANATOMIQUE FONCTIONNELLE DU SNC D'APRES (39).

Partie 2 : Les différentes formes cliniques de la sclérose en plaques.

On considère 2 grandes entités pour la SEP, la SEP rémittente-récurrente où elle évolue par poussées lesquelles suivent une phase de rémission sans dégradation basale de l'état physiologique du malade (hors poussées) ; la seconde entité, concerne la SEP primairement ou secondairement progressive après les poussées. Cette partie sera consacrée à ces 2 entités immunologiquement et cliniquement distinctes.

Dans le cas d'une maladie progressive, il n'y a pas de consensus actuellement permettant de clairement distinguer les 2 entités : la primairement progressive et la secondairement progressive. Pour la forme primaire progressive on considère que la phase rémittente-récurrente n'a pas été détectée. Les formes secondairement progressives de SEP sont diagnostiquées au même âge, qu'elle ait été « repérer » avant ou non. Que ce soit au niveau de l'extension des lésions on infiltrats cellulaires, nous les regrouperons donc sous le terme de SEP progressive par opposition à la forme « conventionnelle » rémittente-récurrente (=RRMS) (49).

La forme RRMS de la SEP correspond à une rupture de l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique associée à un infiltrat de cellules inflammatoires au niveau du LCS issu du compartiment périphérique circulant. Plus important encore, chaque épisode de la maladie est associé à un nouvel infiltrat créant une progression en forme de vague

Dans le cas des formes progressives de SEP, l'inflammation est « cloisonnée » dans le compartiment cérébral avec une réimperméabilisation de la barrière hémato-encéphalique.

I) La SEP rémittente-récurrente

La SEP rémittente-récurrente est la principale forme de la maladie au moment du diagnostic. Des forts événements inflammatoires avec une destruction partielle du matériel neuronal au niveau du SNC sont suivis par des phases dites de récupération avec un retour à un statut que l'on pourrait qualifier de basal. Ce retour à la normale postcritique est lié à une grande plasticité neuronale et à des processus de remyélinisation.

A) Composition de l'infiltrat inflammatoire dans les lésions

Dans le cadre de la SEP-RR, l'inflammation est recrutée en périphérie jusqu'au niveau du SNC. Des preuves écrasantes impliquent une réponse auto-immune au cours de laquelle des antigènes neuraux, notamment dérivés des oligodendrocytes et des neurones dirigent l'agression immunitaire. La pathogénicité de cette réponse est démontrée avec le modèle expérimental de l'EAE qui témoigne de la capacité d'une réponse immunitaire adaptative spécifique à la myéline à provoquer une démyélinisation et une neurodégénérescence par le biais de lésions inflammatoires focales dans le SNC (50).

La SEP mobilise toute la largeur de la réponse immunitaire. Sa composition varie selon les patients et les différents stades de la maladie. Compte tenu de la prédisposition génétique de l'haplotype HLA-DR2, la contribution de la réponse des cellules T CD4+ est reconnue depuis longtemps. Les cellules TCD4+ spécifiques des neurones se situent dans les manchettes périvasculaires adjacentes aux lésions de démyélinisation. Cette réponse immune cellulaire mobilise le recrutement de macrophages périphériques au phénotype inflammatoire. La pathogénicité de cette réponse d'hypersensibilité retardée est démontrée dans l'EAE active induite par le peptide MOG35-55 (51).

La réponse des cellules TCD4+ n'est cependant pas dominante dans le parenchyme. Les lésions démyélinisantes sont majoritairement dominées par un infiltrat cellulaire de lymphocytes TCD8+ restreint au HLA de classe I, indépendamment du stade de la maladie ou de l'activité de celle-ci. Durant l'inflammation le HLA de classe I est

fortement induit sur les neurones, oligodendrocytes, astrocytes et les microglies en plus des cellules inflammatoires (52).

Des modèles expérimentaux ont démontré que ces cellules TCD8 + spécifiques des oligodendrocytes sont pathogènes et capables de reproduire les lésions démyélinisantes du SNC observées dans la SEP (53).

In vivo, la juxtaposition de cellules TCD8+ à des oligodendrocytes a permis de mettre en évidence une destruction directe médiée par la perforine et le granzyme B de manière dépendante de l'antigène. Dans les formes RR de SEP, ces lymphocytes TC8+ cytotoxiques sont également retrouvés juxtaposés aux axones démyélinisés en plus de leur proximité étroite avec les oligodendrocytes (54).

La réactivité de la myéline parmi les cellules TCD8+ des patients atteints de SEP est augmentée, et la preuve évidente de l'expansion clonale des cellules TCD8 isolées de lésions distinctes du même patient implique un processus dirigé par les antigènes (55).

Comme l'indique la présence de bandes oligoclonales dans le liquide cérébro-spinal, la réponse humorale est également mobilisée dans la SEP. Les lymphocytes B et les plasmocytes sécréteurs d'anticorps sont de plus en plus importants dans la SEP. En effet, l'épuisement de cellules B par le biais d'anticorps monoclonaux spécifiques de CD20 est l'une des thérapies les plus efficaces pour la SEP-RR et le ralentissement de la maladie vers la SEP progressive (56).

La contribution pathogène de ces populations cellulaires est double. D'une part, on a une contribution médiée par les anticorps qui permet aux mécanismes dépendants du complément et à médiation cellulaire d'aggraver l'inflammation. D'autre part, une réponse cellulaire des lymphocytes B CD20+ (à l'exclusion des plasmocytes et des immunoglobulines) contribue à la pathogenèse de la maladie via la présentation de l'antigène et l'expression de cytokines inflammatoires. La présence de follicules de cellules B ectopiques dans les méninges du SNC est en corrélation avec la gravité de la maladie, au point où leur présence indique la transition vers une SEP progressive secondaire.

B) Immunopathologie de la SEP-RR

La marque pathologique de la SEP est l'apparition de lésions avec des zones de démyélinisation typiquement localisées autour des veinules post-capillaires et caractérisées par une rupture de la BHE (11). Même si le phénomène à l'origine de la rupture de la BHE n'est pas totalement élucidé, il apparaît clair que celui-ci implique directement les effets de cytokines et chémokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha, l'IL-6 et l'IL-1 β .

La dérégulation de la BHE entraîne une augmentation de la diapédèse leucocytaire au niveau du SNC, incluant les macrophages et les lymphocytes T et B qui potentialisent et accentuent à leur tour l'inflammation dans le SNC. La démyélinisation est également accentuée suivie par une perte d'oligodendrocytes, une prolifération des microglies en réaction au phénomène inflammatoire et une dégénérescence neuro-axonale (57) (58).

Il est important de souligner la rupture de la perméabilité de la BHE dans la phase aiguë ou lors d'une poussée de SEP-RR, car celle-ci est pathognomonique d'une forme rémittente récurrente. Du fait de cette perturbation de l'intégrité de la BHE, les thérapeutiques anti-inflammatoires trouvent leur place en vue d'une amélioration clinique des patients, car elle rend l'inflammation « disponible » à des agents pharmacologiques.

L'inflammation au niveau du SNC chez les patients atteints de SEP, entraîne une activation des microglies. Cette activation des microglies engendre la production de radicaux libres oxygénés responsable de lésions au niveau mitochondriale entraînant un défaut de production d'ATP (Figure 5).

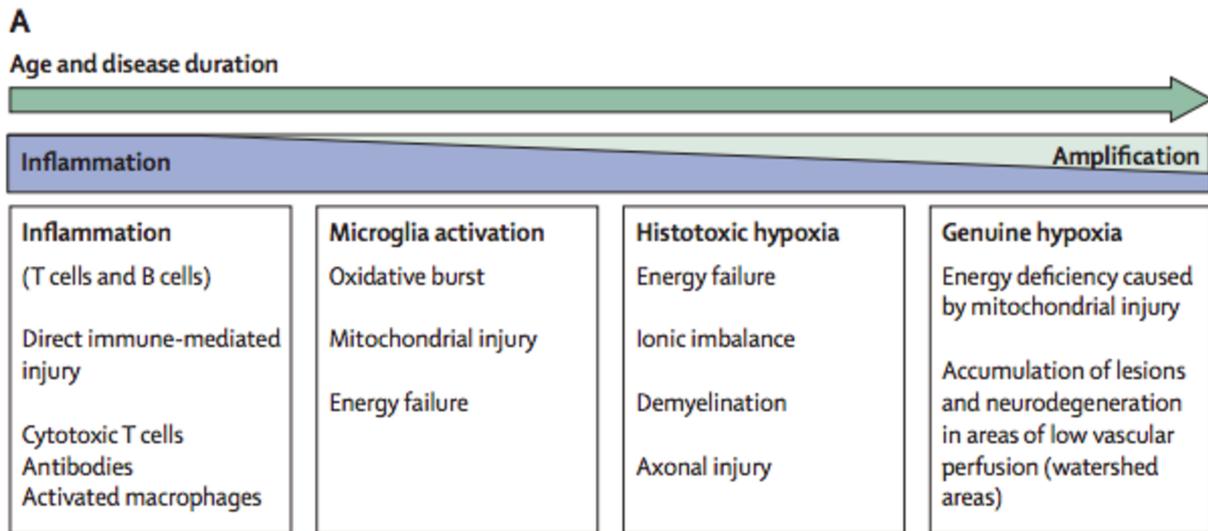


Figure 5: ÉVOLUTION DE LA SEP-RR D'APRES (59).

Bien que présente dans tous les stades de la maladie, l'inflammation décroît avec la durée de la maladie tandis que la dégénérescence neuronale suit elle le chemin opposé (59).

C) Classification des lésions de la SEP

Bien que partageant toutes un infiltrat inflammatoire composé majoritairement de lymphocytes T et de macrophages, les lésions retrouvées dans la SEP peuvent être divisées en 4 grands types se basant basée sur la distribution de la perte de protéines de la myéline, la géographie et l'extension des plaques, le schéma de destruction des oligodendrocytes et la preuve immunopathologique du dépôt d'immunoglobulines et de complément activé.

Type de lésion	Caractéristiques
Lésion type I	Démyélinisation active associée avec un infiltrat inflammatoire de lymphocytes T et de macrophages. Localisation au niveau des veines et veinules bonne délimitation des bords lésionnels.

<i>Lésion type II</i>	Lésion type I + dépôt IgG et de complément activé au niveau du site actif de la lésion
<i>Lésion type III</i>	+ Activation des microglies. Lésions plus diffuses dans la substance blanche. Perte de MAG et perte prononcée d'oligodendrocytes en bordure de la plaque active de démyélinisation.
<i>Lésion type IV</i>	Démyélinisation associée à la mort neuronale des oligodendrocytes. Plaques de démyélinisation fortement délimitées avec expansion radiale de la lésion. Une perte presque complète des oligodendrocytes dans les zones actives et inactives de ces lésions.

Tableau 4 : Classification des différents types de lésions à partir de biopsies cérébrales post-mortem chez des patients atteints de SEP d'après (60).

Dans les formes RR de SEP on retrouve histologiquement des types de lésions I et II majoritairement voir des lésions de type III se formant au décours d'une poussée ou lors d'un syndrome clinique isolé (60).

Les lésions retrouvées dans les formes évoluant par poussées de SEP sont dites actives. En effet, typiquement comme exposé précédemment les plaques de démyélinisation sont actives et associés aux perturbations de l'étanchéité de la BHE. Les lésions dans les formes rémittentes-récurrentes se retrouvent principalement au niveau de la substance blanche (61).

Les lésions majoritairement retrouvées en début de pathologie sont effectivement des lésions inflammatoires démyélinisantes de la substance blanche, objectivées par imagerie à résonance magnétique (62).

II) Les formes progressives de la SEP

A) Composition cellulaire des formes progressives de SEP

Contrairement à la forme rémittente-récurrente où l'infiltrat cellulaire provient des compartiments périphériques suite à une rupture de la perméabilité de la BHE, dans les formes progressives de SEP on retrouve plutôt une dissémination de la dégénération de la substance blanche et de la substance grise avec une atrophie cérébrale associée, liée à la perte progressive d'axones (63).

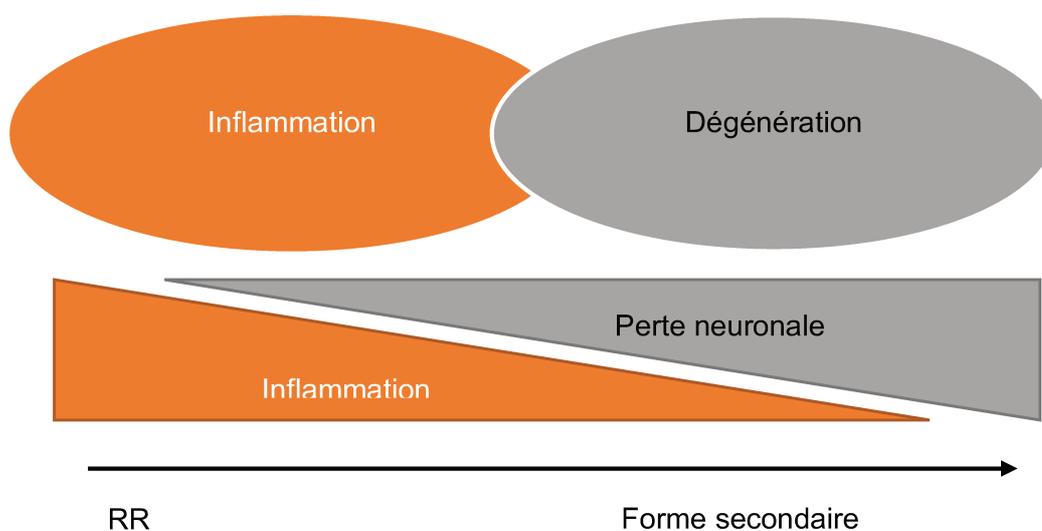


Figure 6: ÉVOLUTION GLOBALE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP D'APRES (63).

L'inflammation diminue mais reste toujours présente quel que soit le stade de la maladie (Figure 6). Les infiltrats inflammatoires dans les formes progressives sont retrouvés autour des petites veines et des veinules sans preuve évidente par imagerie de la rupture de la BHE. L'imagerie révèle une dissociation des infiltrats inflammatoires péri-vasculaires et une perturbation de la barrière hémato-encéphalique dans la sclérose en plaques (64).

L'internalisation de l'infiltrat inflammatoire s'observe dans les formes progressives par la présence de follicules ectopiques. Ces agrégats de cellules inflammatoires forment des structures similaires à ce que l'on retrouve dans les organes lymphoïdes secondaires avec des zones T, des zones B et la présence d'un réseau cellules

dendritiques dans les méninges de patients avec des formes progressives de SEP (65).

Relativement à la composition cellulaire retrouvée dans les formes progressives de SEP, les lymphocytes B s'accumulent dans l'espace péri-vasculaire et l'espace sous-arachnoïde à proximité de lésions dites « chroniques et inactives ». Ces lymphocytes B sont au contact du réseau de cellules dendritiques folliculaires reconnues par leurs marqueurs de surface CD35 (CR1) et CD21 (CR2), permettant une présentation préservée de l'antigène ainsi qu'en fournissant des signaux de survie et de différenciation à ces lymphocytes B.

Dans ces follicules dits ectopiques on retrouve la présence de chémokines de « homing » des lymphocytes B, CXCL13 constitutivement produite par certaines de ces cellules dendritiques, agissant également sur les lymphocytes TCD4+ folliculaire exprimant CCR5 (66) (67).

L'analyse post-mortem de patients avec une SEP progressive a permis la mise en évidence la mise en évidence de CCL21 au niveau de ces follicules ectopiques dont le rôle est primordial pour la migration de lymphocytes T naïfs et des lymphocytes B au niveau des zones inter folliculaires T, pour la compartimentalisation en organes lymphoïdes tertiaires (68).

B) Immunopathologie des formes progressives

A la différence de la pathologie immunitaire de la maladie de Parkinson, les formes progressives présentent une neurodégénérescence plus prononcée, entraînant une perte massive de volume cérébral. Ceci est associé à une restauration de la barrière hémato-encéphalique et à une restructuration de la réponse inflammatoire vers une organisation compartimentée qui fonctionne indépendamment des cellules immunitaires infiltrées de la périphérie (69).

Relativement aux lésions dans les formes progressives, les plus abondantes sont les lésions sous-piales (70). On retrouve une étroite corrélation entre l'inflammation, localisée dans les méninges et ces structures lymphoïdes ectopiques, et la dégénérescence neuronale. Les méninges des patients présentant un infiltrat important de lymphocytes T, B, de macrophages et de plasmocytes présentent

généralement une démyélinisation et une diminution des oligodendrocytes plus marquée avec une mort neuronale dans ces zones où la démyélinisation est la plus sévère et associée à une diminution des transmissions synaptiques dans le SNC (71) (72).

En l'absence d'oligodendrocytes capables de « remyéliniser », on observe une diffusion des lésions dans les formes progressives de SEP via une activation des microglies responsables de dommages axono-neuronaux et d'atrophie cérébrale. Ces lésions se diffusent dans la substance blanche, mais sont moins « visibles » par imagerie conventionnelle, d'où le terme de substance blanche en apparence normale (=NAWM : normal appearing white matter).

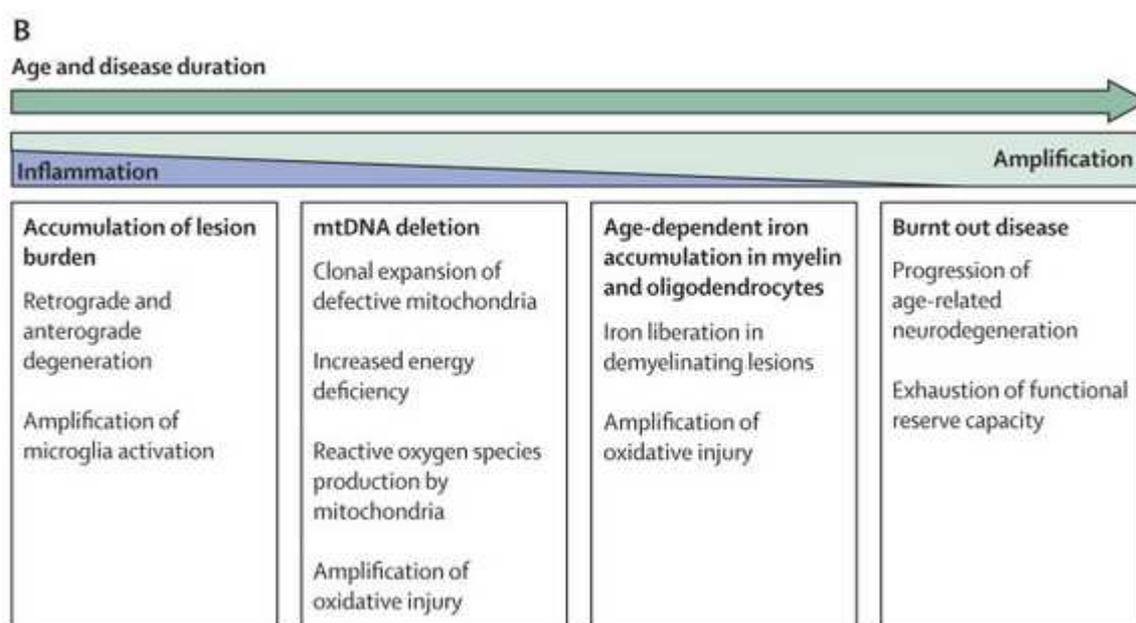


Figure 7: *PHYSIOPATHOLOGIE DES FORMES PROGRESSIVES DE SEP D'APRES (59).*

Dans cette NAWM on observe la formation de nodules microgliaires. Dans ces nodules, s'y passe préférentiellement un éclatement oxydatif via l'activation des microglies en contact étroit avec les axones dégénérés et la gaine de myéline plus ou moins atteinte selon l'avancement de la pathologie (73).

On retrouve une accumulation de lipides et d'ADN oxydés dans les neurones et les noyaux des cellules gliales. Cette accumulation se charge au niveau des lésions au fil du temps dans les formes progressives et aura deux grandes conséquences :

- Une exacerbation de l'activation des microglies
- Une dégénération rétrograde et antérograde neuronale après transection de ces derniers (74).

La géométrie et la répartition neuro-axonale dans le SNC est faite de sorte à assurer la distribution la plus efficace possible des mitochondries pour fournir les neurones en ATP. Autre conséquence de la démyélinisation, la diminution du nombre de mitochondries entraînant une baisse de production d'ATP, rendant les neurones encore plus sensibles au stress oxydatif, lié à l'activation des microglies (75).

Au cours de la SEP, on observe une profonde perte de réactivité du cytochrome oxydase 1 et une perte du complexe IV. Cela suppose une dégradation diffuse des mitochondries dans différents types cellulaires. La conséquence de cette dégradation est un déficit énergétique au niveau du SNC. L'altération structurale et fonctionnelle des mitochondries est la principale cause de déficit énergétique au niveau du SNC dans la SEP (Figure 7) (76).

Dans les formes progressives de SEP, l'altération fonctionnelle des mitochondries est, comme c'est le cas dans d'autres pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, liée à une expansion clonale de mitochondries avec des délétions d'ADN mitochondriales (77).

Cette perte de mitochondrie est ce que l'on retrouve dans les formes progressives avancées. Les neurones démyélinisés pour survivre et tenter d'assurer le bon fonctionnement du SNC sont plus « gourmands » en énergie et nécessitent pour un maintien de l'homéostasie un nombre accru de mitochondries avec une activité augmentée de ces dernières. Il s'agit d'un mécanisme compensatoire, témoignant de la grande plasticité cérébrale. Cependant passé un certain seuil, la production d'énergie s'épuise et les neurones démyélinisés ne produisent plus assez d'énergie pour subsister, ayant pour conséquence la dégénération axonale, la mort cellulaire et une destruction tissulaire.

Au fil du temps, s'installe un véritable cercle vicieux contribuant à accentuer le phénomène de neurodégénération. L'altération des mitochondries entraîne une perturbation des fonctions de la chaîne respiratoire avec une libération d'électrons libres réagissant avec l'oxygène pour former des espèces réactives de l'oxygène (78).

La notion d'hypoxie virtuelle a été apportée dans un modèle expérimental, conséquence de l'altération de la chaîne respiratoire, montrant dans ce dernier qu'un défaut d'approvisionnement en oxygène au niveau du SNC conditionné par un état inflammatoire important était susceptible d'accentuer le phénomène de neurodégénération (79).

Relativement aux dysfonctions mitochondriales, celles-ci entraînent également une altération de l'homéostasie calcique. Au niveau des lésions actives, on observe une altération de la clairance axono-plasmique du sodium qui sera remplacé par du calcium. L'augmentation intra-axonnale de calcium active la calpaïne entraînant une activité catalytique vis-à-vis de protéines du cytosquelette responsable *in fine* de neurodégénérescence (Figure 8) (59).

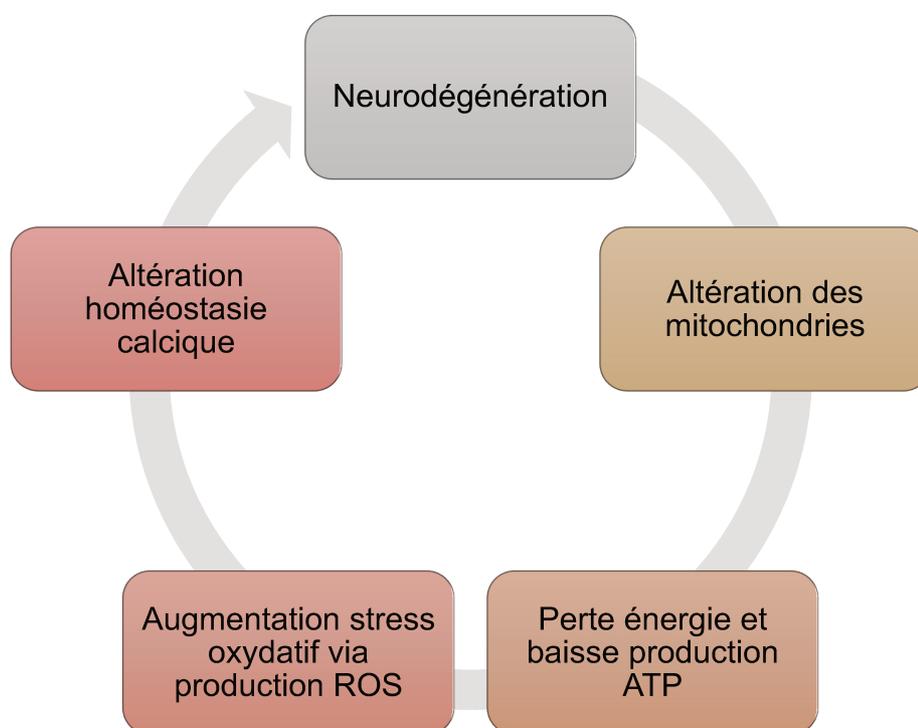


Figure 8 : CERCLE VICIEUX NEURODEGENERATION EN LIEN AVEC LES DEFAUTS MITOCHONDRIAUX.

Outre les dysfonctions mitochondriales, on retrouve également dans le cerveau des patients avec une forme progressive de SEP, une accumulation d'ions divalents neurotoxique. Parmi ces ions notons le fer Fe^{2+} issus de la libération du contenu intracellulaire des débris de myéline et des oligodendrocytes. Le fer libéré est le fer Fe^{3+} qui se transforme dans la matrice extracellulaire en fer Fe^{2+} neurotoxique. Ce fer ferreux se concentre au niveau des lésions et est jugé responsable de l'accumulation

au niveau de celles-ci de lipides oxydés. La dégénérescence cellulaire dans les lésions de la SEP entraîne des vagues de libération de fer, qui peuvent propager la neurodégénérescence en même temps que l'éclatement oxydatif inflammatoire (80).

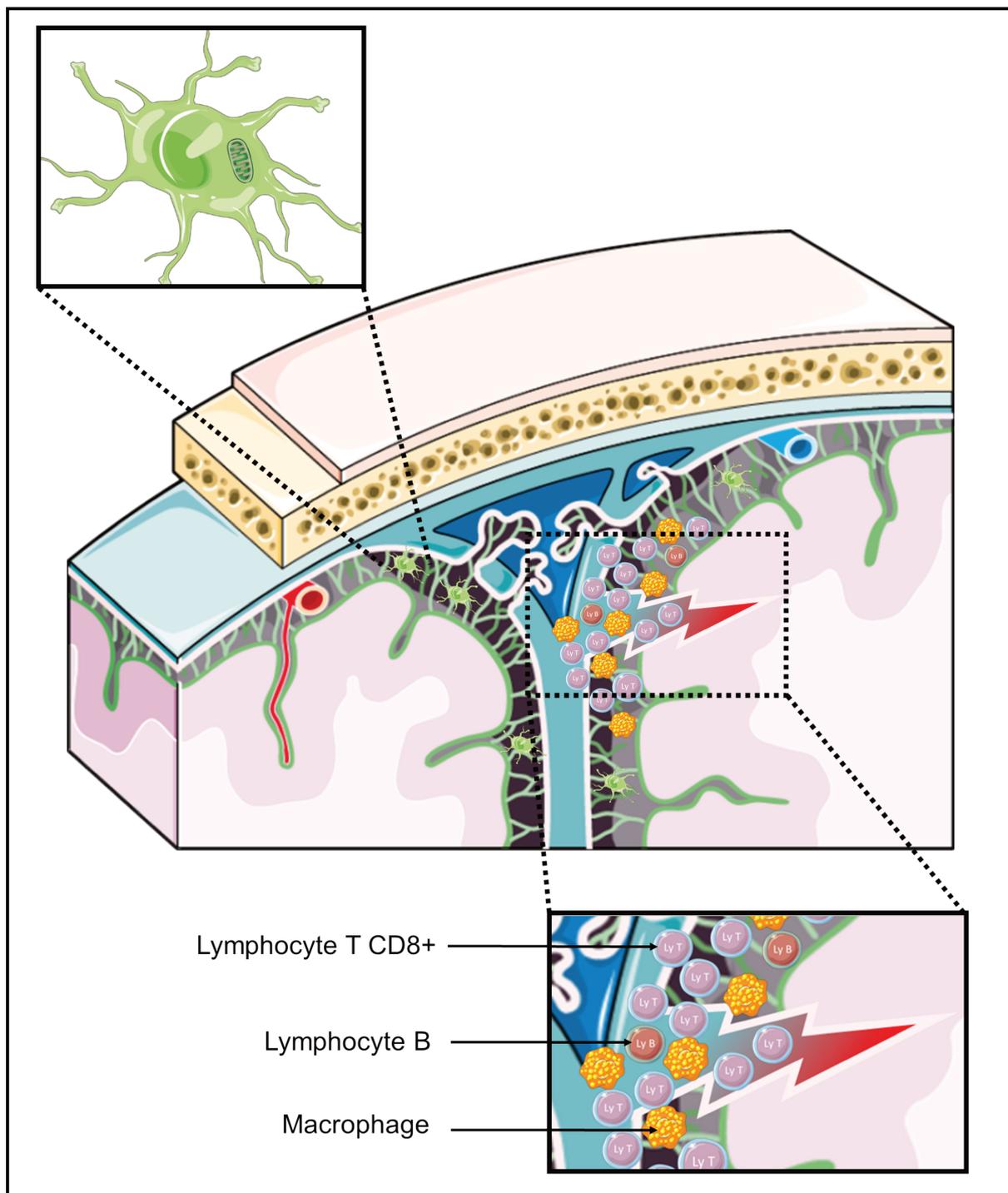


Figure 9: SCHEMA RESUMANT LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FORME REMITTENTE-RECURRENTE DE LA SEP.

Infiltrat de cellules inflammatoires en provenance de la périphérie avec rupture de la perméabilité de la BHE. Parmi cet infiltrat, on retrouve une majorité de lymphocytes

TCD8+ accompagné de lymphocytes B à l'origine de la production d'immunoglobuline caractérisée par la présence de bandes oligoclonales après étude du LCS, ainsi que des macrophages au phénotype pro-inflammatoire, sécrétants de cytokines types IL-6, IL-1 β (Figure 9).

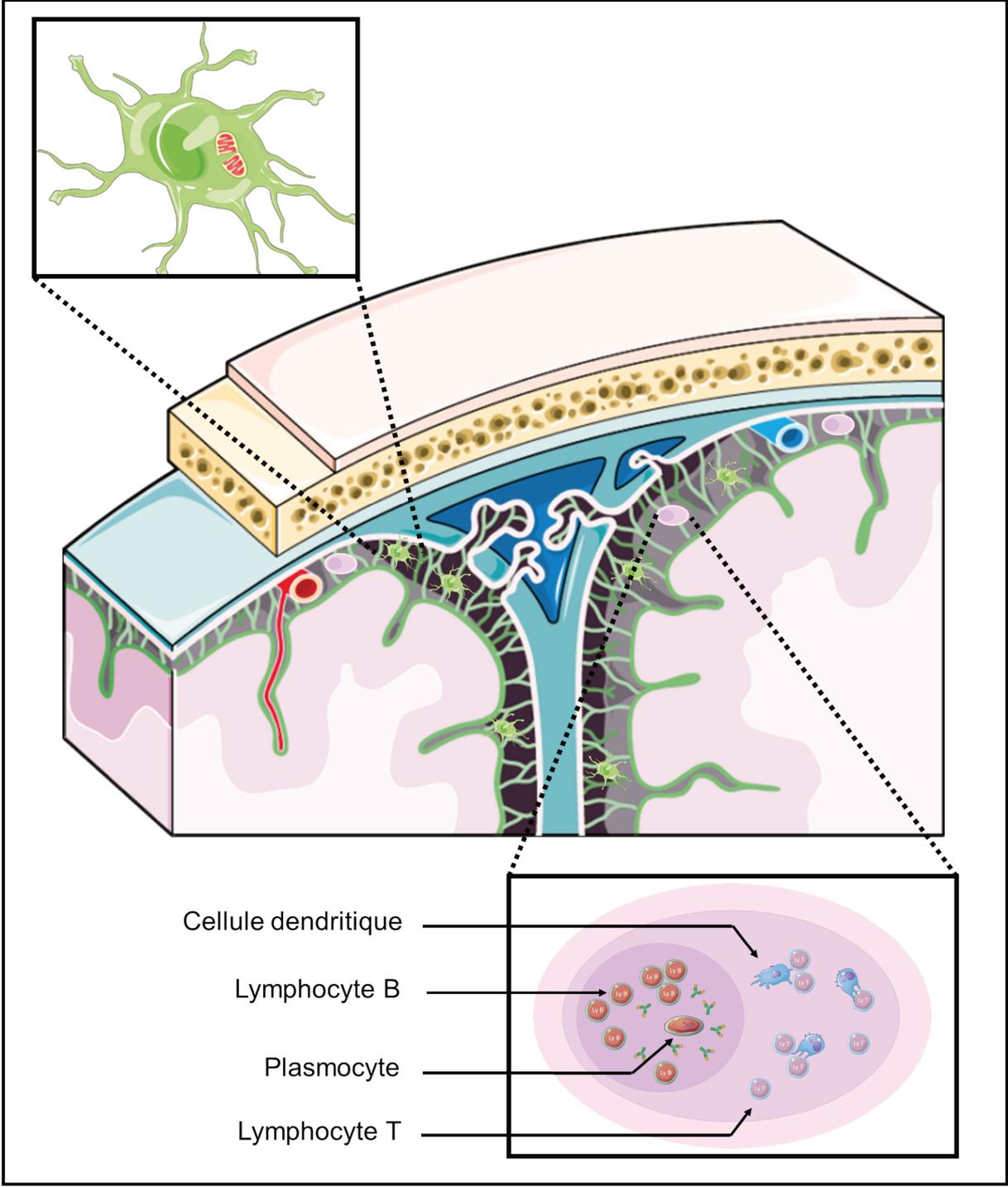


Figure 10: SCHEMA RESUMANT LA PHYSIOPATHOLOGIE DES FORMES PROGRESSIVES DE SEP.

Compartmentalisation de l'inflammation au sein du SNC avec la formation de structures folliculaires ectopiques ou tertiaires avec une majorité de lymphocytes TCD8+, la présence de cellules dendritiques, des lymphocytes B et des plasmocytes. Ces structures sont principalement localisées au niveau des méninges et dans les espaces péri-vasculaires. Notons aussi la perte du mécanisme compensatoire des mitochondries pour maintenir l'homéostasie et la raréfaction de ces dernières (Figure 10).

Partie 3 : Macroglies résidentes du SNC et leurs rôles dans la sclérose en plaques

On définit dans le SNC des vertébrés en plus des neurones, les microglies et les macroglies. Si les microglies trouvent leur origine au niveau embryonnaire au niveau du sac vitellin, les macroglies ont une origine embryonnaire semblable aux neurones : elles ont une origine neuroectoblastique.

Les microglies sont considérées comme les macrophages du SNC tandis que les macroglies sont composées de 2 types cellulaires distincts et aux propriétés explicitées ci-dessous : les astrocytes et les oligodendrocytes.

1) Les astrocytes

A) Rôle physiologique des astrocytes

Les astrocytes représentent la majorité des cellules gliales du SNC : on estime leur nombre à environ 30% de celles-ci. Chaque astrocyte se démarque par un territoire unique dans le SNC, non-chevauchant avec un processus en étoile qui s'étend depuis le soma cellulaire (81) (82). Les pieds terminaux de ces processus s'associent pour former la *glia limitans* qui enveloppe la lame basale du parenchyme et contribue au maintien de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique en formant une barrière secondaire qui restreint encore plus l'entrée dans le SNC d'éléments périphériques circulants.

Pour reconnaître ces astrocytes dans le SNC, on utilise un marqueur relativement spécifique : le GFAP (= glial fibrillary acid protein) en immunohistochimie. Le GFAP qui appartient à la famille des filaments intermédiaires du cytosquelette, est un marqueur fiable et sensible, retrouvé dans les branches principales de la tige astrocytaire, et qui marque la plupart des astrocytes répondant aux lésions du SNC. Cependant il se peut que des astrocytes non stimulés dans le SNC d'un patient sain n'expriment pas ce marqueur (81). D'autres molécules se sont ajoutées pour tenter de caractériser ces astrocytes, comme la glutamine synthétase ou encore la protéine S100 β mais qui ne sont pas exclusivement retrouvées dans les populations astrocytaires au sein du SNC.

Relativement à ces astrocytes, on peut les séparer grossièrement en 2 grands groupes : les protoplasmiques et les fibreux. Les astrocytes protoplasmiques sont retrouvés principalement dans la matière grise de manière uniforme sous une forme globulaire tandis que les astrocytes fibreux avec des fibres plus longues et allongées sont retrouvés au niveau de la substance blanche.

Les astrocytes possèdent au niveau membranaire des canaux sodiques et potassiques permettant de réguler la concentration intracellulaire en calcium et de « s'activer » ou non en fonction de stimuli externes (83). La fine régulation des taux de calcium intracellulaire est nécessaire à la communication intercellulaire entre les astrocytes entre eux d'une part et intercellulaire entre les astrocytes et les neurones d'autre part.

L'analyse génomique et fonctionnelle des astrocytes a démontré un rôle dans la pertinence spécifique des fluctuations de la concentration intracellulaire de calcium, révélant une forte expression des gènes (RYR3 principalement) codant pour des protéines impliquées dans la signalisation du calcium intracellulaire et une propagation de l'information liée à ces flux calciques plus rapide (84).

Outre leur rôle dans la communication cellulaire, ils régulent les flux ioniques et liquidiens du SNC via des échangeurs ioniques transmembranaires et les aquaporines-4, au niveau des pieds terminaux astrocytaires situés à proximité des vaisseaux sanguins cérébraux. Ces régulations de volume cérébral permettent de répondre aux variations de pression artérielle et veineuse de ces vaisseaux, de ce fait réguler la pression du SNC.

Les astrocytes peuvent se coupler avec les astrocytes voisins par le biais de jonctions serrées formées par des connexines et créer de proche en proche un réseau astrocytaire primordial pour l'homéostasie cérébrale et l'activation astrocytaire (85).

Ils jouent également un rôle dans le développement du SNC notamment en guidant la migration des neurones en développement et des cellules souches du SNC, les neuroblastes, pour assurer une « couverture » optimale des territoires cérébraux (86).

Notons également la sécrétion de BDNF (= brain derived neurotrophic factor), facteur trophique essentiel au bon développement des neurones et de leur fonctionnement.

Les astrocytes sont essentiels à la coordination des activités cérébrales. Ils régulent les fonctions synaptiques en « nettoyant » les fentes synaptiques des neuromédiateurs qui s'accumulent. Ils peuvent remodeler la synapse et l'influencer sur le long terme en sécrétant des cytokines et des neuromédiateurs pour permettre une réponse optimale vis-à-vis d'une agression du SNC (87).

Les astrocytes sont également très importants pour la physiologie cérébrale via leur rôle de support énergétique et métabolique. En effet, de par leur structure les astrocytes sont au contact des vaisseaux et des neurones, et serviront de lien pour apporter aux neurones depuis la circulation sanguine les nutriments et énergie nécessaire au bon fonctionnement de ces derniers. Les astrocytes sont aussi la principale source de stockage de granule de glycogène dans le SNC, permettant l'alimentation énergétique importante requise par les neurones en période de grosse activité cérébrale. Cette libération de glycogène se fait sous le contrôle du glutamate qui favorise le catabolisme de ces granules de glycogène en métabolites glucidiques mobilisables par les neurones (88). Les jonctions serrées permettent une régulation du glutamate, donc indirectement une régulation de l'activité neuronale.

Autre propriété physiologiquement importante, l'astrogliose réactionnelle. Elle permet de contrôler la réponse inflammatoire en réponse à un trauma du SNC, favorisant la formation de la cicatrice gliale jouant un rôle majeur dans le pronostic clinique à long terme post-trauma et témoin d'une « réparation » du tissu lésé.

B) Rôle des astrocytes dans la sclérose en plaques

Les astrocytes ont un rôle reconnu dans le développement des lésions de SEP, considérés dès lors comme des acteurs dans les phases précoces et actives de la maladie. Ils agissent à la fois pour le développement des lésions et pour les réparations tissulaires provoquées par ces dernières en fonction des stimuli reçus lors des communications intercellulaires dans le SNC (89). Leur morphologie est dépendante de leur environnement : en situation d'inflammation au niveau de la barrière hémato-encéphalique les cytokines pro-inflammatoires comme le $TNF\alpha$ et l' $IL-1\beta$ rendent les astrocytes hypertrophiques. Conséquence de cette hypertrophie, on observe des failles dans la *glia limitans* constituée des pieds terminaux astrocytaires, favorisant l'infiltration du SNC par des cellules recrutées en périphérie lors de l'inflammation. On

note également que cette hypertrophie est causée par la perte d'oligodendrocytes, il en résulte un défaut de fonctionnalité du SNC passant par le dialogue entre oligodendrocytes et astrocytes. Ces astrocytes activés, à l'origine de l'astroglie réactionnelle en situation physiologique, sont retrouvés dans le modèle de l'EAE au niveau de lésions naissantes de SEP avant l'infiltrat cellulaire inflammatoire périphérique (Figure 11) (90).

Au niveau des lésions de SEP, les astrocytes prennent en charge les débris de myéline. Cela induit la voie de signalisation intracellulaire du NF- κ B responsable de la sécrétion de chémokines attractantes. Les astrocytes expriment à leur surface des molécules de HLA de classe II et des molécules de co-stimulation CD80 et CD86, laissant suggérer une fonction de présentation de l'antigène, non retrouvée fonctionnellement par la culture d'astrocytes ne réussissant pas à induire ou à inhiber la prolifération cellulaire des lymphocytes T (91).

Les astrocytes activés sont des régulateurs clés de l'élimination de la myéline endommagée, qui est nécessaire pour que la remyélinisation puisse avoir lieu (92).

Les astrocytes communiquent avec tout type de cellule du SNC. Ils permettent notamment le recrutement de microglies et d'oligodendrocytes au niveau des sites des lésions de SEP, nécessaire à la remyélinisation.

La SEP est une pathologie auto-immune inflammatoire passant aussi par la présence d'un infiltrat de lymphocytes B. Comme vu précédemment, on retrouve dans les formes secondaires de SEP une compartimentalisation de ces lymphocytes B au niveau de ces follicules ectopiques. L'une des explications à la survie et la différenciation de cette population cellulaire au niveau du SNC est la sécrétion de BAFF par les astrocytes. On retrouve dans des taux de BAFF plus élevés dans le liquide cérébro-spinal de patients atteints de SEP par rapport à des sujets dépourvus de maladies inflammatoires du SNC (93).

Bien qu'essentiel au développement des neurones dans le SNC, la sécrétion autocrine de BDNF des astrocytes leur fait libérer du NO toxique pour le SNC au niveau des lésions de SEP, témoin de la dualité du rôle du BDNF neuro-protecteur d'un côté et dégénératif d'un autre selon la situation (94).

De plus, on retrouve au niveau de ces astrocytes réactifs une augmentation de la production de neuro-stéroïdes avec une augmentation au niveau lésionnel de l'aromatase ER-alpha responsable cette production de dérivés du cortisol avec un effet protecteur vis-à-vis de l'état inflammatoire. On peut y voir une explication sur la différence entre les formes cliniques plus classiques retrouvées chez les femmes atteintes moins rapidement évolutives vers les formes secondaires neurodégénérative que des hommes diagnostiqués au même âge et stade initial de la pathologie (95).

On l'a évoqué au niveau physiologique, la régulation des taux de glutamate et de ses récepteurs synaptiques sous contrôle astrocytaire se retrouve altéré dans la SEP. On observe une augmentation délétère des taux de glutamate, de même pour la distribution tissulaire de ces récepteurs dans les formes sévères de SEP.

Toutes ces réactions exacerbées des astrocytes dans la SEP sont essentielles au maintien dans le SNC d'un système cellulaire d'immunosurveillance permettant de répondre à des agressions du SNC en situation basale. La quantification et la régulation fine de cette astroglie réactive est primordiale pour préserver une homéostasie cérébrale hors des poussées et de ne pas exacerber les lésions en inhibant tout le système astrocytaire via des thérapeutiques visant à retarder l'évolution de la SEP (96).

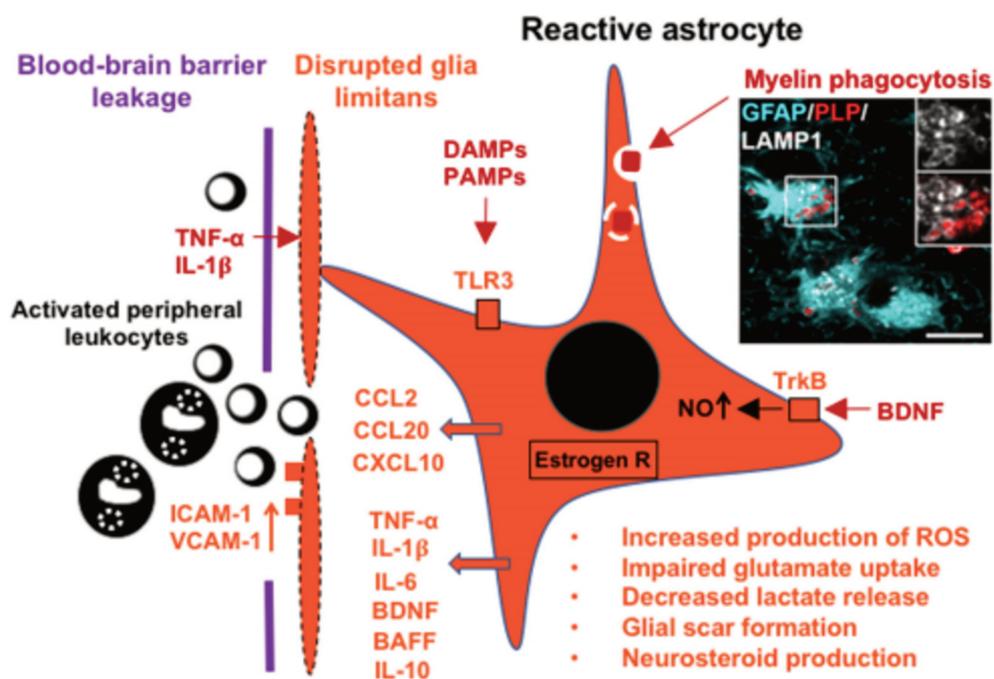


Figure 11: ROLE DES ASTROCYTES REACTIFS DANS LA SEP D'APRES (90).

II) Les oligodendrocytes

A) La genèse de la myéline dans le système nerveux central et oligodendrogenèse

Le processus de myélinisation est un phénomène essentiel au bon développement du système nerveux central et périphérique. La myéline est une membrane isolante permettant une bonne vitesse de conduction de l'influx nerveux par conduction saltatoire et permet celle-ci tout en préservant un maximum l'énergie dépensée. Dans le système nerveux périphérique, la myélinisation axono-neuronale est assurée par les cellules de Schwann, où 1 cellule de Schwann va myéliniser un seul segment d'axone.

Dans le système nerveux central, ce processus est plus complexe. Au cours du développement des lignées de précurseurs d'oligodendrocytes (=OPC) colonisent le SNC qui se différencieront en oligodendrocytes myélinisants. Chaque oligodendrocyte ira myéliniser plusieurs segments d'axone (97).

Au niveau moléculaire, pour la maturation et la myélinisation dans le SNC et le SNP, la Neureguline-1 de type III est indispensable et son niveau d'expression détermine l'épaisseur de la gaine de myéline (98).

A partir d'un certain seuil de diamètre axonal les oligodendrocytes déclencheront une régulation négative locale des mécanismes d'auto-répulsion avec internalisation de molécules cellulaires d'adhésion permettant des contacts cellulaires et la myélinisation de ces axones (97)

Relativement à l'oligodendrogenèse, celle-ci débute pendant la vie embryonnaire, avec au moment de la vie fœtale une phase de production active des OPC ainsi qu'une prolifération et une migration de ceux-ci dans tout le cerveau. Puis au moment de la période périnatale, une phase de production massive de la myéline se met en place par la production de nouveaux OPC et leur différenciation en oligodendrocytes myélinisants. Enfin, chez l'adulte il y a un remodelage permanent de la myéline avec une

production basale d'oligodendrocytes matures issus des OPC et la régulation de l'épaisseur de la gaine de myéline.

Au cours du développement embryonnaire ces OPC sont produites par vagues successives et vont coloniser le cerveau vague par vague. Dans le cerveau adulte, les oligodendrocytes issus des vagues 1 et 2 sont remplacés par des oligodendrocytes issus d'OPC ayant colonisés ces territoires cérébraux lors de la 3ème vague.

On note une plasticité du cerveau où lorsqu'un territoire cérébral se trouve en « déficit » d'OPC lors de la colonisation, ce sont les autres territoires cérébraux qui viendront compenser ce vide (99).

Les oligodendrocytes sont les principales cellules du SNC ayant pour fonction la myélinisation des axones de diamètres adaptés. Chez l'adulte, il existe 2 sources de production de ces oligodendrocytes matures.

La première source est issue de la zone dorsale sous-ventriculaire où les OPC y sont continuellement produites en faible quantité tout au long de la vie. Ces OPC vont ensuite migrer vers le corps calleux et le cortex puis se différencier en oligodendrocytes (Figure 12).

La seconde source d'oligodendrocytes est la différenciation d'OPC issues de la 3ème vague de colonisation du parenchyme cérébrale pendant la vie embryonnaire (100).

On peut distinguer les OPC des oligodendrocytes en fonction de différents marqueurs.

Les oligodendrocytes matures expriment la MBP (=Myelin Basic Protein), la PLP-1 (=Proteolipid protein1) et l'APC (=Adenomatous polyposis coli).

Les OPCs expriment quant à eux le PDGFR- α (=Platelet-derived-growth-factor-receptor-alpha), le facteur de transcription SOX-10 ainsi que le Proteoglycan NG2 (99).

L'oligodendrogénèse fournit la principale source de myélinisation dans le système nerveux central.

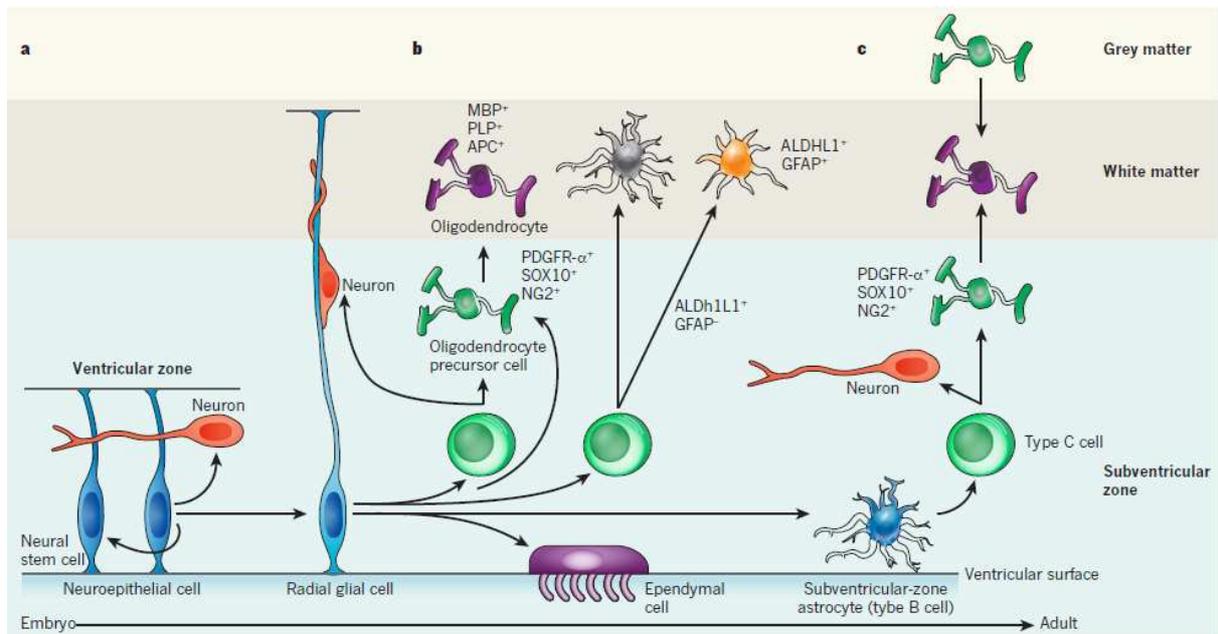


Figure 12: L'OLIGODENDROGENESE D'APRES (101).

B) Rôle des oligodendrocytes dans la sclérose en plaques

La démyélinisation persistante dans la SEP est le fruit d'une perte d'oligodendrocytes au niveau du SNC acteurs principaux de la formation de la gaine de myéline d'une part, et de l'incapacité à générer de nouveaux oligodendrocytes à partir des OPC ayant colonisés les différents territoires cérébraux lors du développement neuronale. Cette perte d'oligodendrocytes évolue en parallèle avec la perte neuronale faisant suite aux dommages axonaux (102).

Dans la SEP, on observe une action nocive du système immunitaire vis-à-vis de la myéline et des oligodendrocytes. Cette action nocive passe par une cytotoxicité directe de lymphocytes T dirigés contre la myéline (103), une réponse humorale médiée par des auto-anticorps spécifique (104) et une réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T indépendante de la reconnaissance de l'antigène via des cytokines pro-inflammatoires issues des microglies activées et macrophages du SNC (105).

En plus de sa toxicité pour les oligodendrocytes matures, la réponse inflammatoire, semble au niveau des territoires du SNC empêcher la migration des OPC. Ce blocage « migratoire » empêche les OPC de restaurer le pool défaillant d'oligodendrocytes matures, cellules myélinisantes professionnelles dans au niveau du SNC. De ce fait

une incapacité à produire de la myéline et reconstituer la gaine de myéline endommagée lors de la poussée.

Les microglies activées et macrophages se trouvant dans le SNC, jouent un rôle important dans le développement et l'expansion des lésions de SEP mais également dans la remyélinisation de celles-ci. Leur rôle passe par la synthèse de différentes cytokines, facteurs trophiques et composants de la matrice extracellulaire ayant un effet protecteur ou délétère (106).

L'excès de production de cytokines pro-inflammatoires comme le $TNF\alpha$, l'IL-1 des protéases et le glutamate entre autres entraîne une réaction de nécrose programmée des oligodendrocytes (107). Cette nécrose programmée a pour conséquence un auto-entretien de cette réponse inflammatoire par une libération accrue de DAMP capables de stimuler d'autres cellules immunitaires et responsables de dommages tissulaires passant par la dégradation du pool de neurones du SNC. Il est important de mentionner que bien que chaque type cellulaire joue un rôle important dans la physiopathologie de la SEP au sein du SNC, les interactions entre ces derniers sont primordiales. Lors de ce cercle vicieux où la capacité des oligodendrocytes à maintenir une homéostasie cérébrale est dépassée, les astrocytes tentent de compenser en sécrétant de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire (108).

Relativement aux interactions entre les différents types cellulaires, entre les oligodendrocytes et les macrophages du SNC celles-ci contribuent à l'élimination de débris cellulaires accumulés au moment de la poussée. L'accumulation de Fer toxique, à l'origine de processus de neurodégénération, au niveau des lésions actives prise en charge par les oligodendrocytes dans un premier temps sont pris en charge par les macrophages recrutés, drainant le Fer vers les ganglions lymphatiques (109).

Dans le SNC adulte, la zone subventriculaire des ventricules latéraux est la principale source de cellules souches du SNC capables de migrer à longue distance de leur territoire initial (110). En situation physiologique, ces cellules souches fournissent un grand nombre de neurones et un faible contingent de cellules de la lignée des oligodendrocytes. Après un événement démyélinisant du SNC, le cerveau s'adapte et fournit majoritairement des OPC pour compenser aux dépens des neurones.

Ces OPC sont capables de migrer au niveau lésionnel et de se différencier en oligodendrocytes compétents pour réparer la gaine de myéline endommagée. Ce renouvellement de la myéline au cours de la vie adulte confère une plasticité cérébrale permettant de compenser les changements d'activités au niveau neuronale et les dommages ponctuels au sein de ce tissu. C'est un processus régénératif spontané post-lésion d'autant plus efficace que cette lésion est précoce, tandis qu'il régresse avec l'âge de l'individu et la progression de la maladie.

Cette remyélinisation qui s'atténue dans le temps conduit à une démyélinisation persistante et une dégénération axonale entraînant la mort du neurone touché. Face à un contingent significatif de neurones qui se meurent, le cerveau contrairement aux oligodendrocytes, n'est pas capable de compenser cette perte : les neurones ne sont pas capables de proliférer dans les conditions de la SEP.

Cette remyélinisation se déroule la plupart du temps en périphérie de la zone de la lésion et va restaurer la gaine de myéline en plusieurs étapes.

C) Les étapes de la remyélinisation

Après le processus de démyélinisation, on observe une activation des OPC qui passent d'un état quiescent à un phénotype régénératif.

Ces OPC changent morphologiquement avec une augmentation de l'expression de facteurs de transcriptions comme Olig2, Sox-2 et NKx2.2. Cette activation est proportionnelle à l'inflammation suivant le processus de démyélinisation, essentielle pour une réparation optimale (111).

Sous l'influence de mitogènes et de facteurs favorables à leur migration au niveau lésionnel produits par les astrocytes, les microglies et macrophages dans le SNC, ils migrent sur le site lésionnel et commencent à se différencier en oligodendrocytes.

La différenciation des OPC en oligodendrocytes se fait sous l'influence de l'IGF (insuline growth factor), du CNTF (ciliary neurotrophic factor) et des hormones thyroïdiennes (112). Cette différenciation requiert la fonction de différents facteurs de transcription interagissant avec le promoteur des gènes codant pour la myéline, élément central manquant à « fournir » au niveau de la lésion pour réparer la gaine de myéline endommagée.

Enfin, l'établissement du contact entre l'oligodendrocyte et l'axone est essentiel pour générer la protéine membranaire de myéline. La bonne circulation intracellulaire de la myéline, en particulier la PLP (=proteolipid protein) sous un contrôle étroit via les protéines SNARE, est un processus clé pour espérer obtenir une remyélinisation efficace (113).

Notons que même si la myélinisation se passe sans accroc, la nouvelle gaine de myéline est plus fine et plus courte qu'avant la lésion, suffisante pour assurer l'essentiel mais tout de même plus sensible en cas de nouvelle lésion, donnant à l'imagerie un aspect plus pâle lié à cet amincissement de la gaine de myéline (114).

Malgré un système efficace compensatoire pour réparer les lésions démyélinisantes, ce système est peu à peu pris à défaut dans la SEP.

Une des explications est l'incapacité dans certaines lésions des OPC à migrer jusqu'à celle-ci. De plus, on retrouve au niveau de ces lésions un faible pourcentage d'OPC

différenciés dans les lésions de SEP. En effet, ces précurseurs sont plus fragiles que les oligodendrocytes matures.

En fonction de la situation, inflammation ou situation basale ils interagissent avec toutes les cellules du SNC pour maintenir l'homéostasie cérébrale.

Ces cellules sont sur l'influence d'une autre population cellulaire, les microglies.

Partie 4 : Les microglies

I) Physiologie des microglies

A) Origine des microglies

Les microglies sont les seules cellules myéloïdes du parenchyme du SNC. Elles dérivent du même précurseur hématopoïétique qui donne naissance aux monocytes et macrophages périphériques. On considère les microglies comme les macrophages résidents du SNC.

Elles prennent leur origine lors du développement embryonnaire à partir du sac vitellin. Lors de la vie embryonnaire se développe le précurseur de la lignée myéloïde qui va migrer au cours du développement par vagues dans les territoires du parenchyme cérébral. C'est lors de ces 15 premiers jours de vie que cette « cellule souche microgliale » va coloniser le cerveau en se différenciant à partir de ce précurseur hématopoïétique. La création de la barrière hémato-encéphalique à la période embryonnaire E13.5 sépare physiquement le compartiment microglial du compartiment myéloïde périphérique (Figure 13).

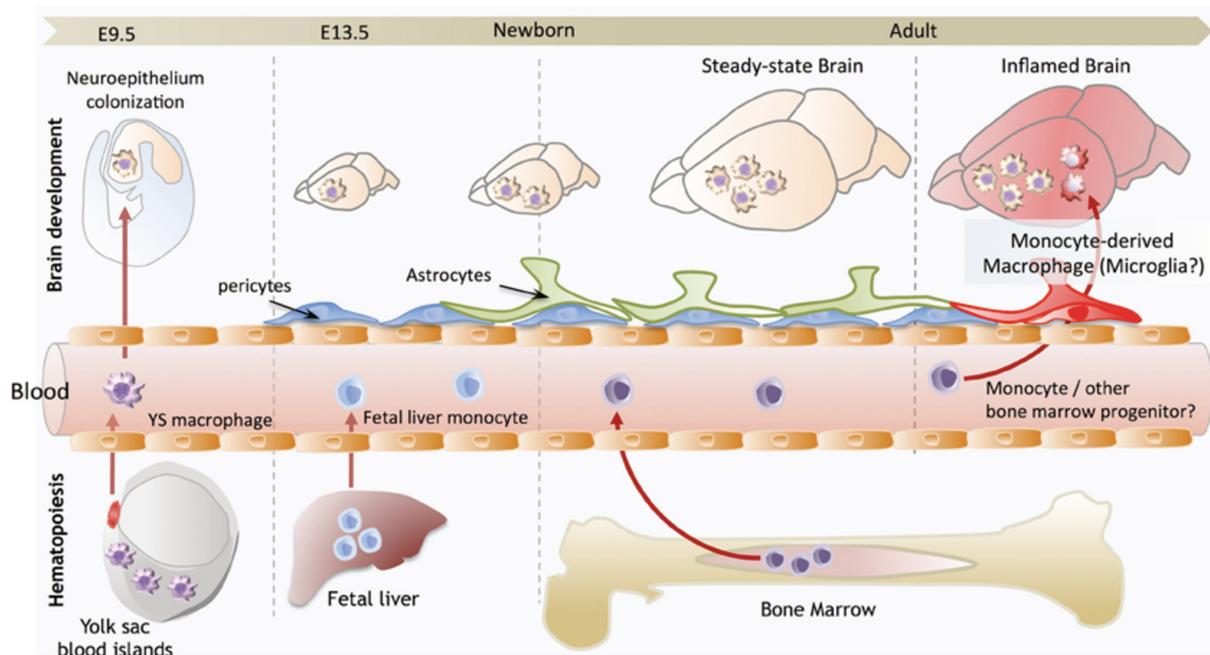


Figure 13: ORIGINE DES MICROGLIES ET DEVELOPPEMENT DE LA BHE SEPARANT LES MICROGLIES DES MONOCYTES/MACROPHAGES PERIPHERIQUES D'APRES (115).

On observe une augmentation importante de cette population cellulaire, une grosse partie des microglies prolifère et s'active entre la vie embryonnaire et cette période post-natale, avec un contingent cellulaire représentant environ 10% de cellules du parenchyme cérébral (116).

A partir de ce précurseur érythromyéloïde (=EMP), va se former des « pré-microglies » A1, A2 et les microglies M0 au phénotype le plus proche de celui observé dans un cerveau adulte sain (Figure 14).

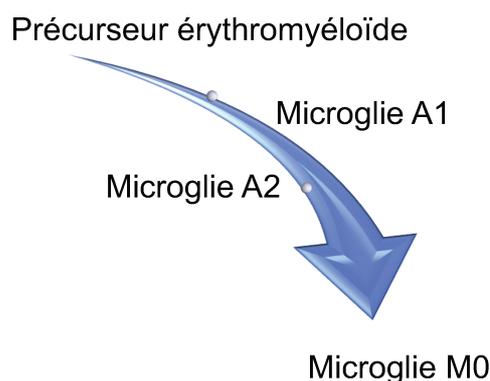


Figure 14: DIFFERENCIATION EMP EN MICROGLIE.

On caractérise ces différents stades de maturation cellulaire par cytométrie en flux en regardant leur marqueur de surface.

Stade cellulaire	Phénotype
A1	CD45 ⁺ cKitl ^{ow} CX3CR1 ⁻
A2	CD45 ⁺ cKit ⁺ CX3CR1 ⁺

Le passage du stade EMP au stade A1 dépend des facteurs de transcription RUNX1 et PU.1.

Le passage du stade A1 au stade A2 est dépendant de facteurs de transcription PU.1 et IRF8.

PU.1 impacte IRF8, en jouant sur son niveau d'expression, en l'absence d'IRF8 ou de PU.1 on n'observe pas de microglies dans le parenchyme cérébral sur un modèle murin. Cet axe PU.1/IRF8 joue un rôle dans la survie des cellules myéloïdes et contrôle

la réponse des cellules myéloïdes matures vis-à-vis des interférons alpha et agonistes des toll-like récepteurs, permettant la mise en place au sein du SNC d'une réponse antivirale (117) (Figure 15).

Le passage du stade A2 au stade M0 proche des microglies « au repos », passe par l'IL-34 le TGF- β et le CSF-1 pour constituer un pool cérébral de microglies.

L'axe IL-34/CSF1R est important pour l'expansion clonale des microglies, il favorise une voie de différenciation tissu spécifique sélectivement requise pour les cellules myéloïdes du SNC (118).

Les microglies s'auto-renouvellent à partir du pool constitué entre la vie embryonnaire et cette brève période post-natale, on observe à partir du stade M0 une expansion clonale des microglies afin de « tapisser » tout le territoire cérébral.

En cas d'inflammation du SNC, les macrophages périphériques contribuent à la résolution et à l'élimination du danger, sans pour autant remplacer ou reconstituer le pool de microglies résidentes dans le SNC.

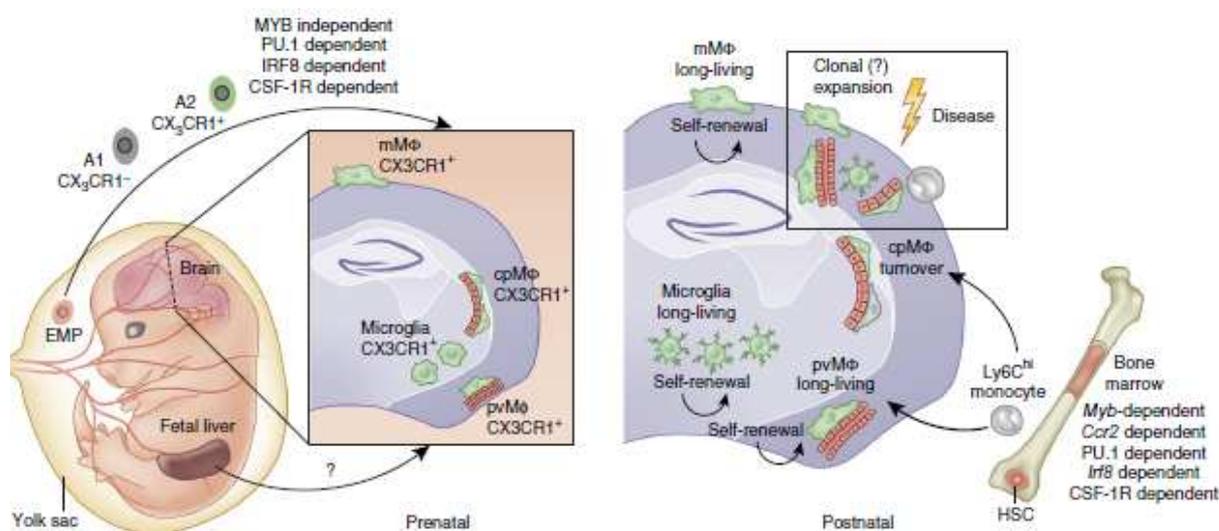


Figure 15 : ORIGINE ET RENOUVELLEMENT DES MACROPHAGES TISSULAIRES DANS LE SNC SAIN D'APRES (119) .

B) Les microglies : marqueurs d'identification

Appartenant à la lignée des cellules myéloïdes, les microglies partagent des facteurs de transcription et marqueurs de surface en commun avec les macrophages, mais diffèrent fondamentalement de ces derniers. Grâce à l'avènement de nouvelles techniques comme le séquençage des ARN, l'analyse protéomique, épigénétique et des outils de bio-informatique, il est possible d'identifier un profil transcriptionnel unique pour les microglies homéostatiques. Pour réaliser ce profil les auteurs ont sélectionnés 2 types cellulaires : les microglies CD11b⁺ CD45^{low} issues du SNC et les monocytes CD11b⁺ Ly6C⁺ issues de la rate de souris adultes pour effectuer un profilage génétique et une analyse quantitative par spectrométrie de masse. Cette analyse a permis de mettre en évidence un profil spécifique aux microglies et non retrouvé sur les cellules myéloïdes périphériques (120).

Gène	Protéine
P2ry12	Récepteur de l'ATP
Tmem119	Protéine transmembranaire 119
Siglech	Lectine H de type Ig-like se liant à l'acide sialique
Gpr34	Protéine G couplé au récepteur 34
Socs3	Suppresseur signalisation cytokines 3
Hexb	Sous unité β β -hexosaminidase
Ofml3	Olfactomédine-like protéine 3
Fcrls	Récepteur Fc-like S récepteur scavenger

Tableau 5 : Gènes propres aux microglies.

Outre le profil transcriptionnel des microglies, notons aussi les marqueurs protéiques à la surface des microglies. Les marqueurs communs avec les macrophages comme le F4/80 et le CD11b, avec des niveaux d'expression qui peuvent varier entre les 2 types cellulaires et en fonction de l'état d'activation des microglies, sont retrouvés chez l'Homme et la souris.

Les microglies murines expriment d'autres marqueurs communs aux macrophages (121) :

Marqueur membranaire	Nom
CD115 (=CSF1R)	Colony-stimulating factor 1 receptor
CD200R1	Inhibitory immune receptor cell surface glycoprotein CD200 receptor
CD172a (=SIRPA)	Surface enzyme tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate-1
CX ₃ CR1	Fractalkine receptor CX ₃ CR1-chemokine receptor 1
IBA-1	Calcium binding protein allograft inflammatory factor 1

Tableau 6 : Marqueurs membranaires communs aux microglies et aux macrophages.

En plus de ces marqueurs communs aux macrophages, les microglies expriment à leur surface des marqueurs permettant de les différencier des macrophages.

On retrouve des similitudes avec le profil transcriptionnel, notamment pour TMEM119, P2RY12, FCRLS et SIGLECH. S'ajoute à ces marqueurs de surface le CD39 ou ENDTPD1, une ectonucléotidase identifié après la fixation spécifique d'un anticorps monoclonal dirigé contre cette cible (122). Ces marqueurs de surface permettent l'identification de microglies parmi les cellules myéloïdes du SNC.

C) Homéostasie des microglies

Bien que présentant des marqueurs spécifiques permettant de les différencier des autres types cellulaires dans le SNC, les microglies ont des morphologies différentes selon leur localisation cérébrale (123). Cette hétérogénéité confère une certaine plasticité cérébrale permettant une réponse appropriée aux divers stimuli. La localisation cérébrale influe sur le statut des microglies. Dans le cervelet et l'hippocampe, les microglies se trouvent dans un état plus activé ou « immuno-vigilantes » que dans les autres régions cérébrales (124). Le vieillissement du système immunitaire affecte particulièrement ces zones, rendant ces microglies pré-activées plus sensibles aux stimuli externes, perdent en plasticité et répondent de façon moins bien adaptée que des microglies jeunes.

Lors de son développement, la microglie passe d'une forme amiboïde à une forme ramifiée ou phénotype « au repos », et se retransforme amiboïde au moment de son activation, suggérant un phénotype inflammatoire au cours du développement pour la colonisation du parenchyme cérébral (125).

Grâce à cette plasticité les microglies peuvent jouer leurs rôles dans le SNC sain. Elles jouent un rôle dans la synapsogenèse et la plasticité des synapses, en phagocytant les connexions synaptiques et axonales inappropriées et en façonnant les circuits neuronaux dans le cerveau en développement (126).

Elles jouent le rôle de support trophique pour les neurones, via la sécrétion de facteurs neurotrophiques, comme le NGF (=nerve growth factor), le BDNF (brain-derived neurotrophic factor), la NT3 (= neurotrophin 3) et l'IGF-1 (=insulin growth factor 1).

Elles jouent un rôle chimiotactique dans le recrutement de cellules immunitaires, en sécrétant CCL2, une chémokine permettant le recrutement de monocytes périphériques CCR2⁺. Ces monocytes jouent un rôle important dans la neuroinflammation mais ne contribuent pas au pool de microglies résidentes dans le SNC, propriété essentielle pour répondre à une agression du SNC à un pathogène (127).

Elles jouent un rôle dans la neurogenèse, en phagocytant les excès de cellules nouvellement-née et favorisant la neurogenèse via la sécrétion de cytokines. La plupart des cellules nouvellement-née dans le SNC en développent subissent

l'apoptose et ces débris cellulaires sont éliminés par les microglies, empêchant un emballement inapproprié du système immunitaire. Cette phagocytose est sous la dépendance de l'expression du récepteur tyrosine kinase MerTK (MERTK) qui est responsable de la clairance des débris cellulaires en condition non-inflammatoire (128). Les microglies ont principalement un rôle d'immunosurveillance du SNC dans leur configuration homéostatique. Relativement à cette fonction de sentinelle su SNC, les microglies sentent les changements du milieu environnant via leur sensome. Le sensome composé d'une centaine de gènes identifiés en conditions physiologiques, est liée aux fonctions homéostatiques des microglies citées précédemment (129).

Comme vu précédemment, les microglies se différencient à partir d'un précurseur myéloïde de manière dépendante du CSF1-récepteur dont les ligands sont le CSF-1 et l'IL-34. En plus de cette voie de différenciation des microglies, le récepteur canal ionique à potassium THIK-1 est essentiel dans le processus de ramification des microglies (Figure 16), processus essentiel pour assurer de façon optimale leur rôle de surveillance du SNC. Notons que THIK-1 est également essentiel au relargage de l'IL-1 β par les microglies.

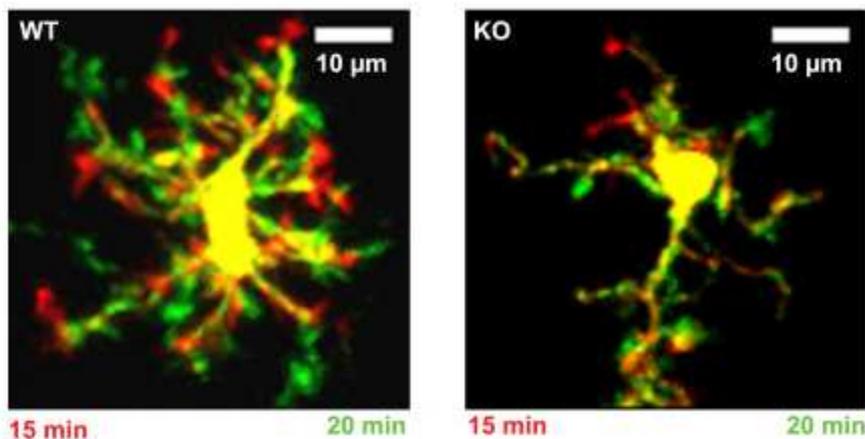


Figure 16: COMPARAISON DE L'ETAT DE RAMIFICATION DES MICROGLIES AVEC UN TYPE SAUVAGE THIK-1+ (GAUCHE) VERSUS TYPE THIK-1 KO (DROITE) D'APRES (130).

PU.1 joue un rôle crucial dans la détermination des lignées de macrophages et la genèse des microglies, c'est un facteur de transcription essentiel déterminant une lignée (131). Il coopère avec d'autres facteurs de transcription pour créer des régions amplificatrices spécifiques à la microglie des gènes codant pour la famille MEF2 des facteurs de transcription comme MEF2A en plus d'autres facteurs de transcription également importants dans le maintien du phénotype homéostatique des microglies

comme SMAD3 et MafB (132). MafB va agir comme antagoniste au GM-CSF (=Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor) et moduler la réponse des microglies au CSF-1 permettant un contrôle de la différenciation et une régulation de leur division cellulaire pour permettre au phénotype homéostatique des microglies de perdurer, en inhibant la réponse inflammatoire et la prolifération cellulaire excessive.

La microglie est maintenue de manière autonome par la signalisation du TGF β -1 essentiel à son maintien dans un état de surveillance immune optimal pour le SNC (120). On peut identifier dans le SNC, non seulement les microglies mais également leur état d'activation sur la base de facteurs de transcription et de protéines membranaires qui leurs sont propres (Figure 17).

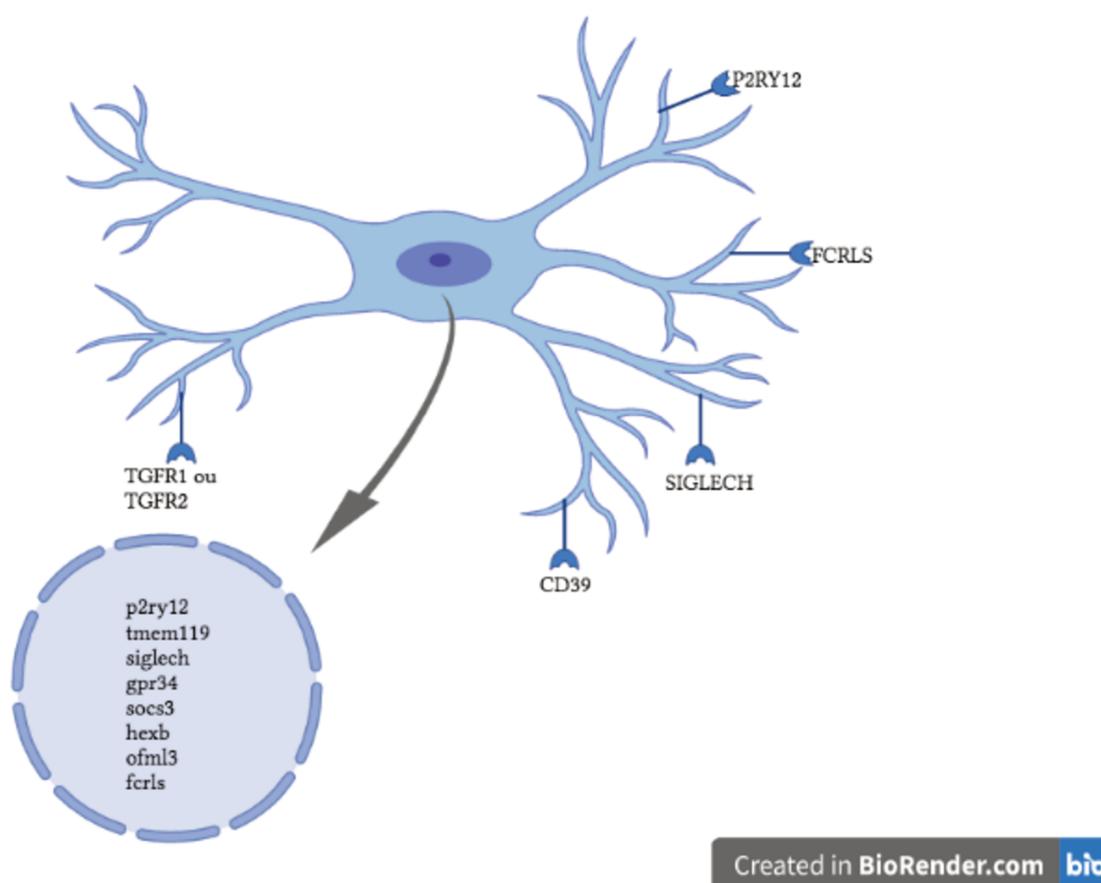


Figure 17: SCHEMA D'UNE MICROGLIE AU PHENOTYPE HOMEOSTATIQUE AVEC LES MARQUEURS D'IDENTIFICATION MEMBRANAIRE AINSI QUE LA SIGNATURE MOLECULAIRE LEUR ETANT PROPRE D'APRES (122).

II) Microglies et inflammation

A) Phénotype inflammatoire des microglies

Les microglies, comme pour les macrophages, se polarisent en fonction de l'information intégrée lors de leur surveillance immunitaire dans le SNC. Cette polarisation reflète leur état d'activation et leur capacité à s'adapter selon la constitution du milieu environnant.

Comme pour les macrophages on peut classer les microglies en fonction de leur phénotype inflammatoire ou M1, associé à une réponse cellulaire T de type Th-1. Ce phénotype M1 correspond au phénotype que l'on dit classiquement activé, par l'interféron-gamma plus ou moins le lipopolysaccharide (LPS). Dans le cas des microglies on peut y ajouter le GM-CSF, qui par homologie de lignage va entraîner la prolifération des microglies et favoriser le développement de leur phénotype inflammatoire ou M1-like. Cette activation classique change la morphologie cellulaire des microglies en allant dans le sens opposé au développement : une activation microgliale se caractérise par une forme amiboïde de la microglie avec une diminution de ses ramifications, témoin de l'hyperactivité de la cellule myéloïde (133).

L'activation des microglies se traduit également par une augmentation de leur capacité à présenter des antigènes et à réagir avec le système immunitaire. Pour ce faire, elles expriment dans ces conditions à leur surface des molécules de CMH de classe II et les molécules de co-stimulation CD80/CD86 et d'un marqueur de localisation tissulaire favorisant les interactions entre les cellules immunitaires : CCR7. S'ajoute à cette grande capacité à présenter des antigènes, une sécrétion importante de cytokines pro-inflammatoires : l'IL-12, l'IL-23, le $TNF\alpha$ et l'IL-1 β . En outre, conséquence de cette activation, on note l'induction de la NO synthétase et la production de NO ainsi que la production d'espèces réactives de l'oxygène (134).

La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires joue sur les astrocytes et va perturber l'imperméabilité de la BHE, favorisant l'infiltration de lymphocytes T et B périphériques.

La majorité des cas de SEP, sont des SEP-RR avec une récupération entre deux poussées. Cela suggère un rôle important du changement phénotypique des

microglies qui pour permettre une récupération dans le SNC, passe d'une polarisation M1 à une polarisation M2.

La division des cellules M2 repose sur l'observation que la stimulation par diverses cytokines, produit différents profils de récepteurs, de production de cytokines, de sécrétion de chimiokines et de fonctions cellulaires (134). Même si les profils de ces cellules sont divers, la seule caractéristique qui les place toutes dans la classification M2 est qu'elles expriment des médiateurs ou des récepteurs ayant la capacité de réguler à la baisse, de réparer ou de protéger l'organisme de l'inflammation (135).

Dans le cerveau les microglies peuvent maintenir un phénotype régulateur en interagissant avec les ligands (CD47, CSF-1, CD200 et CXCL3) des autres cellules du cerveau comme les neurones et les astrocytes. Le phénotype M2 des microglies ne contribue pas uniquement à la neuroprotection mais peut aussi promouvoir un processus de réparation tissulaire dans le SNC et représenter une stratégie dans le développement de thérapeutiques contre les pathologies neurodégénératives (133).

Parmi les molécules régulatrices on peut citer TREM2 (= triggering receptor expressed on myeloid cells-2), impliqué dans la maladie d'Alzheimer.

Le TREM2 de la microglie remplit une fonction importante d'élimination des débris tissulaires et de résolution des réactions inflammatoires latentes. L'absence d'expression de TREM2 sur la microglie diminue sa capacité à phagocyter les débris de la membrane cellulaire et augmente sa transcription génétique des cytokines pro-inflammatoires (136). TREM2 est important dans les microglies lors de la neurodégénération.

La polarisation des microglies n'est pas simplement M1 ou M2-like mais oscille sur un spectre de polarisation entre ces 2 « phénotypes » responsables des poussées et des récupérations entre les poussées dans la SEP (137).

B) Les microglies associées aux maladies : DAM

Les microglies activées exercent des fonctions neurotoxiques. La méthode de La cytométrie par temps de vol, ou CyTOF, a permis la construction d'une carte moléculaire microgliale. Cette cartographie réalisée a révélé, au sein des microglies, une perte de leur statut homéostatique au cours du vieillissement et dans les modèles murins de maladies neurodégénératives et de SEP.

A partir de ces différents modèles, il a pu être observé que l'inflammation dans la SEP est principalement liée à l'infiltrat cellulaire périphérique tandis que dans le modèle murin mimant la maladie d'Alzheimer et autres pathologies neurodégénératives cette inflammation est restreinte aux cellules gliales (138).

Relativement à la SEP, dans les phases précoces de la maladie, les microglies vont simplement proliférer pour répondre à l'atteinte inflammatoire du parenchyme cérébral. A un stade plus avancé de la maladie, au moment de la phase neurodégénérative de la SEP, on observe deux phénotypes de microglies activées, chacun caractérisé par un profil d'expression génique lié aux réponses interféron de type I ou de type II (139).

Un phénotype de microglie est associé aux maladies neurodégénératives, on les appelle les DAM (= Disease associated microglia). Ces DAMs sont caractérisées par l'augmentation de l'expression de gènes en lien avec le métabolisme des lipides et la phagocytose, suggérant un rôle bénéfique dans la maladie d'Alzheimer.

Le programme génétique des DAMs est impliqué dans un processus en 2 étapes. La première étape est une diminution de la transcription des gènes clés régulateurs impliqués dans le phénotype homéostatique des microglies. S'en suit la seconde étape dépendante d'un programme codant pour TREM-2 lié à la phagocytose et au métabolisme des lipides (Figure 18) (140).

Un profil commun de ces DAMs est retrouvé dans l'EAE, et les modèles murins d'Alzheimer et d'amyotrophie latérale sclérosante.

Relativement à ce profil génique des DAMs, on observe une expression accrue de gènes pro-inflammatoires : *Apoe*, *Itgax*, *Ccl-2*, *Clec7a* et *Axl*.

Comme énoncé précédemment, la diminution des gènes homéostatiques, à savoir : *P2ry12*, *Tmem119*, *Csf-1R*, *Hexb*, *Mertk* et *Cx3CR1*.

Pour ce changement majeur de profil transcriptionnel dans les microglies, la voie TREM-2-apolipoprotéineE a été identifiée comme majeure vers le changement de phénotype des microglies homéostatiques en DAMs (141).

Cette voie d'activation TREM-2-apolioprotéineE est impliquée dans la démyélinisation, en témoigne son implication dans la phagocytose de la myéline (142).

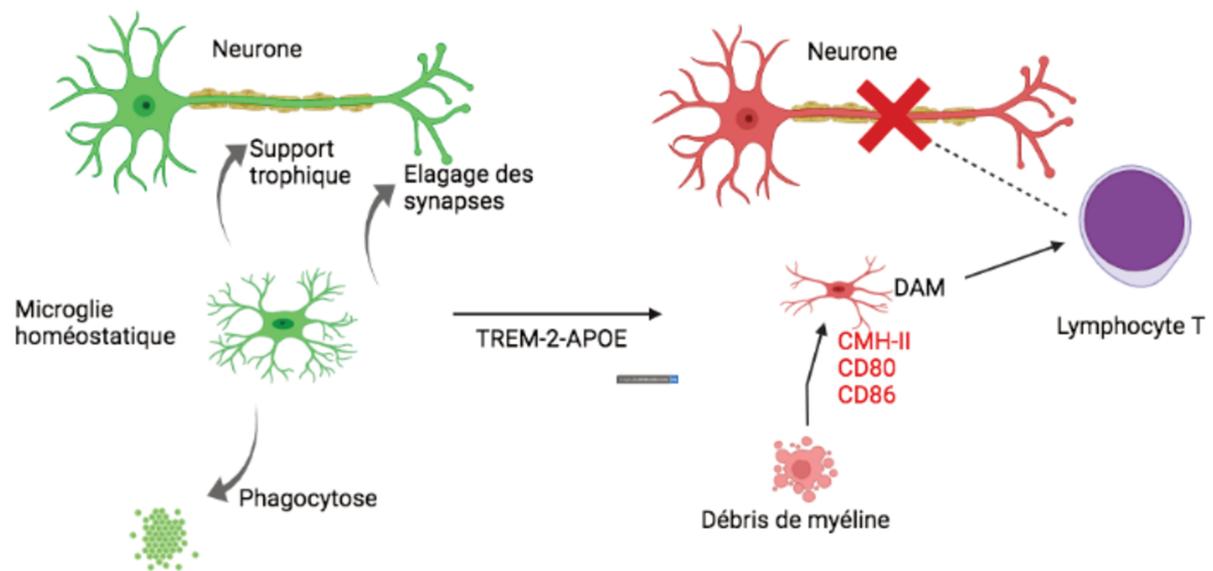


Figure 18 : SCHEMA RESUMANT L'ACTION DES MICROGLIES SELON LEUR ETAT D'ACTIVATION.

III) Les microglies dans la SEP

L'étude génomique des gènes de susceptibilité à développer la SEP a montré que les gènes des microglies sont fortement plus associés au risque de développer la maladie que ceux des neurones et des astrocytes, suggérant donc un rôle central de la microglie dans la physiopathologie de la maladie (23).

L'identification précise des causes et mécanismes de la SEP reste encore à élucider, mais l'analyse génétique, la proximité des microglies au niveau des lésions actives de SEP à proximité des lymphocytes T pathogènes sont en faveur de l'implication des microglies.

Les microglies et lymphocytes T interagissent entre eux pour exacerber le processus inflammatoire dans le SNC. Relativement à cette co-localisation des au niveau des lésions des microglies et des lymphocytes T, on retrouve un phénotype activé microglial semblable au DAM décrit précédemment.

L'interaction entre ces deux populations cellulaires de par leur proximité se fait de 2 manières : par contact cellulaire direct et par la sécrétion de cytokines.

On observe une corrélation entre le nombre de de cellules T infiltrantes, le nombre de microglies au niveau des lésions et l'étendu des dommages axonaux.

Dans ces lésions, les microglies expriment à leur surface le HLA-DR, marqueur d'activation, des molécules de co-stimulation CD80 et CD 86, suggérant une capacité des microglies à présenter l'antigène aux lymphocytes T pour les réactiver au niveau du SNC. Cependant, bien que suggérer cette propriété des microglies n'a pas encore été mise en évidence (143).

Ces lymphocytes T ont été sensibilisés en périphérie du SNC et ce sont retrouvés au moment de la poussée de SEP dans le SNC. Ils persistent à l'état quiescent et surveillent le SNC en attendant une nouvelle stimulation. Dans les phases progressives de SEP, cet infiltrat inflammatoire de cellules immunes est compartimentalisé dans le SNC avec pourtant une extension de ces lésions. Un lymphocyte ne peut perdurer dans un état perpétuel d'activation, il a besoin de signaux de croissance et de stimulation par d'autres cellules immunitaires. Dans le cas de la SEP, et en particulier dans les formes progressives, les microglies semblent être les chefs d'orchestre de cette réponse

immunitaire à l'origine de la dégradation neuronale responsable du processus de neurodégénération.

Pour appuyer ce rôle des microglies de cellules présentatrices d'antigènes dans cette situation inflammatoire, il a été montré dans des conditions physiologiques la capacité de la myéline à phagocyter des débris cellulaires et particulièrement des résidus de myéline.

Les microglies dans les différentes lésions jouent un rôle de « pivot » immunitaire. Dans les lésions actives, on retrouve un phénotype activé semblable aux DAMs qui favorise le recrutement des lymphocytes T cytotoxiques. Dans les lésions inactives, le phénotype observé est un phénotype pro-régénérateur, notamment par la sécrétion d'IGF-1 (=Insuline Growth factor-1) qui va favoriser la remyélinisation des zones lésées par les oligodendrocytes (144).

Cette capacité à présenter les antigènes n'a pas été validée *in vitro*, la microglie seule n'est pas capable d'induire une réponse cellulaire T polarisée Th-1 en réponse après stimulation de celles-ci avec le PLP comme antigène du SNC et des stimulateurs de la réponse immune, l'interféron gamma et le LPS (=lipopolysaccharide). On peut en partie l'expliquer par une expression modérée du HLA-DR, CD40, CD80 et CD86 au niveau de la membrane microgliale. Cela montre les limites d'un modèle *in vitro* ne tenant pas compte de tous les signaux de reçoivent les microglies pour devenir des DAMs et être capables de présenter correctement l'antigène aux lymphocytes T cytotoxiques et leur capacité à détruire la myéline (145).

Outre ces interactions cellules-cellules entre les microglies et les lymphocytes T dans le SNC, on observe également un dialogue intercellulaire via la sécrétion de facteurs solubles.

La sécrétion de facteurs solubles par les microglies peut avoir deux grands types d'impact sur le SNC.

Soit une action directe sur les neurones via une altération de leurs mitochondries, avec la sécrétion de facteurs neurotoxiques directes comme les espèces réactives de l'oxygène, un excès de sécrétion de glutamate ou encore des protéases (146)

Soit une action indirecte en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires comme le $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ et l' $IL-6$ qui vont propager l'inflammation dans le SNC et favoriser une

infiltration leucocytaire périphériques. Pour le $TNF\alpha$ en particulier, on observe une boucle d'auto-amplification : les lymphocytes T activés entraînent la sécrétion de $TNF\alpha$ les microglies, qui elles vont favoriser l'infiltration cellulaire d'autres lymphocytes dans le SNC (147).

Relativement à cette boucle d'auto-entretien de la réponse inflammatoire dans le SNC entre les microglies et les lymphocytes T, les lymphocytes T induisent un phénotype microglial inflammatoire, tandis que les microglies entretiennent la polarisation de type Th-1 délétère de ces lymphocytes T.

Les microglies font parties des acteurs majeurs de la réponse auto-immune dans la SEP. Cibler spécifiquement cette population cellulaire, pour atténuer le phénotype inflammatoire et neurodégénératif, permettrait de manière indirecte de préserver un contingent suffisant de neurones pour exercer leurs fonctions effectrices, de restaurer une communication intercellulaire avec les autres types de cellules gliales et un maintien à long terme de l'homéostasie cérébrale.

Partie 5 : Thérapeutiques dans la SEP

I) Les traitements de crises en France

Le traitement des poussées de SEP repose exclusivement sur une atténuation immédiate de la réponse inflammatoire. On ne considère comme traitements des poussées uniquement les anti-inflammatoires calmant la phase critique sans agir sur la diminution de la fréquence entre les poussées ni sur les acteurs immunitaires à long terme.

Il repose principalement sur l'utilisation à haute dose de corticostéroïdes au mécanisme d'action bien connu : vont jouer sur un récepteur nucléaire et inhiber le facteur de transcription NF-Kb responsable de la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires et stopper l'inflammation. De plus des hautes doses de corticoïdes ont un effet non négligeable sur la lymphopoïèse, ils diminuent le nombre de lymphocytes circulants les empêchant ainsi de migrer au niveau du SNC.

Sur une courte période de traitement, uniquement au moment de la poussée, les hautes doses de corticoïdes n'induisent pas d'insuffisance surrénalienne et moins d'effets indésirables qu'à doses plus faibles sur le long terme comme c'est le cas dans d'autres pathologies auto-immunes.

II) Traitements modifiant la maladie ou DMT en France

A) Traitements de première ligne

On appelle traitement modifiant la maladie (=DMT) tout traitement permettant de réduire la fréquence et la sévérité des poussées de SEP.

- Interféron Bêta (IFN)

Le premier DMT autorisé dans la SEP, est l'interféron- β . Il montre des propriétés immunomodulatrices en jouant sur les récepteurs de l'interféron-gamma en diminuant leur affinité pour leur ligand naturel et en augmentant leur internalisation et leur dégradation, diminuant la réponse Th-1 surexprimée dans la SEP. L'interféron- β augmente également les capacités immunosuppressives des cellules périphériques.

Les effets de l'interféron sur le système immunitaire, passent par une augmentation des cytokines de type Th-2 (IL-4 et IL-10), une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires majoritairement de type Th-17 (IL-17, l'ostéopontine, IL-23 et un peu Th-1 : IFN-gamma et le $TNF\alpha$). Il permet également de limiter la diapédèse leucocytaire vers le SNC : diminution des molécules d'adhésion, diminution de MMP-9 (métalloprotéase 9) réduisant l'altération de la BHE et corrélée cliniquement à la diminution des lésions. *In vitro*, l'interféron augmenterait la production de NGF (= Nerve Growth factor), provoquant une amélioration de la régénération de la BHE.

Les effets mécanistes de l'IFN se manifestent cliniquement par une réduction de l'activité des lésions à l'IRM de 30%, une réduction de l'atrophie cérébrale, une augmentation du temps pour l'apparition des symptômes neurologiques, une diminution du taux de rechute, réduction du risque de progression durable du handicap et une réduction du nombre de lésions observées au Gd+ sur l'imagerie (148).

Il n'y a pas d'action clairement identifié de ce traitement sur les microglies à ce jour.

- Acétate de glatiramère

Il agit sur le système immunitaire via les cellules de l'immunité innée, les faisant sécréter des cytokines anti-inflammatoires et régulatrices qui vont moduler les fonctions adaptatives des lymphocytes T et B.

L'acétate de glatiramère qui est un analogue synthétique de la protéine basique de la myéline (= MBP), va empêcher la stimulation de lymphocytes T réactifs en se liant par compétition au CMH de classe II des cellules présentatrices d'antigènes. On observe avec ce « faux » substrat un changement de la polarisation des lymphocytes T-helper de la voie Th-1 à la voie Th-2 via une modification des cytokines sécrétées et une induction de lymphocytes T régulateurs participant à l'atténuation de l'événement inflammatoire.

Son action sur les microglies, est une atténuation de l'activation microgliale et une polarisation de ces dernières vers une type M2-like tolérogène (149).

Au niveau neuronal, il a un effet neuroprotecteur en augmentant la sécrétion de BDNF (= Brain-derived neurotrophic factor) et participe à accélérer la réparation des sites démyélinisés via l'induction de la prolifération et de la différenciation des OPC en oligodendrocytes myélinisant. Cliniquement, ses effets s'observent par une réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées ; une réduction de la formation de nouvelles lésions ; un ralentissement de la progression de la maladie vers les phases progressives et une amélioration de la qualité de vie en diminuant la fatigue des patients (150) (151).

- Ocrelizumab

C'est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20. Se fixe sur un domaine différent du Rituximab molécule phare dans la déplétion du répertoire de lymphocytes B périphériques.

Le CD20 est un antigène de surface cellulaire présent sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires, mais qui n'est pas exprimé à la surface des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes. La réinitialisation du répertoire périphérique de lymphocytes B, empêche un nouvel infiltrat de lymphocytes B vers le SNC. Son emploi permet de ralentir la fréquence des poussées et la progression de la maladie.

Il ne passe pas le BHE, dans les formes secondaires, pas d'efficacité sur les lymphocytes B retrouvés au niveau des follicules ectopiques dans le SNC et n'est pas directement actif sur les microglies (152) (153).

- Tériflunomide

Le tériflunomide est un médicament immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires qui inhibe sélectivement et de manière réversible l'enzyme mitochondriale dihydro-orotate déshydrogénase, ce qui entraîne l'inhibition de la synthèse de novo de la pyrimidine et un effet cytostatique subséquent sur la prolifération des lymphocytes T, il agit comme un antimétabolite.

On observe une diminution de l'infiltrat cellulaire T type Th-17/voir th-1 via diminution de la sécrétion de cytokines polarisantes par les monocytes type : IL-6, IL-8 et MCP-1.

Relativement à ses effets sur les cytokines pro-inflammatoires, le tériflunomide semble agir directement sur les microglies activées du SNC, réduisant la production de ces cytokines sans limiter les capacités phagocytaires *in vitro* des microglies.

Les effets observés chez l'Homme sont une diminution de la taille et de l'extension des lésions objectivé par l'imagerie, on observe une efficacité à long terme. Pour maximiser les chances de réponse à ce traitement, il est nécessaire de le démarrer le plus précocement possible (154).

- Diméthyl-fumarate (=DMF)

Les réponses pharmacodynamiques du diméthyl-fumarate sont principalement médiées par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2. Ce traitement augmente l'expression de gènes antioxydants NRF2-dépendants.

Il réduit significativement l'activation des cellules immunitaires et la libération ultérieure de cytokines pro-inflammatoires en réponses aux stimuli inflammatoires. Cela réduit l'environnement cytokinique prompt à polariser les lymphocytes T vers les voies Th-1 et Th-17 et promeut un environnement cytokinique de type Th-2 anti-inflammatoire. On observe la première année de traitement une diminution du nombre de lymphocytes circulants de l'ordre de 30% puis une stabilisation (Figure 19).

Il diminue le taux de rechute et le nombre de lésions cérébrales et, par conséquent protège les patients atteints de SEP contre un déclin supplémentaire des fonctions motrices et cognitives. En raison de son administration orale pratique, le DMF constitue une alternative pour les patients atteints de SEP qui refusent ou ne peuvent

tolérer les thérapies injectables en raison de leur anxiété ou des effets liés aux injections (155) (156).

Relativement à son action sur les microglies, le diméthyl-fumarate est une petite molécule qui passe directement la BHE et qui est capable via l'activation de HCARP-2 sur les microglies activées de limiter la sécrétion de cytokine pro-inflammatoires. Il permet l'inhibition de la voie d'activation intracellulaire NF-κB pro-inflammatoire, contribuant à une stabilisation des DAMs.

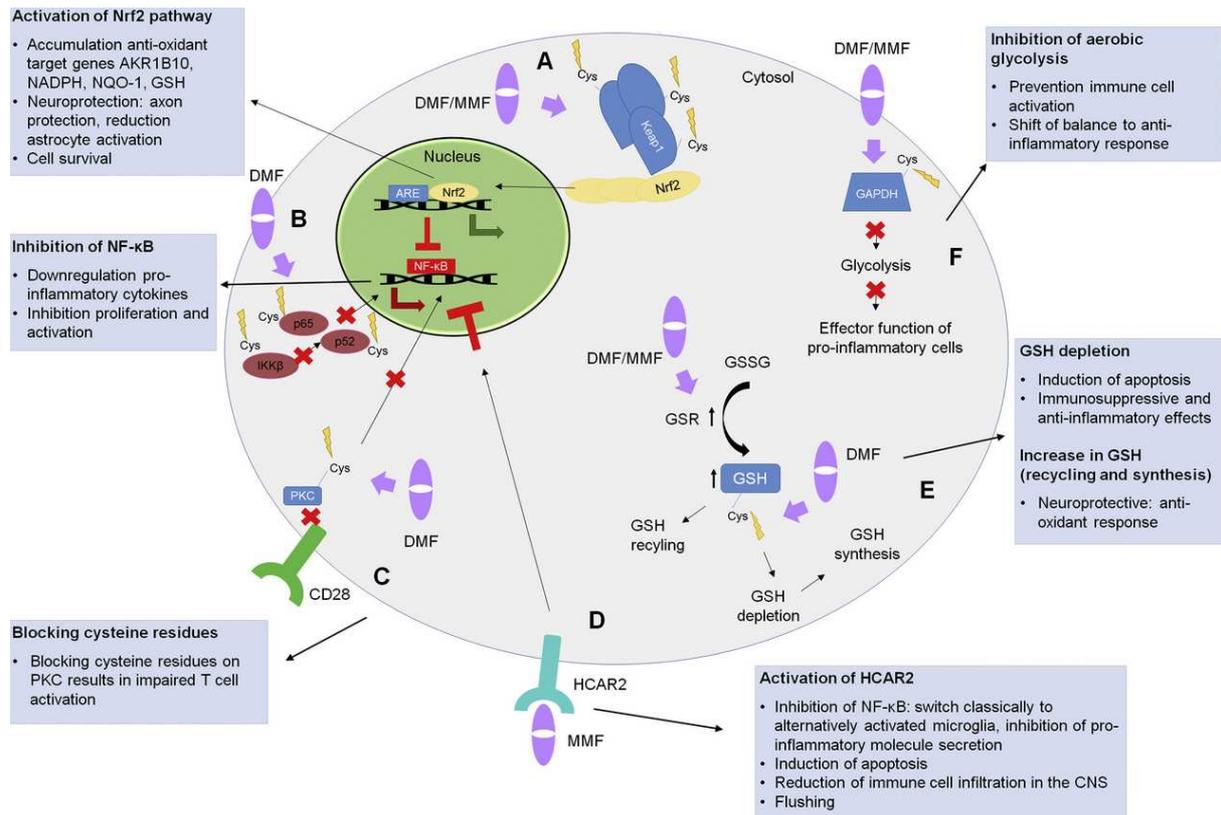


Figure 19 : MECANISMES D'ACTION DU DMF D'APRES (155).

B) Traitements de seconde ligne

- Alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par manipulation génétique, spécifique d'une glycoprotéine de 21-28 kD située à la surface des lymphocytes le CD52.

Le CD52 est principalement exprimé sur les lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins. L'anticorps provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps.

Il exerce ses effets immunomodulateurs avec une déplétion initiale des lymphocytes, imposant la reconstitution immunitaire avec un rétablissement de l'homéostasie. La reconstitution du système immunitaire va réduire les proportions de certaines sous-populations préjudiciables. Après traitement on observe une augmentation des lymphocytes T régulateurs et des lymphocytes T et B mémoires, aux dépens des lymphocytes inflammatoires.

La déplétion en lymphocytes B et T périphériques induite par ce médicament et suivie d'une repopulation pourrait réduire le risque de poussée et donc ralentir la progression de la maladie.

Ce traitement n'est pas directement actif sur les microglies et n'accède pas à la BHE si celle-ci est restaurée.

- Cladribine

Analogue nucléosidique de la désoxyadénosine, prodrogue inactive nécessitant une triphosphorylation pour être active sous forme de Cd-ATP. Cette phosphorylation est dépendante de la teneur cellulaire en désoxycytidine kinase en concentration plus importante dans les lymphocytes T et B que dans les autres populations de cellules immunitaires. Ce composé actif, le Cd-ATP va exercer une action directe et indirecte sur la synthèse d'ADN et la fonction mitochondriale responsable de l'induction de l'apoptose des lymphocytes auto-réactifs. On observe sous ce traitement une

diminution rapide des lymphocytes TCD4+ et TCD8+ circulants. On observe également de façon moindre la réduction des lymphocytes B et des cellules NK dans le compartiment périphérique. On observe chez les patients sous traitement, une diminution des lésions actives par imagerie et une diminution de l'activité de la maladie, un ralentissement de la progression de la maladie, une réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées. Ces effets restent à pondérer, car ce traitement n'a pas été comparé à un traitement de référence mais face à un placebo (157).

Du fait de sa structure physico-chimique, cette molécule passe la BHE. Elle joue un rôle sur les cellules résidentes du SNC, notamment sur les microglies activées mais pas les microglies naïves. En effet, il semblerait que l'activation des microglies entraîne une surexpression par ces dernières d'une enzyme, la désoxycytidine kinase (DCK), enzyme dont l'activité est modulée par la cladribine (158).

- Fampiridine

C'est un inhibiteur des canaux potassiques, qui va réduire le courant ionique à travers ces canaux ; prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action dans les neurones démyélinisés et la fonction neurologique en améliorant la conduction dans le SNC. L'efficacité de ce traitement est limitée à l'amélioration de la capacité à marcher (159).

On ne note pas d'action propre de ce traitement sur les microglies.

- Biotine à haute dose

C'est un cofacteur essentiel de 4 carboxylases (présentes dans les oligodendrocytes) importantes pour la synthèse d'acides gras qui vont contribuer à la réparation de la myéline et avoir un rôle protecteur vis-à-vis de l'hypoxie neuronale faisant suite à la dégradation de l'axone. D'un point de vue théorique, ce médicament semblait être un candidat pour les phases progressives de SEP.

Chez l'Homme, on observe une amélioration du handicap en lien avec la maladie chez 13% de patients sous traitement avec une diminution de la progression de la maladie, les effets bénéfiques chez ses patients répondeurs perdurent dans le temps. L'une des causes de son faible nombre de répondeurs, néanmoins significativement plus

élevé que dans le groupe placebo, est le délai de la mise sous traitement. En effet, retarder la mise sous traitement par biotine à haute dose diminue les chances d'observer un effet bénéfique chez l'Homme (160).

A ce jour, il n'y a pas eu de mise en évidence d'une action de ce traitement sur les microglies.

- Mitoxantrone

C'est un agent réactif de l'ADN qui s'intercale dans l'ADN par des liaisons hydrogène provoquant des liaisons transversales et des cassures des brins. Il interfère également avec l'ARN et est un puissant inhibiteur de la topoisomérase II, une enzyme responsable du déroulement et de la réparation de l'ADN endommagé. Ce composé bloque le cycle cellulaire en phase G2.

In vitro, le mitoxantrone a montré qu'il inhibait les lymphocytes B, les lymphocytes T et la prolifération des macrophages et la détérioration de la présentation des antigènes, de même que la sécrétion de l'interféron gamma, du facteur de nécrose tumorale alpha et l'interleukine 2.

Il exerce ses propriétés immunosuppressives par action cytotoxique sur les Lymphocytes B et T, réduisant la fréquence et la sévérité des poussées et entraîne une diminution de la capacité migratoire des monocytes dans le SNC et favorise la production de cytokines Th-2 via les TCD4+ (161).

Ce traitement n'a pas d'effet direct sur les microglies.

- Natalizumab

Anticorps monoclonal humanisé de type IgG-4 reconnaissant le CD49d ou chaîne alpha-4 du VLA-4 (=Very late antigen-4), un composant des intégrines alpha-4 bêta-1 et alpha-4 bêta-7. Il va empêcher la liaison de l'intégrine à son ligand le VCAM-1 et bloquer la diapédèse leucocytaire vers le SNC et limiter l'infiltrat cellulaire périphérique. Les lymphocytes T polarisés Th-1 et Th-17 vont s'accumuler dans le compartiment périphérique, la migration des lymphocytes B vers le parenchyme cérébral sera réduite également avec une diminution de la synthèse d'immunoglobulines oligoclonales intra-thécales. Le problème avec ce mécanisme d'action est qu'il amoindrit fortement la capacité de l'organisme à recruter des cellules

périphériques pour se défendre contre un agent pathogène. L'agent pathogène majoritaire en question avec ce traitement est le JC virus, responsable de leuco-encéphalite multifocale progressive. En limitant l'accès au SNC des lymphocytes T polarisés, on observe une diminution de l'activation des microglies, sans pour autant d'action directe sur ces dernières en cas de reperméabilisation et de compartimentalisation de l'inflammation dans le SNC, ce que l'on observe dans les formes progressives de SEP.

On observe chez l'Homme sous Natalizumab, une réduction de la sévérité et de la fréquence des poussées, et un ralentissement de la progression vers les formes progressives (162) (163).

- Fingolimod

Le fingolimod est un traitement immunomodulateur se liant aux récepteurs à la sphingosine-1-phosphate. Il agit comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate sur les lymphocytes et les microglies.

Cela provoque une séquestration des lymphocytes dans les ganglions, entraînant une redistribution des lymphocytes dans d'autres compartiments non circulants et ralentissant l'échange entre ces derniers. Chez l'Homme cela se traduit par une diminution de la fréquence et de la sévérité des poussées, une diminution de la progression à des stades invalidants (164) (165).

Le fingolimod semble également avoir une action sur les microglies. En effet, le fingolimod module l'activation microgliales sans l'abolir pour autant en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires et en diminuant l'immunoréactivité microgliale en l'absence de lymphocytes (166).

Pour tous les médicaments cités, source www.theriaque.org.

L'offre actuelle de thérapies pour la SEP reste insuffisante à ce jour. En effet, tous ces traitements ne sont efficaces que dans les phases rémittentes-récurrentes de SEP et non dans les formes progressives.

Pour pallier à ce manque et à cette impasse thérapeutique actuelle dans ces formes secondaires de SEP, de nouvelles thérapies doivent être testées. Nous allons

maintenant aborder la partie sur les thérapies émergentes, centrées sur leurs actions sur les microglies.

Partie 6 : Thérapies émergentes et microglies

I) Axes de développement

Comme vu dans la partie 4, les microglies jouent un rôle de chef d'orchestre des relations intercellulaires dans le SNC.

Le stress oxydatif et la neuro-inflammation contribuent à l'élaboration d'un cercle vicieux exacerbant le processus de neuroinflammation.

Le développement de thérapies ciblant les microglies se base sur différents axes. Le premier axe concerne l'axe de TREM-2/DAP12 que l'on retrouve au niveau des microglies. Ce récepteur membranaire des microglies (TREM-2) et son cofacteur de transduction de signal (DAP12) sont impliqués dans la régulation de la réponse inflammatoire et dans la promotion de la phagocytose des corps apoptotiques des neurones (167). TREM-2 va atténuer la réponse inflammatoire en régulant négativement l'activation de facteur de transcription NF- κ B médiée par la voie du TLR-4 et déplacer la polarisation de type M1-like pro-inflammatoire vers une polarisation de type M2-like anti-inflammatoire. La fine régulation de TREM-2 est un axe de développement de traitements dans la maladie d'Alzheimer : une accentuation de la capacité de phagocytose afin d'épurer les dépôts de peptides amyloïdes. Dans la SEP, c'est le mécanisme inverse, une diminution de son activité afin de limiter la neuro-inflammation.

Un autre axe de développement de thérapeutiques visant les microglies est l'axe CX3CL-1(fraktaline) et son récepteur CX3CR1 retrouvé à la surface des cellules des lignées macrophagiques dont les microglies font parties. Cet axe a un rôle dans la communication entre les neurones et les microglies. Il est impliqué dans la suppression homéostatique de l'activation microgliale, la régulation de la chémo-attraction et la plasticité synaptique. Un agoniste de CX3CR1 capable de migrer dans le SNC et d'exercer son action sur les microglies, ralentissant la neurodégénération et limitant l'infiltrat périphérique au moment des poussées.

Autre axe visant à réguler les microglies, l'axe CD200 exprimé sur les neurones avec son ligand CD200R exprimé sur les microglies. Il régule l'activation des microglies, un agoniste de CD200R en concentration efficace au niveau du SNC, pourrait restaurer

le phénotype homéostatique des microglies suractivées dans la SEP et limiter le développement du processus inflammatoire et neurodégénératif (168).

Les microglies sont les principales cellules du SNC capables de transporter et éliminer un excédent de Fer libéré par les cellules lysées du SNC. Elles jouent le rôle d'épurateur, afin de limiter sa toxicité. Le fer en excès dans le SNC aggrave le processus de neuroinflammation. Les microglies activées vont sécréter des facteurs pro-inflammatoires qui vont à leur tour contribuer au dépôt du Fer dans le SNC via l'augmentation de l'expression d'IRP-1 (dans les microglies) et des transporteurs du fer, cercle vicieux qui pourrait être ciblé par un traitement visant à diminuer le relargage de Fer par la microglie ou épurant ce Fer toxique au sein du SNC.

Autre axe important dans les thérapies émergentes, l'axe entre le microbiote intestinal et le cerveau.

Le microbiote intestinal peut jouer sur la perméabilité de la BHE. Il joue un rôle important sur les microglies également. En effet, la production d'acide gras à chaînes courtes sont impliqués dans la régulation de l'homéostasie des microglies. Les microglies vont à leur tour contrôler l'activation des astrocytes par des échanges entre le TGF- α et le VEGF-B des microglies avec ErbB1 et FLT-1 sur les astrocytes. Les métabolites du microbiote intestinal vont moduler l'inflammation du SNC soit en limitant la pathogénicité soit en l'accentuant en activant les microglies ou en favorisant leur phénotype homéostatique (169).

La modification du microbiote intestinal par le biais d'une greffe de matière fécale d'un sujet sain à un sujet atteint de SEP apparaît comme une potentielle thérapeutique émergente visant les microglies. Actuellement, la caractérisation claire et précise du microbiote n'est pas encore établie, mais la dysbiose intestinale est bien impliquée dans les phénomènes inflammatoires du SNC (170).

II) Atténuation de la polarisation M1-like des microglies

Comme vu précédemment, la polarisation vers un phénotype inflammatoire des microglies M1-like est délétère si excédante.

- Approches ciblant les TLR des microglies

L'activation des microglies passe par la voie de récepteurs de l'immunité innée, les Toll-like receptors (=TLR), particulièrement les TLR-2. Le Candésartan molécule utilisé dans l'hypertension artérielle inhibe l'expression de TLR-2 et 4 au niveau des microglies (171).

Un antagoniste de TLR-4, une petite molécule pouvant pénétrer dans le SNC, TAK-242, diminue le stress oxydatif engendré par l'activation microgliale (172).

- Approches ciblant les voies de signalisation cellulaires

Pour ces approches, la principale voie de signalisation ciblée est la voie du facteur de transcription NF- κ B. Un traitement régulateur de cette dernière inhibe la polarisation M1 et restaure une homéostasie microgliale.

- Approches ciblant le stress oxydatif

Ces approches ont pour but de réduire la production de métabolites toxiques issus de l'activation microgliale. En inhibant l'activation microgliale, cela entraîne une suppression de la génération de facteurs neurotoxiques, une suppression de la production NO synthase et des cytokines pro-inflammatoires.

- Approches ciblant les cytokines

Ces approches restent d'un intérêt plus limité que les autres approches : on traite les conséquences et non les causes.

Autre stratégie de développement de thérapeutiques visant les microglies dans la SEP, promouvoir la polarisation de type M2-like aux propriétés anti-inflammatoires.

III) Accentuation de la polarisation M2-like des microglies

L'injection d'IL-10 en intra-thécale dans des modèles expérimentaux de maladies de Parkinson entraîne une augmentation de l'expression de la tyrosine hydroxylase, inhibe la NO synthase inductible et exacerbe la production de facteurs aux propriétés anti-inflammatoires (173). En faisant le parallèle avec ce qui fonctionne sur d'autres pathologies du SNC, on peut également citer les inhibiteurs des phosphodiésterases 4 et 5, efficace dans le modèle murin de maladie de Parkinson induite pour induire le phénotype M2-like des microglies. En inhibant ces phosphodiésterases, on observe en intracellulaire une augmentation de l'AMP cyclique qui va entraîner une amélioration des capacités de phagocytose de la microglie, essentiel pour épurer le SNC des débris cellulaires et prévenir des cascades de réactions inflammatoires ; et inhiber la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires (174).

La vitamine D jouerait également sur la polarisation des microglies de manière bénéfique dans le contexte de neuroinflammation. La forme active de la vitamine, la vitamine D3 joue un rôle en faveur du type M2-like, en réduisant les facteurs pro-inflammatoires en inhibant l'activation du facteur ERK (=extracellular signal-regulated kinase).

Ce mécanisme d'action a pour conséquence de diminuer la libération de NO synthase inductible, diminue l'expression à la surface des microglies des TLR-4 et diminue la production de cytokines pro-inflammatoires (175). Par une autre mécanisme cellulaire, la vitamine D3 accentue la polarisation M2-like. Elle fait sécréter de l'IL-10 à la microglie. Cette cytokine va induire dans la signalisation cellulaire SOCS-3 (=suppresseur de la signalisation des cytokines 3).

Une fois cette voie de signalisation activée dans la microglie activée, celle-ci va réguler à la baisse la réponse immunitaire pro-inflammatoire et prévenir les dommages tissulaires (176).

Une autre manière de limiter l'activation microgliale consiste à utiliser un agoniste de PPAR-gamma (= peroxisome proliferator-activated receptor). PPAR-gamma a un rôle important dans la régulation négative des activateurs des microglies, dans la neuroinflammation, le stress oxydatif, et la dysfonction mitochondriale via la régulation

de CD200 et CD200R1. L'activation de PPAR-gamma dans les microglies va entraîner un changement de polarisation du phénotype M1-like vers le phénotype M2-like (177).

IV) Cibler les formes progressives

Toutes ces nouvelles approches thérapeutiques sont intéressantes pour améliorer la prise en charge des patients atteints de SEP. Cependant, pour beaucoup elles ne cibleraient que des phases précoces de la maladie en amont de la compartimentalisation de l'infiltrat inflammatoire retrouvé dans les formes progressives.

Rapide rappel fondamental de ces formes progressives, la présence et le développement de follicules ectopiques composés de lymphocytes TCD8+, TCD4+ et de lymphocytes B « coincés » dans le SNC après la re-perméabilisation de la BHE.

Une approche pour cibler ces lymphocytes dans les formes secondaires est l'emploi d'une petite molécule pouvant passer la BHE et ralentir la réponse auto-immune du SNC.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Burton (BTK) font parties de cibles thérapeutiques émergentes les plus prometteuses. Ils bloquent cette enzyme cruciale dans la maturation des lymphocytes B. Les lymphocytes B auto-réactifs, comme ceux retrouvés dans ces follicules ectopiques y sont plus sensibles que les lymphocytes « sains » circulants.

Ces inhibiteurs de BTK ne permettent pas aux nouvelles cellules de sortir de la moelle, donc une action sur le pool circulant de lymphocytes B naïfs matures ; mais pas d'action sur les lymphocytes B mémoires circulants ni les plasmocytes sécréteurs d'anticorps dans leur niche médullaire.

La BTK soutient la signalisation du BCR (B cell-receptor) pendant la sélection des lymphocytes B dans le compartiment folliculaire et les populations F0 et B1(Lymphocyte B naïf transitionnel) mais n'est pas nécessaire pour le maintien de ces populations (Figure 20).

Dans le cas de la SEP, ces inhibiteurs de BTK vont permettre une réduction des cellules B auto-réactives dans une plus large mesure que les cellules B normales, se traduisant par une perte des auto-anticorps pathogènes, tout en maintenant le taux d'anticorps totaux circulants permettant de lutter contre les infections (178) (179).

Ces inhibiteurs de BTK ont un rôle sur les microglies : ils régulent la capacité de phagocytose des microglies et donnent dans des modèles expérimentaux de maladie d'Alzheimer des résultats prometteurs sur la neuroinflammation avec des pertes neuronales (comme c'est le cas dans les formes progressives de SEP également) (180).

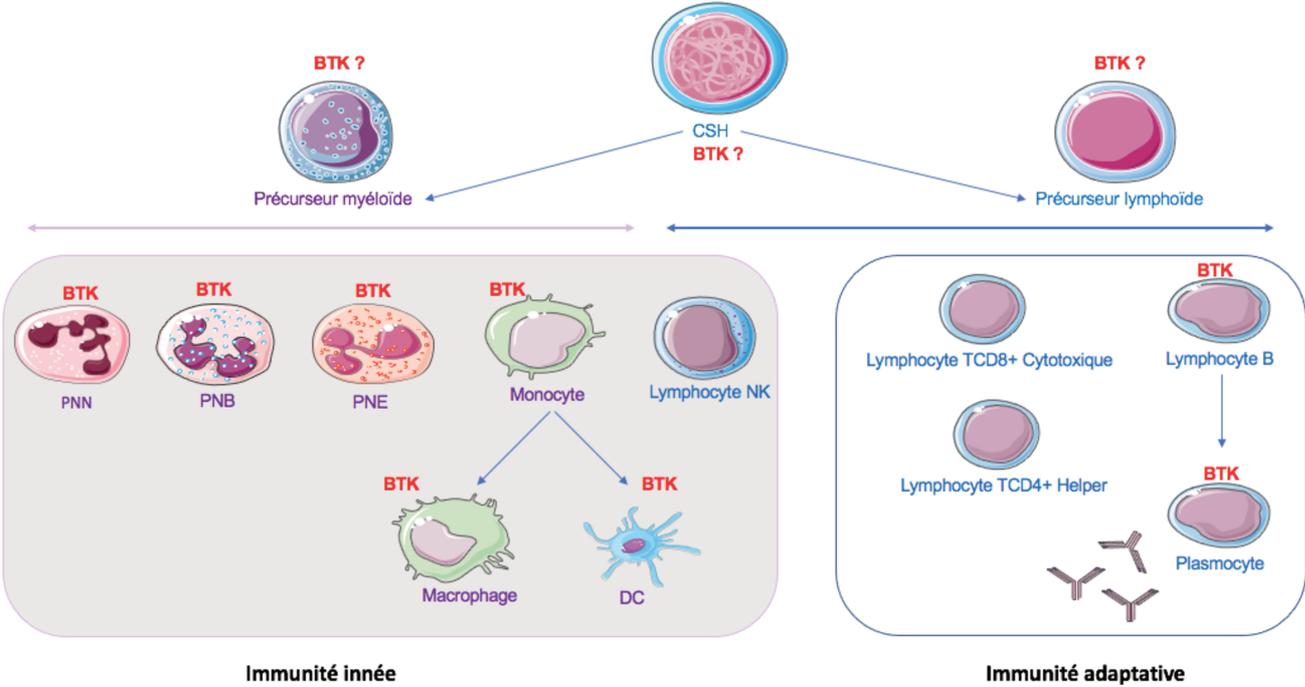


Figure 20 : EXPRESSION DE BTK SELON LE TYPE CELLULAIRE.

Les différentes implications de la BTK en situation physiologique varient en fonction du type cellulaire sur lequel est exprimé cette tyrosine kinase, mais globalement la BTK a des rôles dans :

- La signalisation BCR/CD19
- La signalisation du récepteur du fragment constant des immunoglobulines
- La signalisation entre les TLR et MYD88 : interactions des domaines cytoplasmiques de TLR avec MYD88
- La promotion du signal de reconnaissance et de co-stimulation médiée par le CMH et CD40 au niveau intracellulaire
- L'inflammasome NLRP3 : la BTK active la caspase qui va *in fine* entraîner la sécrétion d'IL-1 β
- La signalisation des récepteurs des chémokines CXCR4 et CXCR5 : la BTK interagit avec des petites protéines G
- L'induction d'IL-33 par les macrophages M2 au cours d'une inflammation stérile de type II

Le rôle des inhibiteurs de BTK reste néanmoins à être démontré dans la SEP mais la connaissance de ces médicaments, la gestion de leurs effets indésirables et le potentiel de ces derniers laissent espérer un élargissement de leur utilisation en thérapeutique.

Conclusion

La SEP est une maladie multifactorielle avec des déterminants génétiques mais dont l'impact environnementale de patient sur son développement reste prépondérant.

Les microglies jouent le rôle de chef d'orchestre de la réponse immune au sein du SNC, notamment en réponse aux dommages tissulaires via leur sensome. En réponse aux corps apoptotiques dans neurones mourant dans les phases progressives celles-ci vont maintenir un rôle délétère dans la physiopathologie de la SEP.

Le développement de thérapeutiques ciblant ces microglies afin de restaurer l'homéostasie immunitaire du SNC et de préserver l'intégrité du capital neuronal pour améliorer ou au moins retarder au maximum le développement de phases progressives de SEP, est essentiel pour pallier à un arsenal thérapeutique qui malgré la diversité des différents mécanismes d'action reste limité.

Outre le fait de cibler cette population cellulaire, il est également nécessaire d'avoir des molécules biodisponibles pour ces microglies.

Les inhibiteurs de BTK sont les traitements actuels sur les microglies les plus prometteurs dans les formes progressives où l'accessibilité à ces dernières ne sont possibles que par le biais de petites molécules aux propriétés physico-chimiques adéquates pour atteindre le parenchyme cérébral.

Pour tester ces médicaments ciblant les microglies, les modèles murins actuels restent encore limités. Le développement d'un nouveau modèle murin permettant l'étude des réponses microgliales aux nouvelles thérapeutiques est une étape essentielle dans les prochaines années.

Références bibliographiques

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 1 févr 2018;17(2):162-73.
2. Solomon AJ, Corboy JR. The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* sept 2017;13(9):567-72.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
4. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* mai 2005;4(5):281-8.
5. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet Lond Engl.* 01 2017;389(10076):1336-46.
6. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain.* 1 avr 2018;141(4):1075-84.
7. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 août 1994;57(8):897-902.
8. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain.* déc 2018;141(12):3482-8.
9. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 oct 2011;82(10):1132-41.
10. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* nov 2016;34(4):919-39.
11. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* 8 nov 2018;4(1):1-27.
12. McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *J Neurol.* 1 juin 2011;258(6):1140-9.
13. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* janv 2016;172(1):3-13.
14. Leray E, Morrissey S, Yaouanq J, Coustans M, Le Page E, Chaperon J, et al. Long-term survival of patients with multiple sclerosis in West France. *Mult Scler J.* août 2007;13(7):865-74.
15. Thormann A, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Laursen B, Magyari M. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology.* 17 oct 2017;89(16):1668-75.
16. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* déc 2013;13(sup2):3-9.
17. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett.* 6 juin 2014;570:108-13.

18. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* janv 2017;13(1):25-36.
19. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* janv 2018;15(1):75-91.
20. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* juill 2011;258(7):1197-206.
21. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* juin 2017;264(6):1035-50.
22. Canto E, Oksenberg JR. Multiple sclerosis genetics. *Mult Scler J.* 1 janv 2018;24(1):75-9.
23. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science.* 27 sept 2019;365(6460):eaav7188.
24. Alcina A, Abad-Grau M del M, Fedetz M, Izquierdo G, Lucas M, Fernández Ó, et al. Multiple Sclerosis Risk Variant HLA-DRB1*1501 Associates with High Expression of DRB1 Gene in Different Human Populations. *PLoS ONE.* 13 janv 2012;7(1):e29819.
25. Smith KJ, Pyrdol J, Gauthier L, Wiley DC, Wucherpfennig KW. Crystal structure of HLA-DR2 (DRA*0101, DRB1*1501) complexed with a peptide from human myelin basic protein. *J Exp Med.* 19 oct 1998;188(8):1511-20.
26. Krogsgaard M, Wucherpfennig KW, Cannella B, Hansen BE, Svejgaard A, Pyrdol J, et al. Visualization of myelin basic protein (MBP) T cell epitopes in multiple sclerosis lesions using a monoclonal antibody specific for the human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-DR2-MBP 85-99 complex. *J Exp Med.* 17 avr 2000;191(8):1395-412.
27. Wucherpfennig KW, Hafler DA. A review of T-cell receptors in multiple sclerosis: clonal expansion and persistence of human T-cells specific for an immunodominant myelin basic protein peptide. *Ann N Y Acad Sci.* 7 juill 1995;756:241-58.
28. Madsen LS, Andersson EC, Jansson L, krogsgaard M, Andersen CB, Engberg J, et al. A humanized model for multiple sclerosis using HLA-DR2 and a human T-cell receptor. *Nat Genet.* nov 1999;23(3):343-7.
29. Fogdell-Hahn A, Ligiers A, Grønning M, Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis: a modifying influence of HLA class I genes in an HLA class II associated autoimmune disease. *Tissue Antigens.* févr 2000;55(2):140-8.
30. Friese MA, Jakobsen KB, Friis L, Etzensperger R, Craner MJ, McMahon RM, et al. Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis. *Nat Med.* nov 2008;14(11):1227-35.
31. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* déc 2018;31(6):752-9.
32. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.
33. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* mars 2017;31(3):217-36.
34. Brochet B. [Assessing incapacity at early stages of Multiple sclerosis using the EDSS]. *Rev*

Neurol (Paris). mars 2009;165 Suppl 4:S173-179.

35. Medawar PB. Immunological Tolerance. *Nature*. janv 1961;189(4758):14-7.
36. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends Immunol*. 1 janv 2007;28(1):12-8.
37. Engelhardt B, Ransohoff RM. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood–brain barriers. *Trends Immunol*. 1 déc 2012;33(12):579-89.
38. Shechter R, London A, Schwartz M. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates. *Nat Rev Immunol*. mars 2013;13(3):206-18.
39. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. sept 2012;12(9):623-35.
40. Agrawal S, Anderson P, Durbeej M, van Rooijen N, Ivars F, Opdenakker G, et al. Dystroglycan is selectively cleaved at the parenchymal basement membrane at sites of leukocyte extravasation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 17 avr 2006;203(4):1007-19.
41. Provencio JJ, Kivisäkk P, Tucky BH, Luciano MG, Ransohoff RM. Comparison of ventricular and lumbar cerebrospinal fluid T cells in non-inflammatory neurological disorder (NIND) patients. *J Neuroimmunol*. juin 2005;163(1-2):179-84.
42. Buonamici S, Trimarchi T, Ruocco MG, Reavie L, Cathelin S, Mar BG, et al. CCR7 signalling as an essential regulator of CNS infiltration in T-cell leukaemia. *Nature*. 18 juin 2009;459(7249):1000-4.
43. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, Friedman D, Usheva A, Erat A, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med*. 11 juin 2007;204(6):1257-65.
44. Fujiwara M, Shibata M, Watanabe Y, Nukiwa T, Hirata F, Mizuno N, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase. Formation of L-kynurenine from L-tryptophan in cultured rabbit pineal gland. *J Biol Chem*. 10 sept 1978;253(17):6081-5.
45. Yamamoto M, Dräger UC, Ong DE, McCaffery P. Retinoid-binding proteins in the cerebellum and choroid plexus and their relationship to regionalized retinoic acid synthesis and degradation. *Eur J Biochem*. 15 oct 1998;257(2):344-50.
46. Shechter R, Miller O, Yovel G, Rosenzweig N, London A, Ruckh J, et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity*. 21 mars 2013;38(3):555-69.
47. Tarkowski E, Liljeroth AM, Nilsson A, Minthon L, Blennow K. Decreased levels of intrathecal interleukin 1 receptor antagonist in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. oct 2001;12(5):314-7.
48. Karman J, Ling C, Sandor M, Fabry Z. Initiation of Immune Responses in Brain Is Promoted by Local Dendritic Cells. *J Immunol*. 15 août 2004;173(4):2353-61.
49. Kuchling J, Ramien C, Bozin I, Dörr J, Harms L, Rosche B, et al. Identical lesion morphology in primary progressive and relapsing-remitting MS--an ultrahigh field MRI study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. déc 2014;20(14):1866-71.
50. Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective

immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 oct 2004;101 Suppl 2:14599-606.

51. Slavin A, Ewing C, Liu J, Ichikawa M, Slavin J, Bernard CC. Induction of a multiple sclerosis-like disease in mice with an immunodominant epitope of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Autoimmunity*. 1998;28(2):109-20.
52. Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, Lucchinetti C, Rodriguez M, Schmidbauer M, et al. Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol Zurich Switz*. janv 2004;14(1):43-50.
53. Saxena A, Bauer J, Scheikl T, Zappulla J, Audebert M, Desbois S, et al. Cutting Edge: Multiple Sclerosis-Like Lesions Induced by Effector CD8 T Cells Recognizing a Sequestered Antigen on Oligodendrocytes. *J Immunol*. 1 août 2008;181(3):1617-21.
54. Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain J Neurol*. 1 juill 2018;141(7):2066-82.
55. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci*. juin 2002;25(6):313-9.
56. Ozawa K, Suchanek G, Breitschopf H, Brück W, Budka H, Jellinger K, et al. Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. déc 1994;117 (Pt 6):1311-22.
57. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. déc 2003;9(6):540-9.
58. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2 mars 2006;354(9):942-55.
59. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. févr 2015;14(2):183-93.
60. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. juin 2000;47(6):707-17.
61. Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol*. janv 2006;253(1):98-108.
62. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol Zurich Switz*. avr 2007;17(2):210-8.
63. Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. juin 2015;28(3):237-43.
64. Hochmeister S, Grundtner R, Bauer J, Engelhardt B, Lyck R, Gordon G, et al. Dysferlin is a new marker for leaky brain blood vessels in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. sept 2006;65(9):855-65.
65. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol Zurich Switz*. avr 2004;14(2):164-74.
66. Ansel KM, Ngo VN, Hyman PL, Luther SA, Förster R, Sedgwick JD, et al. A chemokine-

- driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles. *Nature*. juill 2000;406(6793):309-14.
67. Cyster JG, Ansel KM, Reif K, Ekland EH, Hyman PL, Tang HL, et al. Follicular stromal cells and lymphocyte homing to follicles. *Immunol Rev*. août 2000;176:181-93.
 68. Cyster JG. Leukocyte migration: Scent of the T zone. *Curr Biol*. 1 janv 2000;10(1):R30-3.
 69. Prineas JW, Wright RG. Macrophages, lymphocytes, and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. avr 1978;38(4):409-21.
 70. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. nov 2005;128(Pt 11):2705-12.
 71. Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology*. 26 sept 2006;67(6):960-7.
 72. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. sept 2001;50(3):389-400.
 73. Prineas JW, Kwon EE, Cho E-S, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(5):646-57.
 74. Fischer MT, Wimmer I, Höftberger R, Gerlach S, Haider L, Zrzavy T, et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain J Neurol*. juin 2013;136(Pt 6):1799-815.
 75. Witte ME, Bø L, Rodenburg RJ, Belien JA, Musters R, Hazes T, et al. Enhanced number and activity of mitochondria in multiple sclerosis lesions. *J Pathol*. 2009;219(2):193-204.
 76. Mahad D, Ziabreva I, Lassmann H, Turnbull D. Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions. *Brain J Neurol*. juill 2008;131(Pt 7):1722-35.
 77. Campbell GR, Ziabreva I, Reeve AK, Krishnan KJ, Reynolds R, Howell O, et al. Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. mars 2011;69(3):481-92.
 78. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 1 janv 2009;417(Pt 1):1-13.
 79. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. mars 2009;8(3):280-91.
 80. Hametner S, Wimmer I, Haider L, Pfeifenbring S, Brück W, Lassmann H. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. déc 2013;74(6):848-61.
 81. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol (Berl)*. janv 2010;119(1):7-35.
 82. von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol*. 15 déc 2016;524(18):3865-95.
 83. Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. *Science*. 26 janv 1990;247(4941):470-3.
 84. Vasile F, Dossi E, Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. *Brain Struct Funct*. juill 2017;222(5):2017-29.

85. Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci.* oct 2003;26(10):523-30.
86. Powell EM, Geller HM. Dissection of astrocyte-mediated cues in neuronal guidance and process extension. *Glia.* mars 1999;26(1):73-83.
87. Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron.* 6 nov 2008;60(3):430-40.
88. Brown AM, Ransom BR. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia.* sept 2007;55(12):1263-71.
89. Brosnan CF, Raine CS. The astrocyte in multiple sclerosis revisited. *Glia.* avr 2013;61(4):453-65.
90. Ponath G, Park C, Pitt D. The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:217.
91. Meinel E, Aloisi F, Ertl B, Weber F, de Waal Malefyt R, Wekerle H, et al. Multiple sclerosis. Immunomodulatory effects of human astrocytes on T cells. *Brain J Neurol.* déc 1994;117 (Pt 6):1323-32.
92. Skripuletz T, Hackstette D, Bauer K, Gudi V, Pul R, Voss E, et al. Astrocytes regulate myelin clearance through recruitment of microglia during cuprizone-induced demyelination. *Brain J Neurol.* janv 2013;136(Pt 1):147-67.
93. Ragheb S, Li Y, Simon K, VanHaerents S, Galimberti D, De Riz M, et al. Multiple sclerosis: BAFF and CXCL13 in cerebrospinal fluid. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juill 2011;17(7):819-29.
94. Stadelmann C, Kerschensteiner M, Misgeld T, Brück W, Hohlfeld R, Lassmann H. BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain J Neurol.* janv 2002;125(Pt 1):75-85.
95. Luchetti S, van Eden CG, Schuurman K, van Strien ME, Swaab DF, Huitinga I. Gender differences in multiple sclerosis: induction of estrogen signaling in male and progesterone signaling in female lesions. *J Neuropathol Exp Neurol.* févr 2014;73(2):123-35.
96. Ludwin SK, Rao VT, Moore CS, Antel JP. Astrocytes in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* août 2016;22(9):1114-24.
97. Osso LA, Chan JR. Architecting the myelin landscape. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;47:1-7.
98. Taveggia C, Zanazzi G, Petrylak A, Yano H, Rosenbluth J, Einheber S, et al. Neuregulin-1 Type III Determines the Ensheathment Fate of Axons. *Neuron.* 1 sept 2005;47(5):681-94.
99. Rowitch DH, Kriegstein AR. Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature.* nov 2010;468(7321):214-22.
100. Gómez-López S, Lerner RG, Petritsch C. Asymmetric cell division of stem and progenitor cells during homeostasis and cancer. *Cell Mol Life Sci CMLS.* févr 2014;71(4):575-97.
101. Clarke LE, Barres BA. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat Rev Neurosci.* mai 2013;14(5):311-21.
102. Dulamea AO. Role of Oligodendrocyte Dysfunction in Demyelination, Remyelination and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;958:91-127.

103. Na S-Y, Cao Y, Toben C, Nitschke L, Stadelmann C, Gold R, et al. Naive CD8 T-cells initiate spontaneous autoimmunity to a sequestered model antigen of the central nervous system. *Brain J Neurol.* sept 2008;131(Pt 9):2353-65.
104. Linington C, Bradl M, Lassmann H, Brunner C, Vass K. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am J Pathol.* mars 1988;130(3):443-54.
105. Nitsch R, Pohl EE, Smorodchenko A, Infante-Duarte C, Aktas O, Zipp F. Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 10 mars 2004;24(10):2458-64.
106. Benjamins JA. Direct effects of secretory products of immune cells on neurons and glia. *J Neurol Sci.* 15 oct 2013;333(1-2):30-6.
107. Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature.* 15 janv 2015;517(7534):311-20.
108. Farez MF, Correale J. Sphingosine 1-phosphate signaling in astrocytes: Implications for progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 févr 2016;361:60-5.
109. van Zwam M, Huizinga R, Melief M-J, Wierenga-Wolf AF, van Meurs M, Voerman JS, et al. Brain antigens in functionally distinct antigen-presenting cell populations in cervical lymph nodes in MS and EAE. *J Mol Med.* 1 mars 2009;87(3):273-86.
110. Maki T, Liang AC, Miyamoto N, Lo EH, Arai K. Mechanisms of oligodendrocyte regeneration from ventricular-subventricular zone-derived progenitor cells in white matter diseases. *Front Cell Neurosci.* 26 déc 2013;7:275.
111. Franklin RJM, French-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci.* nov 2008;9(11):839-55.
112. Zhang M, Ma Z, Qin H, Yao Z. Thyroid Hormone Potentially Benefits Multiple Sclerosis via Facilitating Remyelination. *Mol Neurobiol.* sept 2016;53(7):4406-16.
113. White R, Krämer-Albers E-M. Axon-glia interaction and membrane traffic in myelin formation. *Front Cell Neurosci.* 6 janv 2014;7:284.
114. Crawford AH, Chambers C, Franklin RJM. Remyelination: the true regeneration of the central nervous system. *J Comp Pathol.* oct 2013;149(2-3):242-54.
115. Ginhoux F, Lim S, Hoeffel G, Low D, Huber T. Origin and differentiation of microglia. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:45.
116. Alliot F, Godin I, Pessac B. Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 18 nov 1999;117(2):145-52.
117. Kierdorf K, Erny D, Goldmann T, Sander V, Schulz C, Perdiguero EG, et al. Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways. *Nat Neurosci.* mars 2013;16(3):273-80.
118. Wang Y, Szretter KJ, Vermi W, Gilfillan S, Rossini C, Cella M, et al. IL-34 is a tissue-restricted ligand of CSF1R required for the development of Langerhans cells and microglia. *Nat Immunol.* août 2012;13(8):753-60.
119. Prinz M, Erny D, Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol.* 22 mars 2017;18(4):385-92.

120. Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, Cialic R, Lanser AJ, Gabriely G, et al. Identification of a unique TGF- β -dependent molecular and functional signature in microglia. *Nat Neurosci.* janv 2014;17(1):131-43.
121. Ginhoux F, Prinz M. Origin of microglia: current concepts and past controversies. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 1 juill 2015;7(8):a020537.
122. Butovsky O, Weiner HL. Microglial signatures and their role in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* oct 2018;19(10):622-35.
123. Lawson LJ, Perry VH, Dri P, Gordon S. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience.* 1990;39(1):151-70.
124. Grabert K, Michoel T, Karavolos MH, Clohisey S, Baillie JK, Stevens MP, et al. Microglial brain region-dependent diversity and selective regional sensitivities to aging. *Nat Neurosci.* mars 2016;19(3):504-16.
125. Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell.* 3 oct 2019;179(2):292-311.
126. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science.* 9 sept 2011;333(6048):1456-8.
127. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FMV. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nat Neurosci.* sept 2011;14(9):1142-9.
128. Fourgeaud L, Través PG, Tufail Y, Leal-Bailey H, Lew ED, Burrola PG, et al. TAM receptors regulate multiple features of microglial physiology. *Nature.* 14 avr 2016;532(7598):240-4.
129. Hickman SE, Kingery ND, Ohsumi TK, Borowsky ML, Wang L, Means TK, et al. The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing. *Nat Neurosci.* déc 2013;16(12):1896-905.
130. Madry C, Kyrargyri V, Arancibia-Cárcamo IL, Jolivet R, Kohsaka S, Bryan RM, et al. Microglial Ramification, Surveillance, and Interleukin-1 β Release Are Regulated by the Two-Pore Domain K⁺ Channel THIK-1. *Neuron.* 17 janv 2018;97(2):299-312.e6.
131. Gosselin D, Link VM, Romanoski CE, Fonseca GJ, Eichenfield DZ, Spann NJ, et al. Environment drives selection and function of enhancers controlling tissue-specific macrophage identities. *Cell.* 4 déc 2014;159(6):1327-40.
132. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, David E, Keren-Shaul H, Merad M, et al. Tissue-Resident Macrophage Enhancer Landscapes Are Shaped by the Local Microenvironment. *Cell.* 4 déc 2014;159(6):1312-26.
133. Michell-Robinson MA, Touil H, Healy LM, Owen DR, Durafourt BA, Bar-Or A, et al. Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair. *Brain.* mai 2015;138(5):1138-59.
134. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* déc 2004;25(12):677-86.
135. Varin A, Gordon S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology. *Immunobiology.* 2009;214(7):630-41.
136. Neumann H, Takahashi K. Essential role of the microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) for central nervous tissue immune homeostasis. *J Neuroimmunol.* mars 2007;184(1-2):92-9.

137. Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation*. 3 juin 2014;11(1):98.
138. Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 19 août 2016;353(6301):777-83.
139. Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, Schreiner B, Utz SG, Leung BP, et al. High-Dimensional Single-Cell Mapping of Central Nervous System Immune Cells Reveals Distinct Myeloid Subsets in Health, Aging, and Disease. *Immunity*. 20 févr 2018;48(2):380-395.e6.
140. Da Mesquita S, Kipnis J. DAMed in (Trem) 2 Steps. *Cell*. 15 juin 2017;169(7):1172-4.
141. Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, Fatimy RE, et al. The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity*. 19 sept 2017;47(3):566-581.e9.
142. Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. *Trends Mol Med*. févr 2019;25(2):112-23.
143. Dong Y, Yong VW. When encephalitogenic T cells collaborate with microglia in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. déc 2019;15(12):704-17.
144. Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol*. 2020;11:374.
145. Mack CL, Vanderlugt-Castaneda CL, Neville KL, Miller SD. Microglia are activated to become competent antigen presenting and effector cells in the inflammatory environment of the Theiler's virus model of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. nov 2003;144(1-2):68-79.
146. Nikić I, Merkler D, Sorbara C, Brinkoetter M, Kreutzfeldt M, Bareyre FM, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat Med*. avr 2011;17(4):495-9.
147. Chabot S, Williams G, Yong VW. Microglial production of TNF-alpha is induced by activated T lymphocytes. Involvement of VLA-4 and inhibition by interferonbeta-1b. *J Clin Invest*. 1 août 1997;100(3):604-12.
148. Kieseier BC. The mechanism of action of interferon-β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 1 juin 2011;25(6):491-502.
149. Gentile A, De Vito F, Fresegna D, Musella A, Buttari F, Bullitta S, et al. Exploring the role of microglia in mood disorders associated with experimental multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:243.
150. McKeage K. Glatiramer Acetate 40 mg/mL in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Review. *CNS Drugs*. mai 2015;29(5):425-32.
151. Scott LJ. Glatiramer acetate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *CNS Drugs*. nov 2013;27(11):971-88.
152. Juanatey A, Blanco-Garcia L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 16 juin 2018;66(12):423-33.
153. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. oct 2017;14(4):835-41.

154. Scott LJ. Teriflunomide: A Review in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs*. juin 2019;79(8):875-86.
155. Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen J, Somers V. Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. *Autoimmun Rev*. déc 2018;17(12):1240-50.
156. Blair HA. Dimethyl Fumarate: A Review in Relapsing-Remitting MS. *Drugs*. déc 2019;79(18):1965-76.
157. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2018;89(12):1266-71.
158. Jørgensen LØ, Hyrlov KH, Elkjaer ML, Weber AB, Pedersen AE, Svenningsen ÅF, et al. Cladribine modifies functional properties of microglia. *Clin Exp Immunol*. sept 2020;201(3):328-40.
159. Rodriguez-Leal FA, Haase R, Thomas K, Eisele JC, Proschmann U, Schultheiss T, et al. Fampridine response in MS patients with gait impairment in a real-world setting: Need for new response criteria? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. sept 2018;24(10):1337-46.
160. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. nov 2016;22(13):1719-31.
161. Foo EC, Russell M, Lily O, Ford HL. Mitoxantrone in relapsing-remitting and rapidly progressive multiple sclerosis: Ten-year clinical outcomes post-treatment with mitoxantrone. *Mult Scler Relat Disord*. sept 2020;44:102330.
162. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol*. 2020;11:549842.
163. Sucksdorff M, Tuisku J, Matilainen M, Vuorimaa A, Smith S, Keitilä J, et al. Natalizumab treatment reduces microglial activation in the white matter of the MS brain. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. juill 2019;6(4):e574.
164. Sanford M. Fingolimod: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*. août 2014;74(12):1411-33.
165. Signoriello E, Landi D, Monteleone F, Saccà F, Nicoletti CG, Buttari F, et al. Fingolimod reduces the clinical expression of active demyelinating lesions in MS. *Mult Scler Relat Disord*. févr 2018;20:215-9.
166. Jackson SJ, Giovannoni G, Baker D. Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination. *J Neuroinflammation*. 5 juill 2011;8:76.
167. Zhong L, Chen X-F, Zhang Z-L, Wang Z, Shi X-Z, Xu K, et al. DAP12 Stabilizes the C-terminal Fragment of the Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2 (TREM2) and Protects against LPS-induced Pro-inflammatory Response *. *J Biol Chem*. 19 juin 2015;290(25):15866-77.
168. Liu C-Y, Wang X, Liu C, Zhang H-L. Pharmacological Targeting of Microglial Activation: New Therapeutic Approach. *Front Cell Neurosci*. 19 nov 2019;13:514.
169. Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, Takenaka MC, Chao C-C, Ardura-Fabregat A, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*. mai 2018;557(7707):724-8.

170. Golomb SM, Guldner IH, Zhao A, Wang Q, Palakurthi B, Aleksandrovic EA, et al. Multi-modal Single-Cell Analysis Reveals Brain Immune Landscape Plasticity during Aging and Gut Microbiota Dysbiosis. *Cell Rep.* 1 déc 2020;33(9):108438.
171. Doorn KJ, Moors T, Drukarch B, van de Berg WD, Lucassen PJ, van Dam A-M. Microglial phenotypes and toll-like receptor 2 in the substantia nigra and hippocampus of incidental Lewy body disease cases and Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathol Commun.* 7 août 2014;2:90.
172. Hughes CD, Choi ML, Ryten M, Hopkins L, Drews A, Botía JA, et al. Picomolar concentrations of oligomeric alpha-synuclein sensitizes TLR4 to play an initiating role in Parkinson's disease pathogenesis. *Acta Neuropathol (Berl).* janv 2019;137(1):103-20.
173. Schwenkgrub J, Joniec-Maciejak I, Szejder-Pacholek A, Wawer A, Ciesielska A, Bankiewicz K, et al. Effect of human interleukin-10 on the expression of nitric oxide synthases in the MPTP-based model of Parkinson's disease. *Pharmacol Rep PR.* 2013;65(1):44-9.
174. Schwenkgrub J, Zaremba M, Joniec-Maciejak I, Cudna A, Mirowska-Guzel D, Kurkowska-Jastrzębska I. The phosphodiesterase inhibitor, ibudilast, attenuates neuroinflammation in the MPTP model of Parkinson's disease. *PloS One.* 2017;12(7):e0182019.
175. Dulla YAT, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Shudo K, Katsuki H. Regulatory Mechanisms of Vitamin D3 on Production of Nitric Oxide and Pro-inflammatory Cytokines in Microglial BV-2 Cells. *Neurochem Res.* nov 2016;41(11):2848-58.
176. Boontanart M, Hall SD, Spanier JA, Hayes CE, Olson JK. Vitamin D3 alters microglia immune activation by an IL-10 dependent SOCS3 mechanism. *J Neuroimmunol.* 15 mars 2016;292:126-36.
177. Denteseano G, Serratosa J, Tusell JM, Ramón P, Valente T, Saura J, et al. CD200R1 and CD200 expression are regulated by PPAR- γ in activated glial cells. *Glia.* juin 2014;62(6):982-98.
178. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* juill 2016;12(7):763-73.
179. Nyhoff LE, Clark ES, Barron BL, Bonami RH, Khan WN, Kendall PL. Bruton's Tyrosine Kinase Is Not Essential for B Cell Survival beyond Early Developmental Stages. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 avr 2018;200(7):2352-61.
180. Keaney J, Gasser J, Gillet G, Scholz D, Kadiu I. Inhibition of Bruton's Tyrosine Kinase Modulates Microglial Phagocytosis: Therapeutic Implications for Alzheimer's Disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2019;14(3):448-61.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : DURAND

Prénom : Gatien

Titre de la thèse : Les microglies dans la sclérose en plaques : cibles de thérapeutiques émergentes.

Mots-clés :

Microglies, Sclérose en plaques, Thérapies émergentes, inhibiteurs tyrosine kinase Burton

Résumé :

Les microglies sont les macrophages du SNC et jouent un rôle primordial dans l'organisation de la réponse immunitaire dans la sclérose en plaques, plus particulièrement dans les formes progressives. Les traitements actuels pour la SEP présentent une efficacité modérée dans ces formes secondaires. Cibler cette population cellulaire de manière plus spécifique est une approche de développement de thérapeutiques pour limiter le processus neurodégénératif lié à la dégradation des neurones en lien avec les formes progressives de SEP.

Membres du jury :

Président : BERTIN Benjamin, MCU, HDR, PhD

Directeur, conseiller de thèse : MARS Lennart, PhD, HDR, Chef d'équipe

Assesseur(s) : BELARBI Karim-Ali, PU, PhD, HDR Pharmacien
PUCALOWSKI Christine, Pharmacienne Biologiste