

Régénérer les oligodendrocytes,

une nouvelle piste pour traiter la sclérose en plaques

Mardi, à 10h45 du matin, on m'appelle au service de neurologie pour une urgence. En tant que neurologue de l'hôpital, c'est ma semaine de garde. Je me dépêche d'arriver à la salle de soin pour m'occuper de mon urgence neurologique, une jeune femme de 33 ans, Rachelle, qui a perdu subitement la vue d'un œil. Je la questionne sur ses antécédents et j'obtiens quelques renseignements vagues : elle se souvient avoir eu quelques épisodes de fatigue intense, des problèmes d'équilibre et des fourmillements passagers dans les mains durant les cinq dernières années. Cela me met la puce à l'oreille : je l'envoie faire une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et une ponction lombaire afin d'évaluer son liquide céphalo-rachidien.

*Mardi, 19h00, je reçois les résultats de ma patiente. Les images de l'IRM sont sans équivoque : je peux voire des « tâches » anormales de différentes intensités, signe que le cerveau a subi des lésions localisées à différents endroits et provoquées à différents moments. Le dépistage d'autres maladies potentielles est revenu négatif, il ne reste donc qu'un seul diagnostic possible : la **sclérose en plaques (SEP)**.*

Je rejoins ma patiente, angoissée par sa perte de vue. Je lui annonce le diagnostic et lui explique que ses soucis d'équilibre, de fatigue ou sensoriels devaient être des crises de SEP. Je la rassure en lui annonçant que dans 80% des cas, les patients avec ce type de crise, appelé névrite optique rétrobulbaire, récupèrent complètement la vue au bout de six mois. Afin de raccourcir la durée des symptômes, je lui administre des fortes doses de corticostéroïdes, le seul traitement qui puisse marcher. Depuis 1868 que Charcot a identifié cette maladie, et toujours pas de traitements curatifs à proposer ! Rien de plus frustrant pour un médecin...

Rachelle devra consulter mon confrère du service spécialisé en sclérose en plaques qui confirmera ce diagnostic et mettra en place un traitement de fond lorsqu'elle sera stabilisée. Cette maladie étant incurable, Rachelle devra être suivie toute sa vie et son état se dégradera certainement avec l'âge.

Ce récit fictif d'une garde d'un neurologue est représentatif de la majorité des débuts de sclérose en plaques¹. Cette maladie, dont la cause n'est toujours pas connue, se traduit par des symptômes aussi variés que notre système nerveux central possède de fonctions. Comment cela se fait-il ? Allons découvrir ce qui se passe en coulisse...

Derrière la maladie, la guerre des cellules

Lorsqu'on parle des cellules du système nerveux central, c'est-à-dire du cerveau et de la moelle épinière, le premier mot qui arrive sur nos lèvres est généralement « neurones ». Sans aucun doute, c'est grâce aux neurones que toutes les informations peuvent transiter à travers tout notre corps sous forme de signaux électriques, transmis par les prolongements des neurones appelés axones. Ce que l'on sait moins, c'est que ces neurones sont loin d'être seuls : notre système nerveux central regorge de différents types cellulaires avec des fonctions bien distinctes. Plus particulièrement, des cellules appelées **oligodendrocytes** sont des acteurs clés dans le combat que livre le système nerveux central contre la SEP.

Coup d'œil sur les oligodendrocytes

Provenant de cellules mères appelées « **cellules progénitrices oligodendrocytes** » (**OPCs**), les oligodendrocytes sont des cellules caractérisées par leurs « longs bras ». Ces prolongations s'étendent et s'accrochent aux axones neuronaux avoisinant, permettant

la mise en place d'un maillage de soutien robuste. Cette configuration permet ainsi de maintenir la structure des cellules les unes par rapport aux autres. Véritable charpentiers, les oligodendrocytes sont les seules cellules capables de fabriquer de la **myéline** autour des axones neuronaux dans le système nerveux central. Ces gaines de myéline, sur le même principe que le caoutchouc des fils électriques, permettent la propagation rapide des signaux électriques. Grâce à elles, les neurones peuvent s'envoyer des signaux électriques et communiquer efficacement².

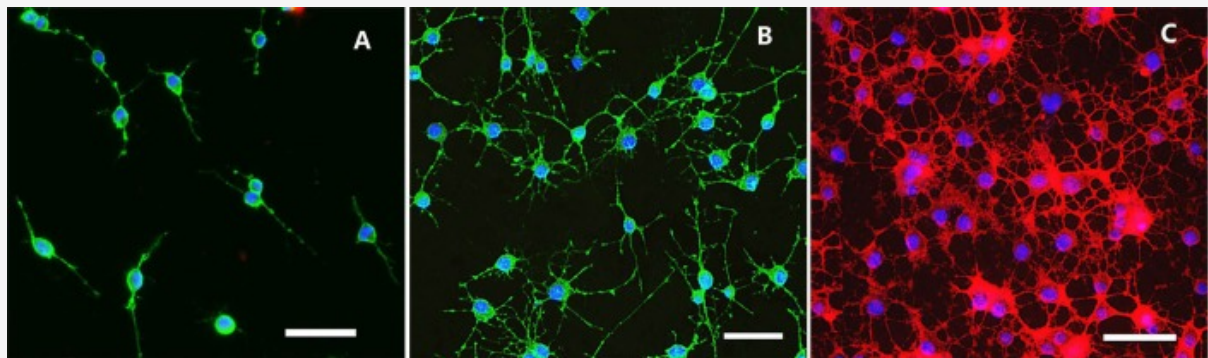


Figure 1 : OPCs et oligodendrocytes visualisés par imagerie à fluorescence (*image de Fan et al., 2014*)

Ces trois images permettent de visualiser, de gauche à droite (A à C), la transition d'OPCs (vert) en oligodendrocytes (rouge) et leurs noyaux (bleu) chez le rat. On peut ainsi observer qu'au fur et à mesure de cette transformation, les oligodendrocytes gagnent de plus en plus de prolongations, formant ensemble une véritable matrice de soutien, telle une toile d'araignée³. La barre blanche représente 50 μm .

Dans la SEP, des cellules immunitaires envahissent le cerveau et la moelle épinière pour s'attaquer à la myéline et aux oligodendrocytes. Cette dégradation de myéline et l'arrêt de sa production aboutit à la perte de communication neuronale, mais aussi à la dégénérescence des neurones et de leurs axones⁴. Cette destruction cellulaire et myélinique dans une zone délimitée du système nerveux central laisse des lésions

apparentes, appelées **plaques**. Ce sont ces plaques que le neurologue de notre récit a observées sur les images d'IRM. Elles peuvent se trouver à n'importe quel endroit du système nerveux central, expliquant la variété de symptômes qu'elles peuvent induire.

Les thérapies remyélinisantes, un moyen de régénérer des oligodendrocytes

Les traitements actuels de la SEP permettent d'inhiber les cellules immunitaires ou d'empêcher leur passage dans le système nerveux central. Cependant, bloquer le système immunitaire peut mener à des effets secondaires graves et ne permettent pas d'empêcher la progression de la maladie⁵.

Récemment, de nombreuses équipes de recherche se sont intéressées aux oligodendrocytes et aux OPCs. En effet, les OPCs représentent 2 à 9% des cellules du cerveau adulte, constituant une réserve potentielle de nouveaux oligodendrocytes. Suite à une perte d'oligodendrocytes, les OPCs permettent ainsi de reformer la gaine de myéline détruite : c'est la **remyélinisation**². Pour les patients atteints de SEP, bien que les OPCs soient toujours présentes, la remyélinisation est altérée à cause de l'environnement hostile de ces plaques et des dégâts causés par les cellules immunitaires.

Il est alors venu l'idée de contrer cet environnement hostile pour permettre aux OPCs de régénérer des nouveaux oligodendrocytes. En favorisant les OPCs à devenir des oligodendrocytes, ceux détruits par le système immunitaire pourront alors être remplacés. Ces traitements sont appelés des **thérapies remyélinisantes** car elles permettent la reformation de myéline et ainsi, d'assurer de nouveau la communication entre les neurones. Actuellement en essais cliniques, de nombreux médicaments pourraient empêcher une dégradation neuro-axonale irrémédiable chez les patients atteints de SEP⁶. Affaire à suivre...

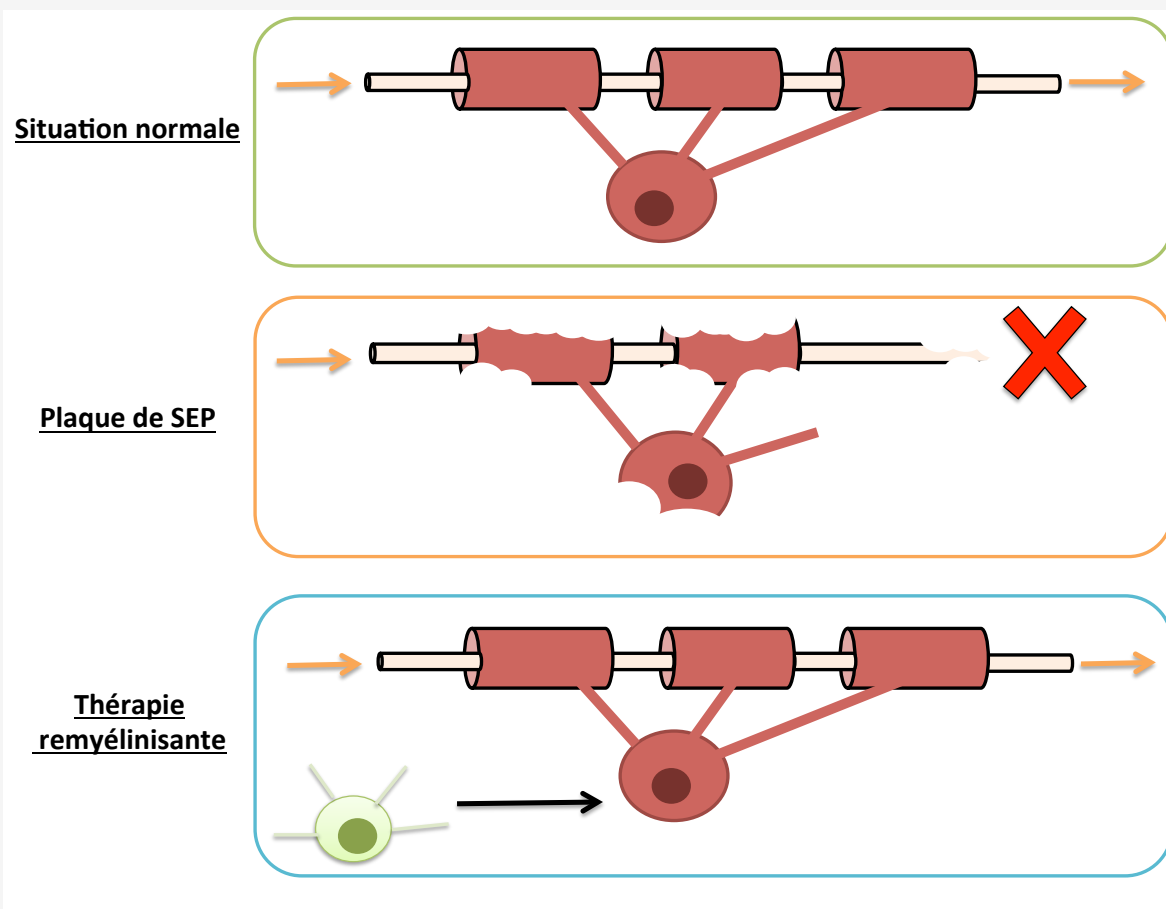


Figure 2 : Principe de la thérapie remyélinisante (figure originale)

En situation normale, les oligodendrocytes (en rouge) se servent de leurs prolongements pour s'enrouler autour des axones (en orange) et produire ainsi la gaine de myéline. Grâce à cette gaine, le message nerveux peut se propager de manière efficace et assurer le bon fonctionnement de notre corps. Dans une plaque de SEP, la gaine de myéline, les oligodendrocytes et les axones sont endommagés par les cellules immunitaires. Cela empêche la transmission du message nerveux et donc le bon fonctionnement de ces neurones, créant ainsi un déficit moteur, sensoriel ou autre, selon les neurones touchés. Grâce à la thérapie remyélinisante, les OPCs (en vert) vont être stimulées pour pouvoir se transformer en oligodendrocytes neufs et ré-établir la communication entre les neurones.

Grâce ces nouvelles thérapies, des patients comme Rachelle pourront ainsi retrouver les communications nerveuses perdues et espérer éviter une dégradation de leurs fonctions nerveuses au fil du temps. Et dire que tout cela est possible grâce à des cellules qui, il n'y a pas si longtemps, n'étaient que des inconnues !

Bibliographie

- 1 Neurologie, C. d. E. d. *Neurologie*. (2016 (4ème édition)).
- 2 El Waly, B., Macchi, M., Cayre, M. & Durbec, P. Oligodendrogenesis in the normal and pathological central nervous system. *Front Neurosci* **8**, 145, doi:10.3389/fnins.2014.00145 (2014).
- 3 Fan, C. *et al.* Effect of type-2 astrocytes on the viability of dorsal root ganglion neurons and length of neuronal processes. *Neural Regen Res* **9**, 119-128, doi:10.4103/1673-5374.125339 (2014).
- 4 Dendrou, C. A., Fugger, L. & Friese, M. A. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* **15**, 545-558, doi:10.1038/nri3871 (2015).
- 5 Michel, L., Larochelle, C. & Prat, A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Presse Med* **44**, e137-151, doi:10.1016/j.lpm.2015.02.008 (2015).
- 6 Plemel, J. R., Liu, W. Q. & Yong, V. W. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* **16**, 617-634, doi:10.1038/nrd.2017.115 (2017).

Hélène Jamann
Matricule : 20112396

Nombre de mots : 1232