

Mieux comprendre la maladie : auto-immunité, inflammation, progression

Dr Françoise DURAND-DUBIEF – Dr Laurence GIGNOUX

Service de Sclérose en plaques, pathologie de la myéline et inflammation

Centre de Ressources et de Compétences SEP

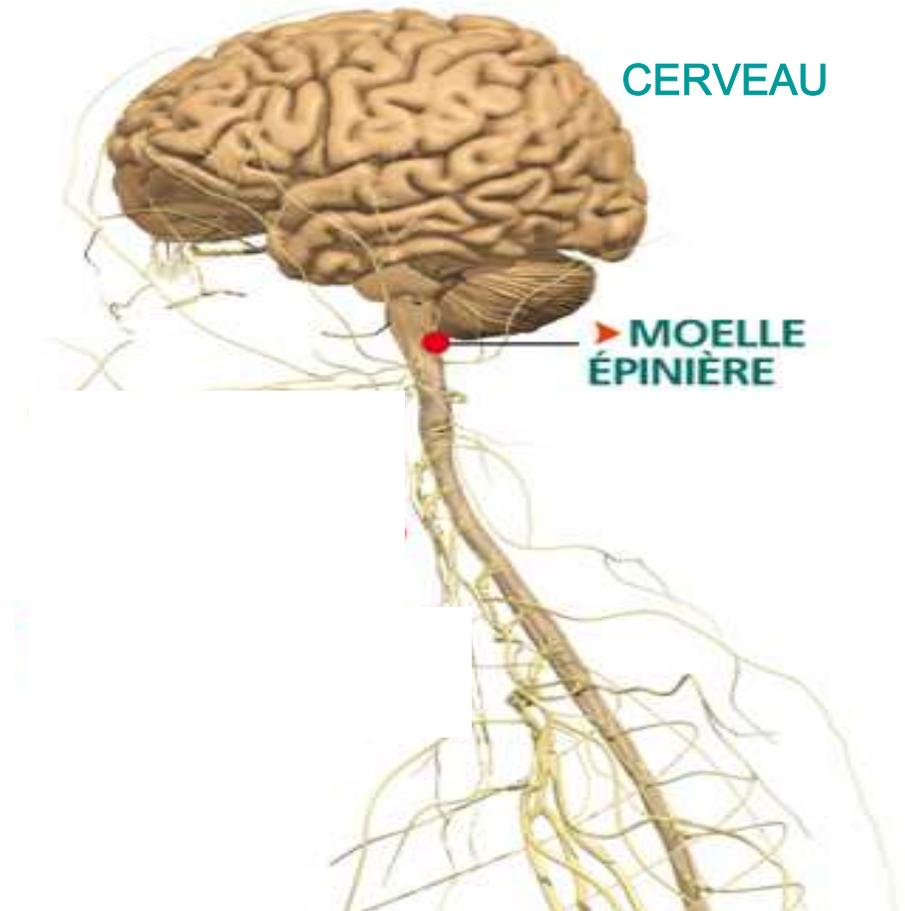
Réseau Rhône Alpes SEP

Hôpital Neurologique de LYON



Définition : Sclérose en plaques

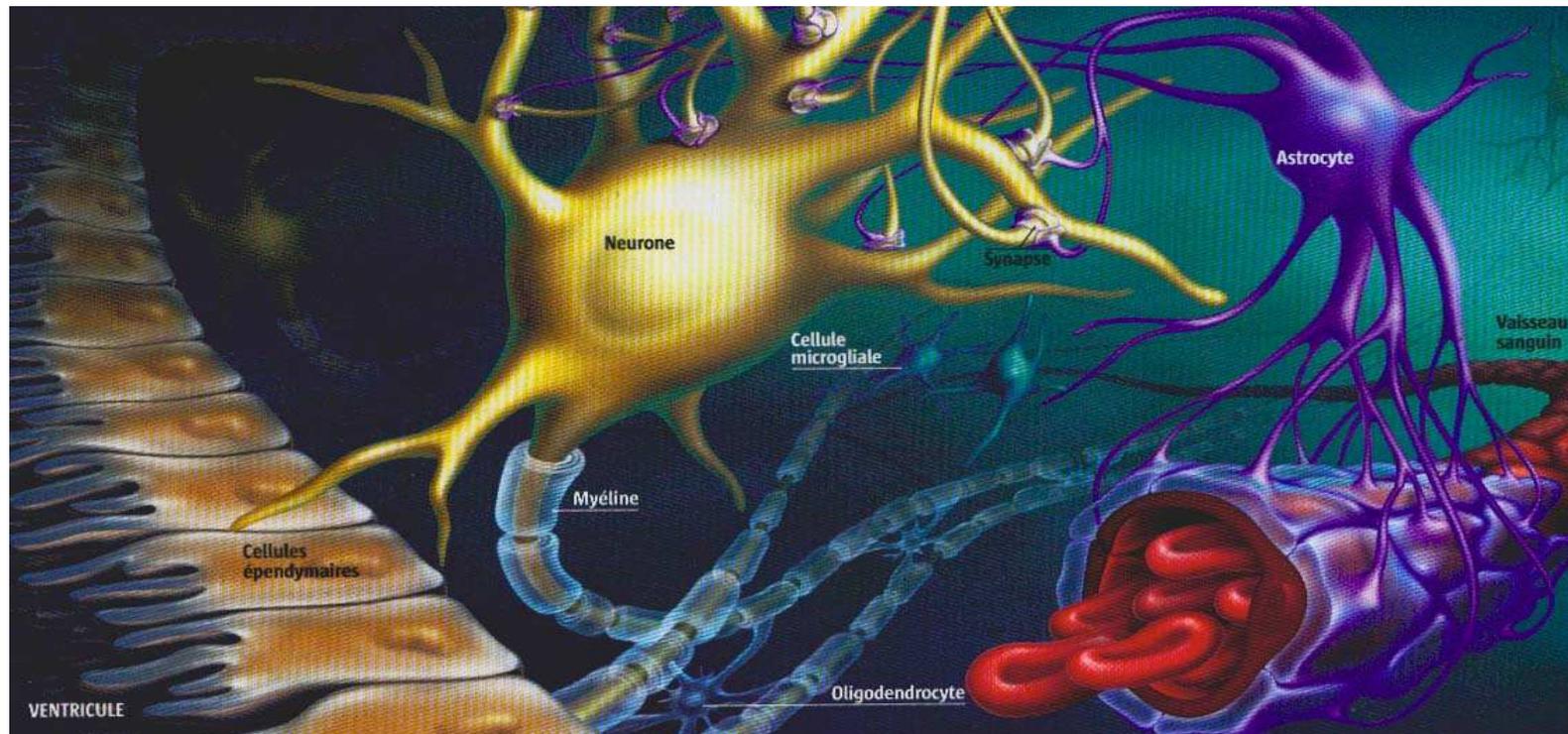
Maladie
Démyélinisante
Inflammatoire
Multifocale
Du système nerveux central



Rappels

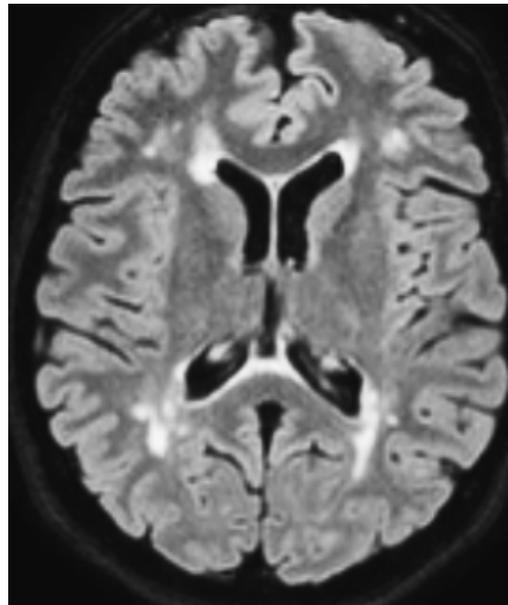
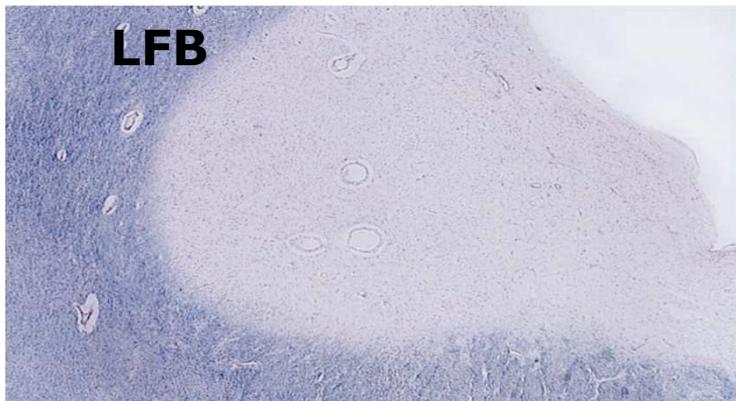
30% de neurones

70% de **tissu glial**: astrocytes, microglie, oligodendrocytes, cellules épendymaires



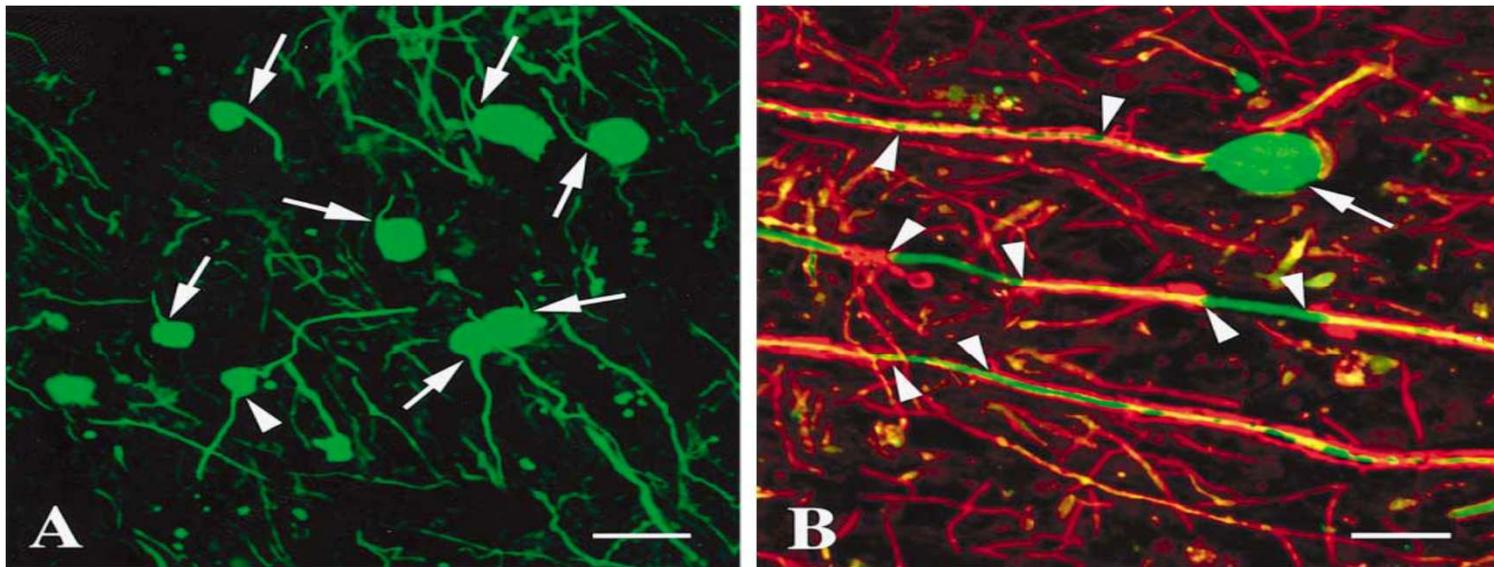
Anatomo-pathologie : évolution des concepts

- Définition « historique » : pathologie **démyélinisante** multifocale de la **substance blanche** du SNC
- Lésion élémentaire = **Plaque**



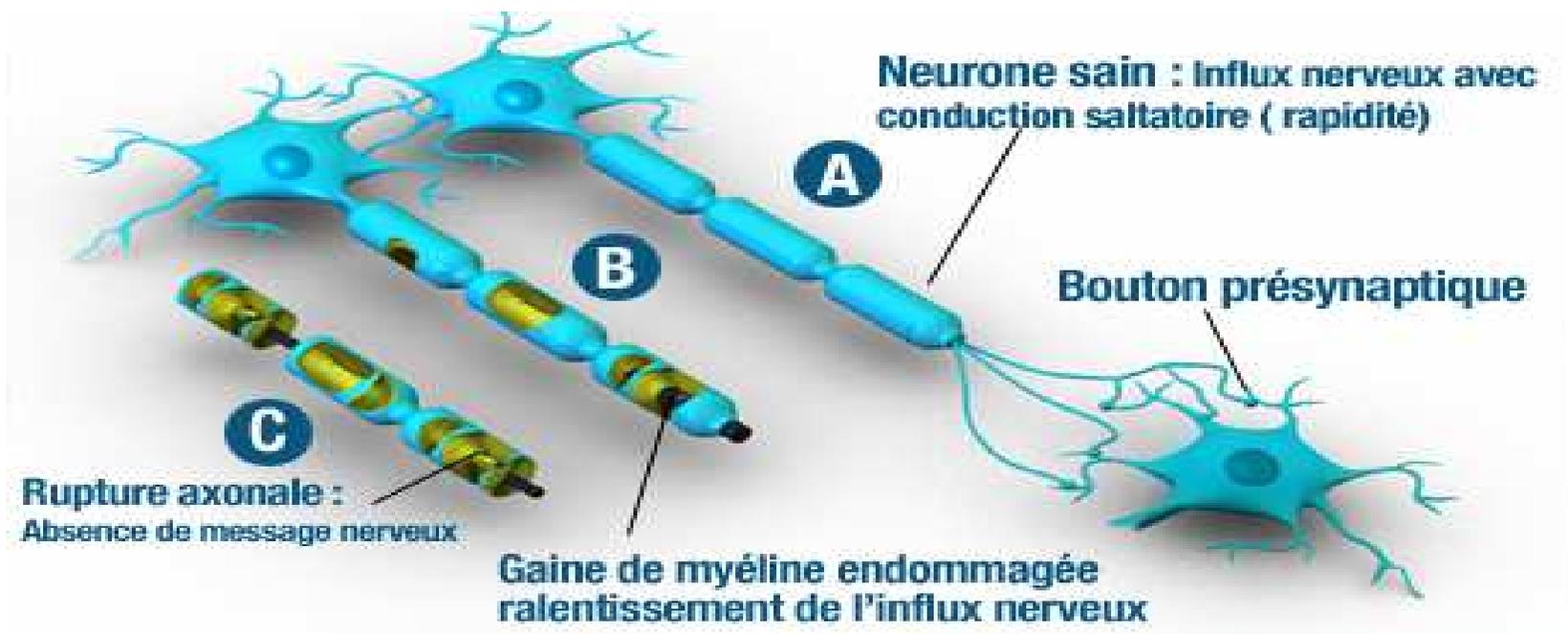
Anatomo-pathologie : évolution des concepts

- Depuis fin des 1990's : **atteinte axonale**
 - **Focale** au sein des plaques

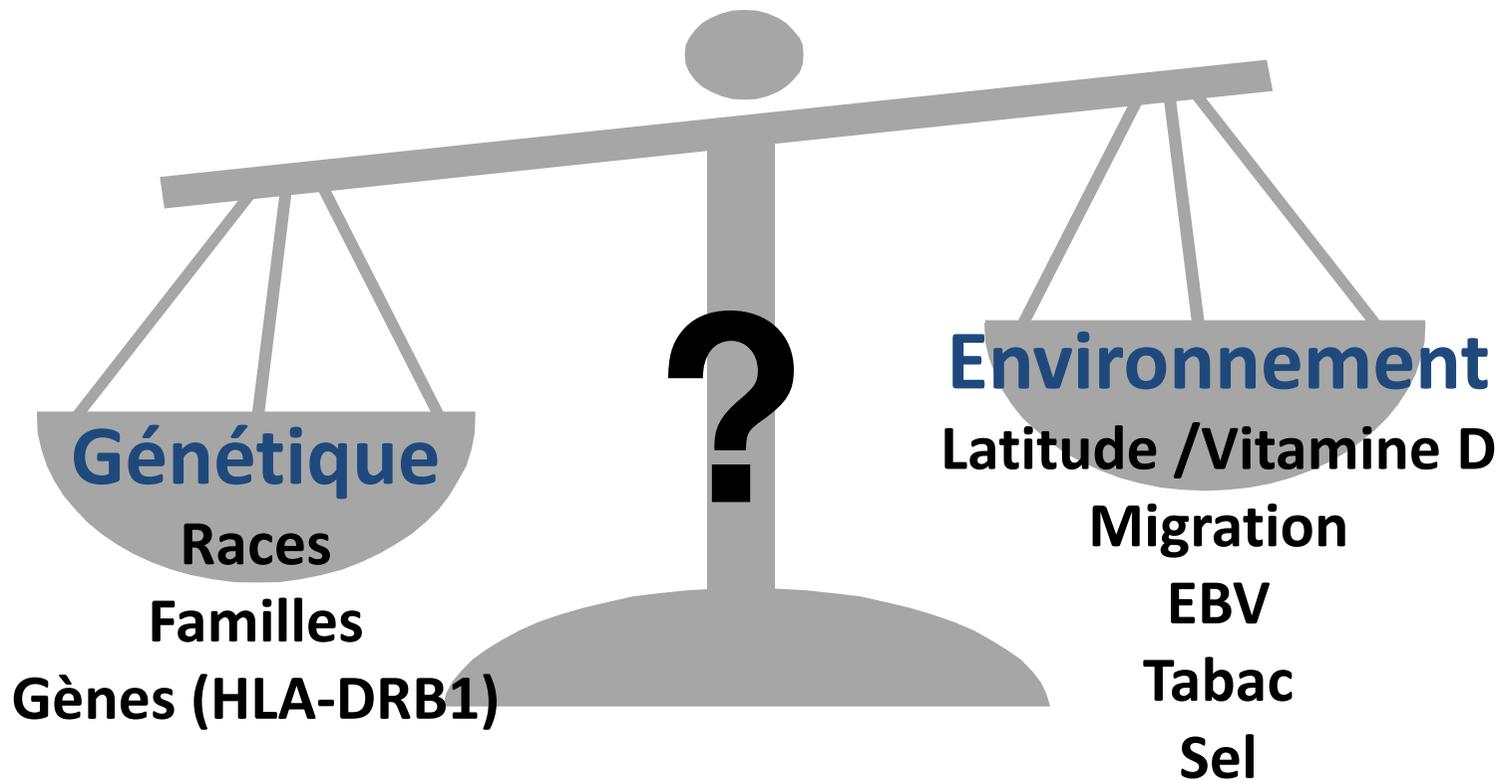


Trapp et al., 1998

Physiopathologie



La SEP : Chercher le(s) coupable(s)



Agents infectieux :

- De nombreux agents incriminés (rougeole, HSV, HHV6, Chlamydia, **EBV**...)
- Mécanisme: **mimétisme moléculaire**, épitope spreading, super Ag ?



Maladie plurifactorielle

Hypothèse : maladie auto-immune, exposition à un ou plusieurs antigènes sur un terrain génétique prédisposé

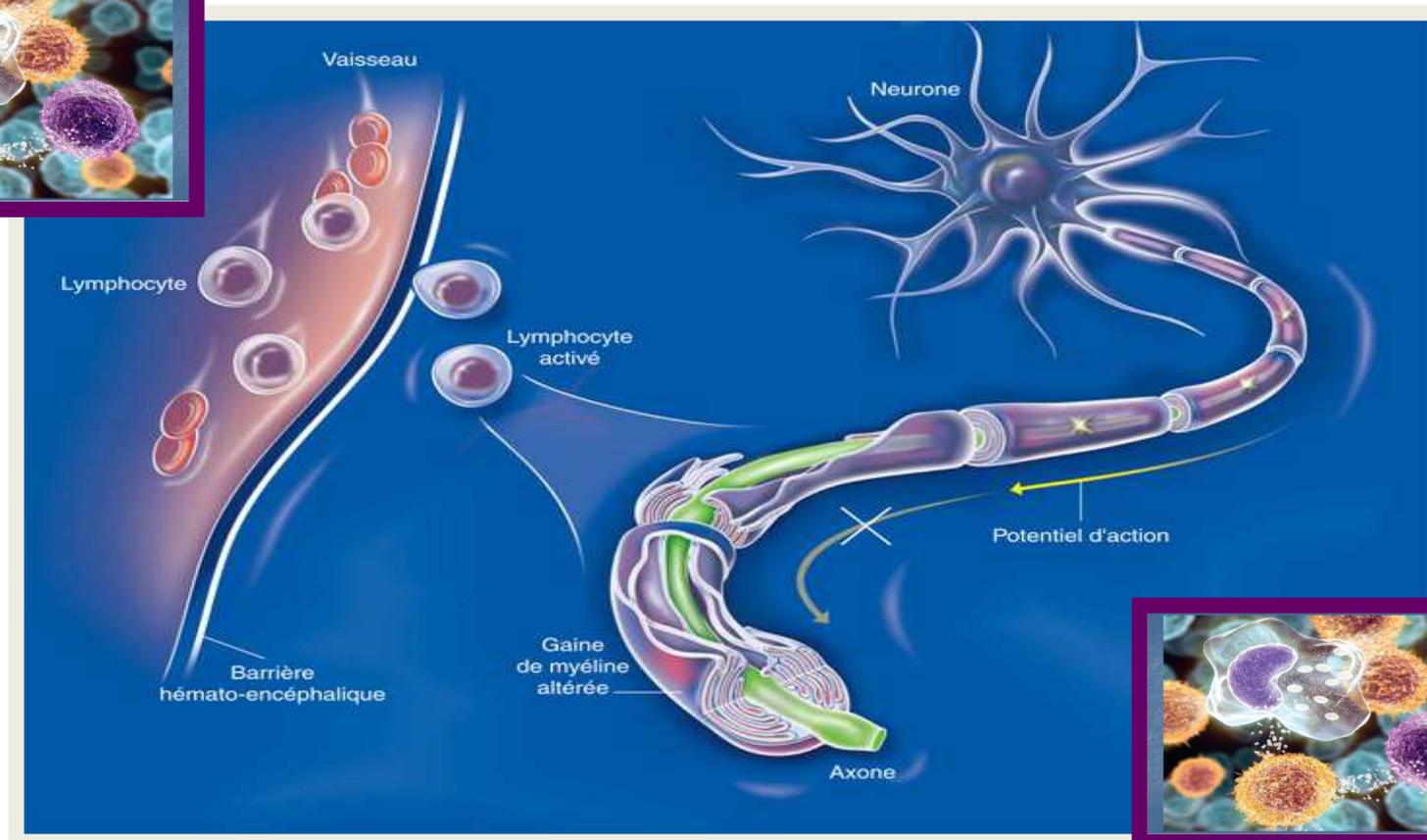
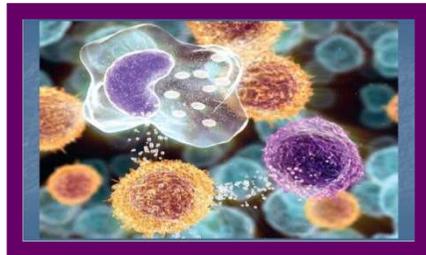
La SEP : une pathologie auto-immune ?

Autoimmunité : Dysfonctionnement du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux constituants normaux de l'organisme.

Arguments :

- **Modèle animal** : Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE)
- **Analyse du tissu cérébral : biopsie** : Infiltration de cellules immunocompétentes au niveau du SNC : Lymphocytes T CD8 et CD4
- **Biologique** : sécrétion intrathécale d'immunoglobulines = bandes oligoclonales dans le LCR et cellules inflammatoires
- **Contexte** : Maladies autoimmunes associées perso ou dans la famille
Polyarthrite, Thyroïdite, Lupus, Crohn...
: Terrain génétique favorable système HLA

Passage dans le cerveau



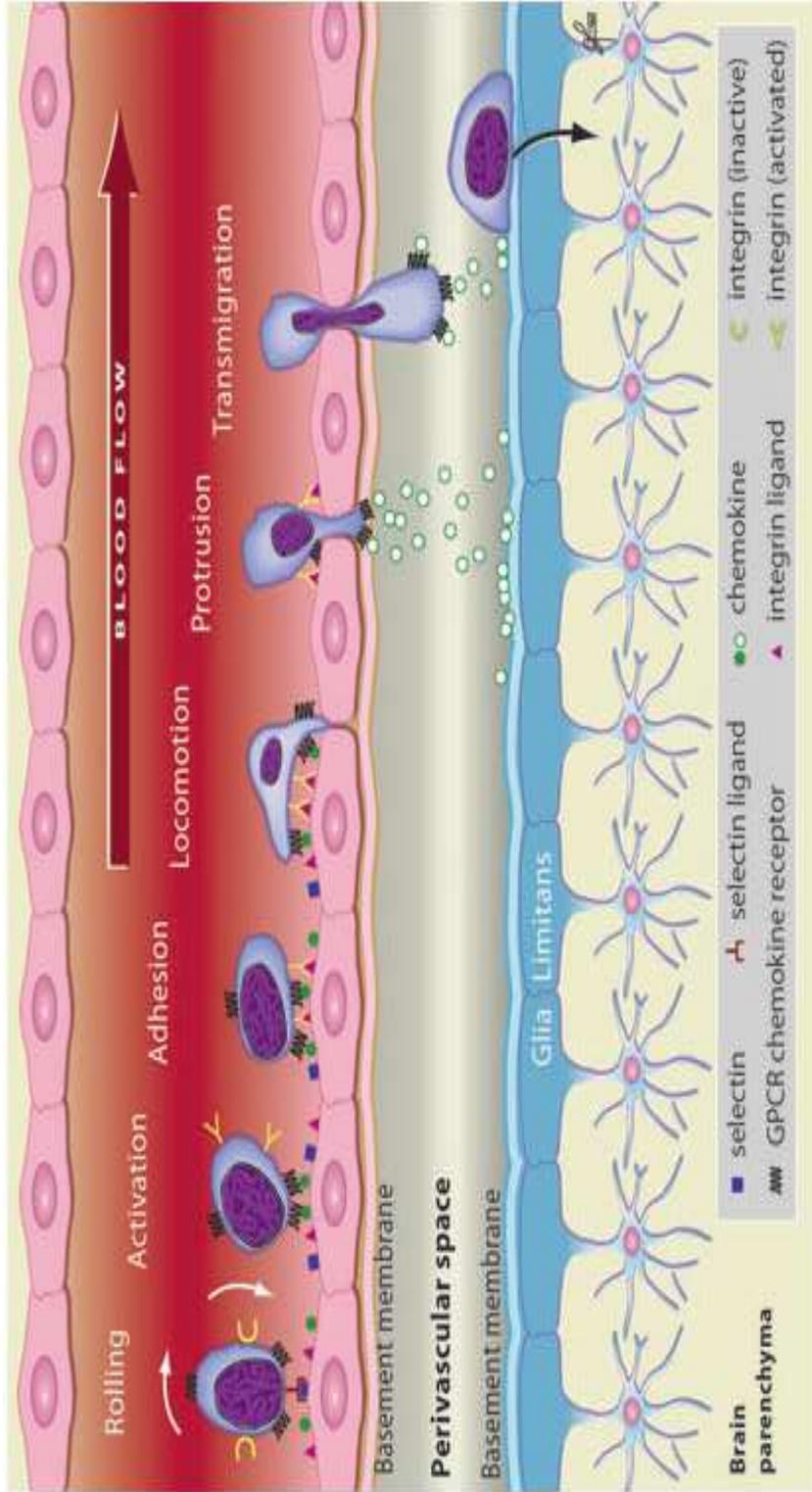
Les lymphocytes T CD4⁺

Déclencheurs de la cascade inflammatoire ?

- Théorie du **mimétisme moléculaire** (réaction croisée avec certains virus ?)
- Dysfonctionnement des mécanismes régulateurs : **cellules Treg**

Les lymphocytes T CD4⁺

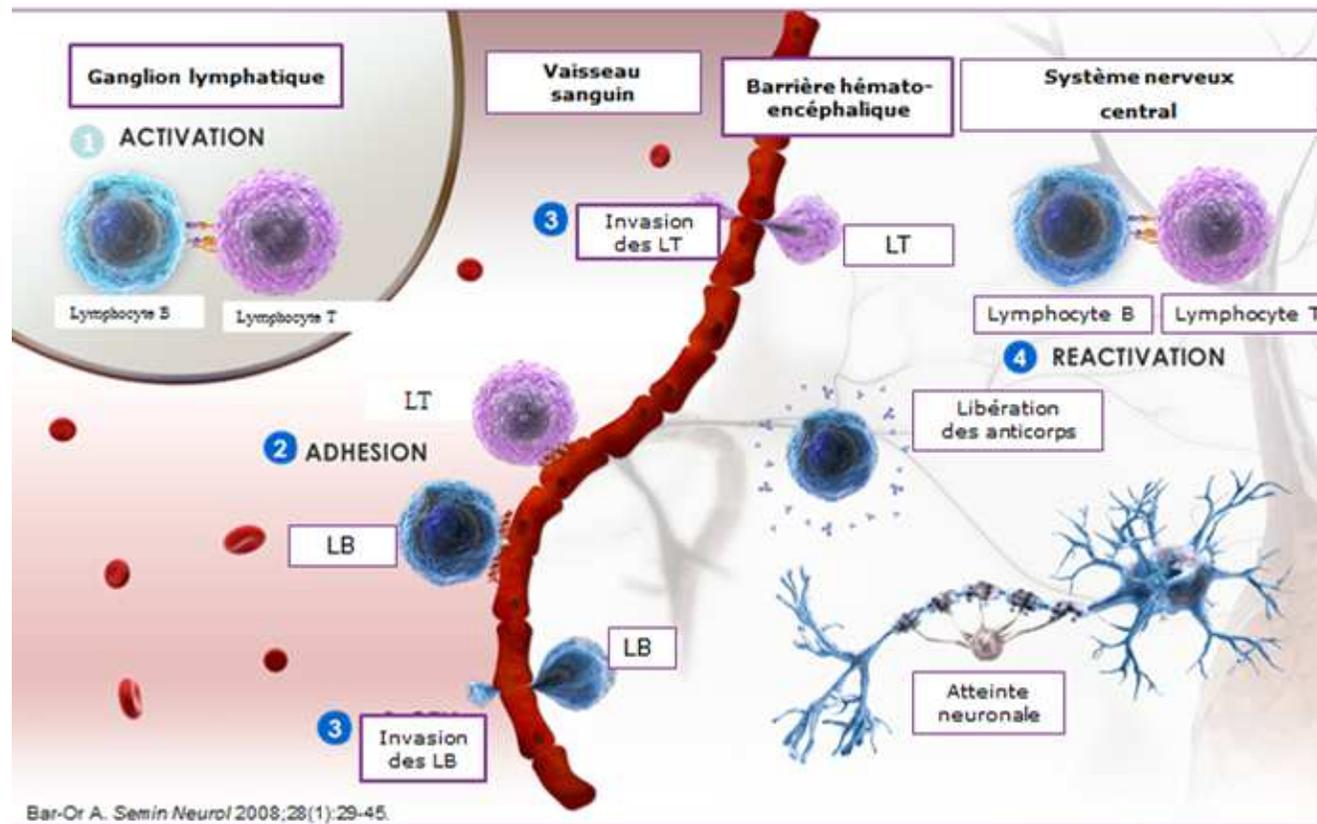
- **Activation dans le sang par X ?**
- Expression de molécules d'adhésion (VLA-4)
- **Passage de la barrière hémato-encéphalique**
- **Migration**
- **Production de cytokines** , amplification de la réponse inflammatoire
- **Activation lymphocytes CD8**



Amplification de la réponse immune au sein du SNC

- Réactivation des LT après contact avec leur antigène spécifique
- Libération de **cytokines pro-inflammatoires** par les LT
- **Activation macrophages/microglie**
- **Recrutement Lymphocytes T CD8 (Cytotoxicité, rôle destructeur), LB, mastocytes...**
- Relargage de nouveaux épitopes (**epitope spreading**)

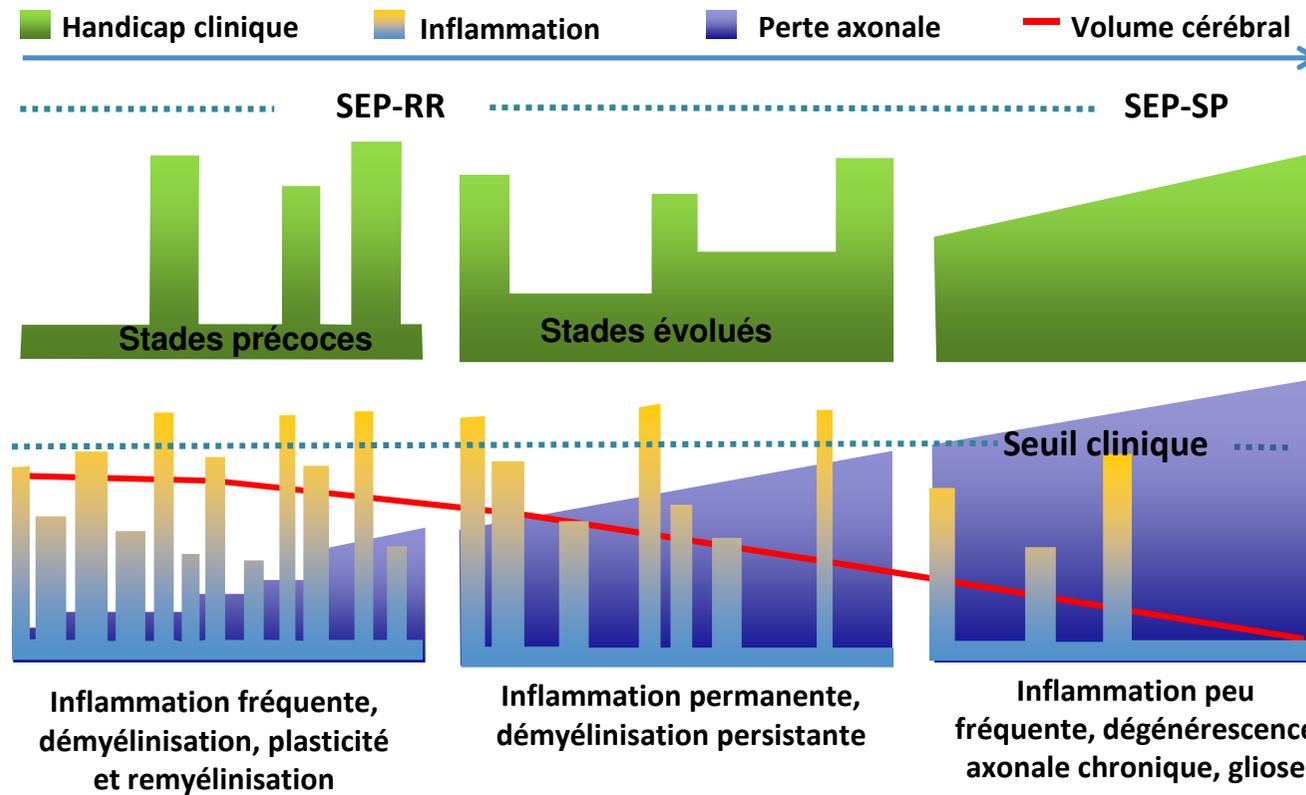
CASCADE INFLAMMATOIRE



Lymphocytes B : Immunité humorale

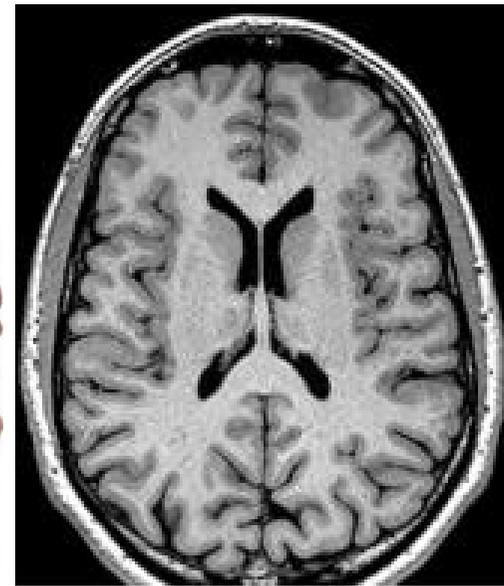
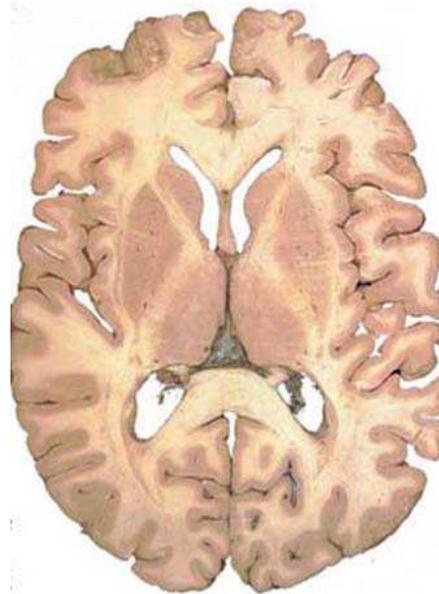
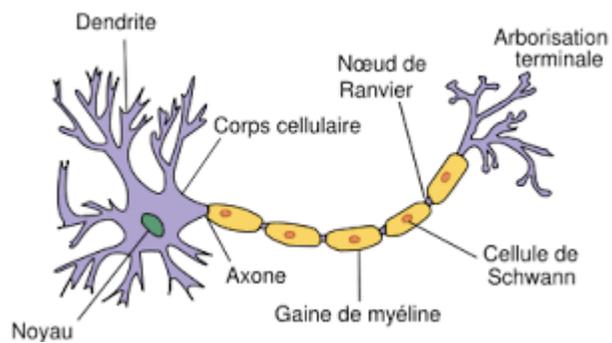
- **LCR :**
 - Augmentation des **lymphocytes B** (surtout mémoire) et des plasmocytes
 - Synthèse **intrathécale d'Ig (BOC)**
- Mise en évidence de **follicules B ectopiques dans méninges**
- **Rôle des lymphocytes B** dans la reconnaissance de l'AG, coopération entre lymphocytes B et T, production AC et cytokines, amplification de la réponse inflammatoire

Physiopathologie de la SEP

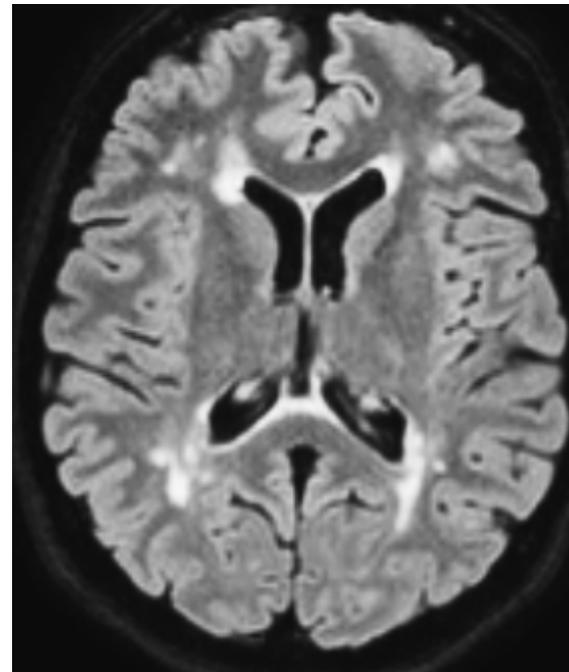
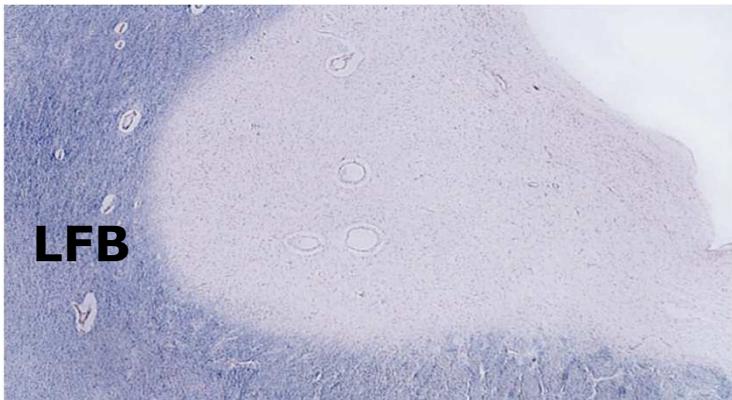


[Compston, 2008, 2002]

Physiopathologie de la SEP : Apport de l'IRM dans la compréhension

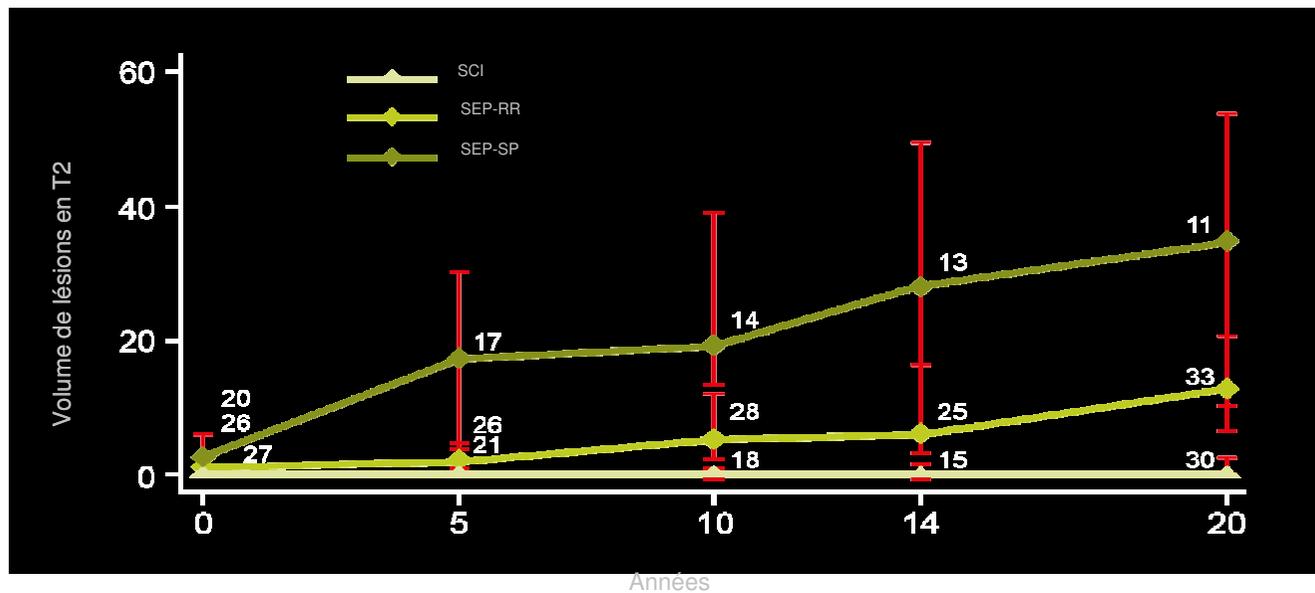


Inflammation : lésions de la substance blanche = plaques



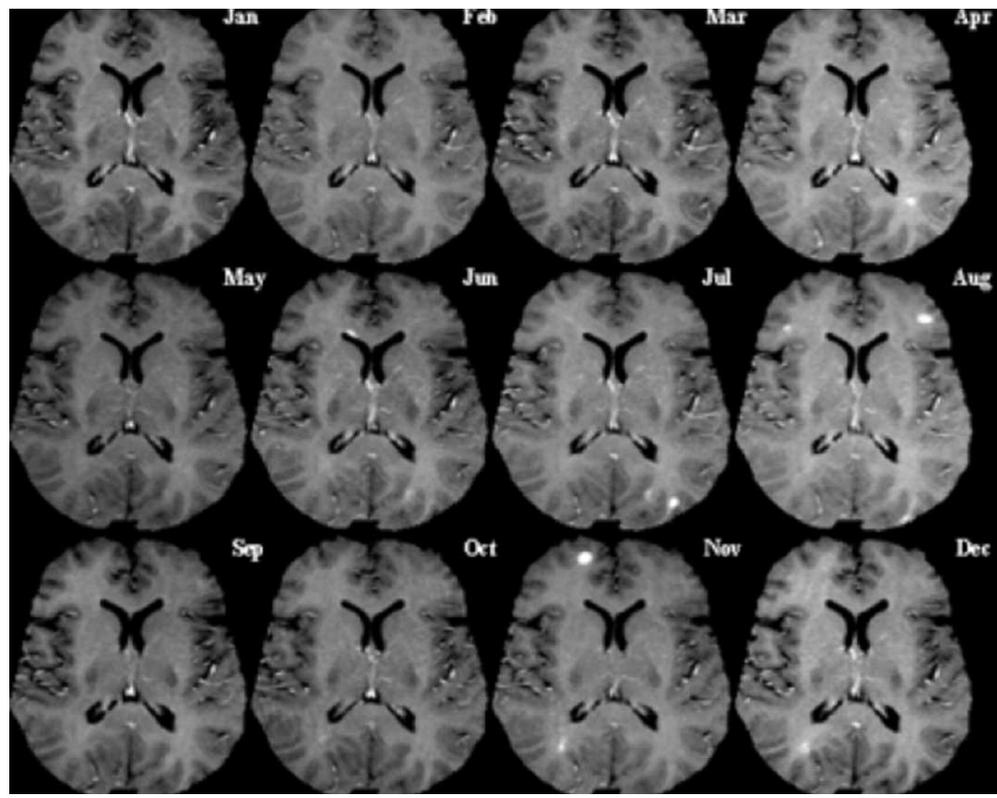
Inflammation : Lésions de la substance blanche

Plus il y a de lésions focales de la SB, plus le risque de trouble neurologique augmente

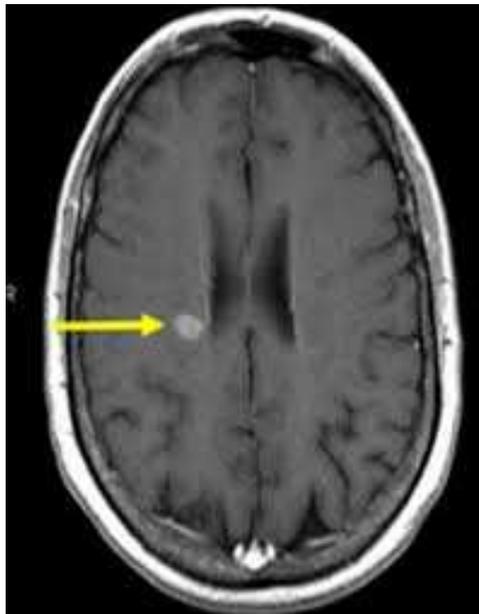


Fisniku et al. Brain, 2008

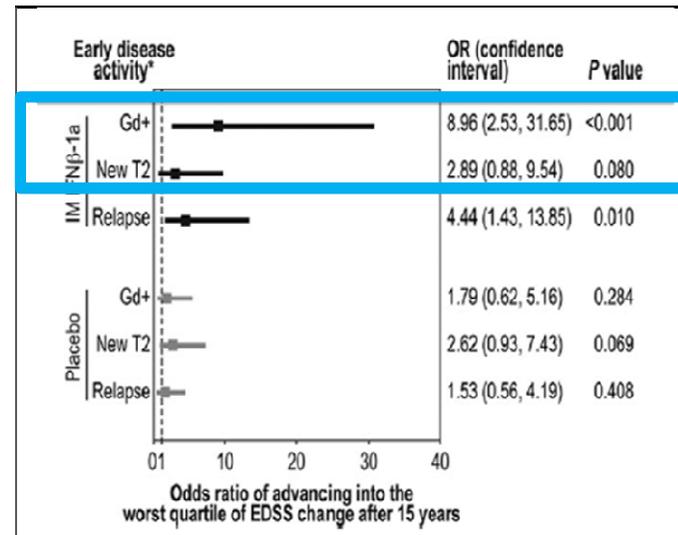
Inflammation : activité des lésions de la substance blanche



Inflammation : activité des lésions de la substance blanche = lésion gadolinium +

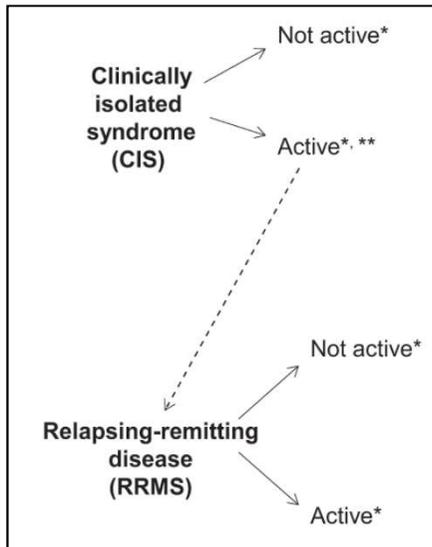


Valeur de la survenue de lésions T2 et lésions G +



Bermel et al, 2013

Inflammation : activité de la maladie = nouvelles lésions T2 ou lésions T1 Gadolinium +



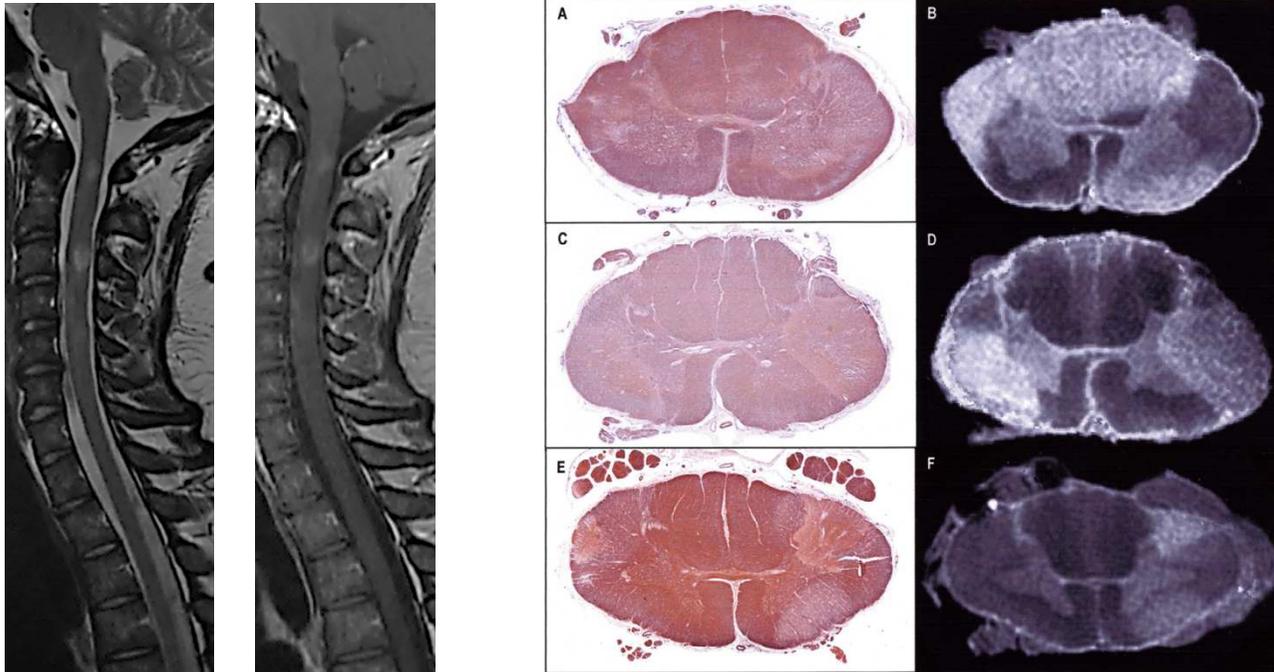
Maladie active

- Cliniquement : poussées, épisodes aigus ou subaigus de troubles neurologiques nouveaux ou s'aggravant, suivies d'une récupération complète ou partielle, en l'absence de fièvre ou d'infection

Et/ou

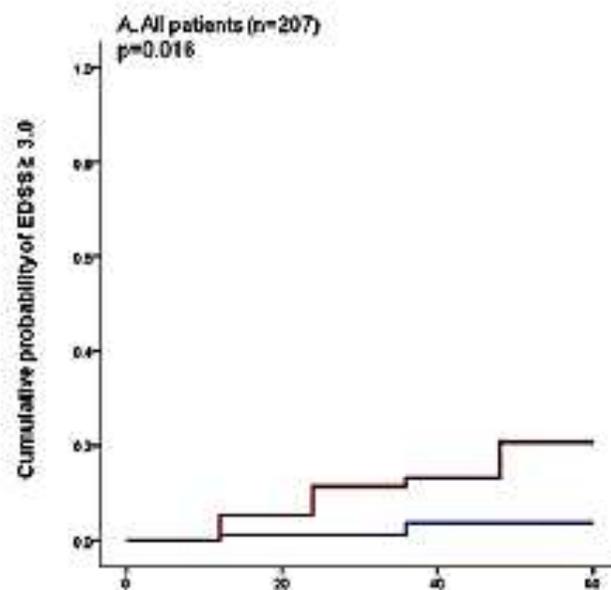
- Radiologiquement : survenue de lésions T1 réhaussées par le contraste ou de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou augmentant de taille de manière non équivoque.

Inflammation : moelle épinière



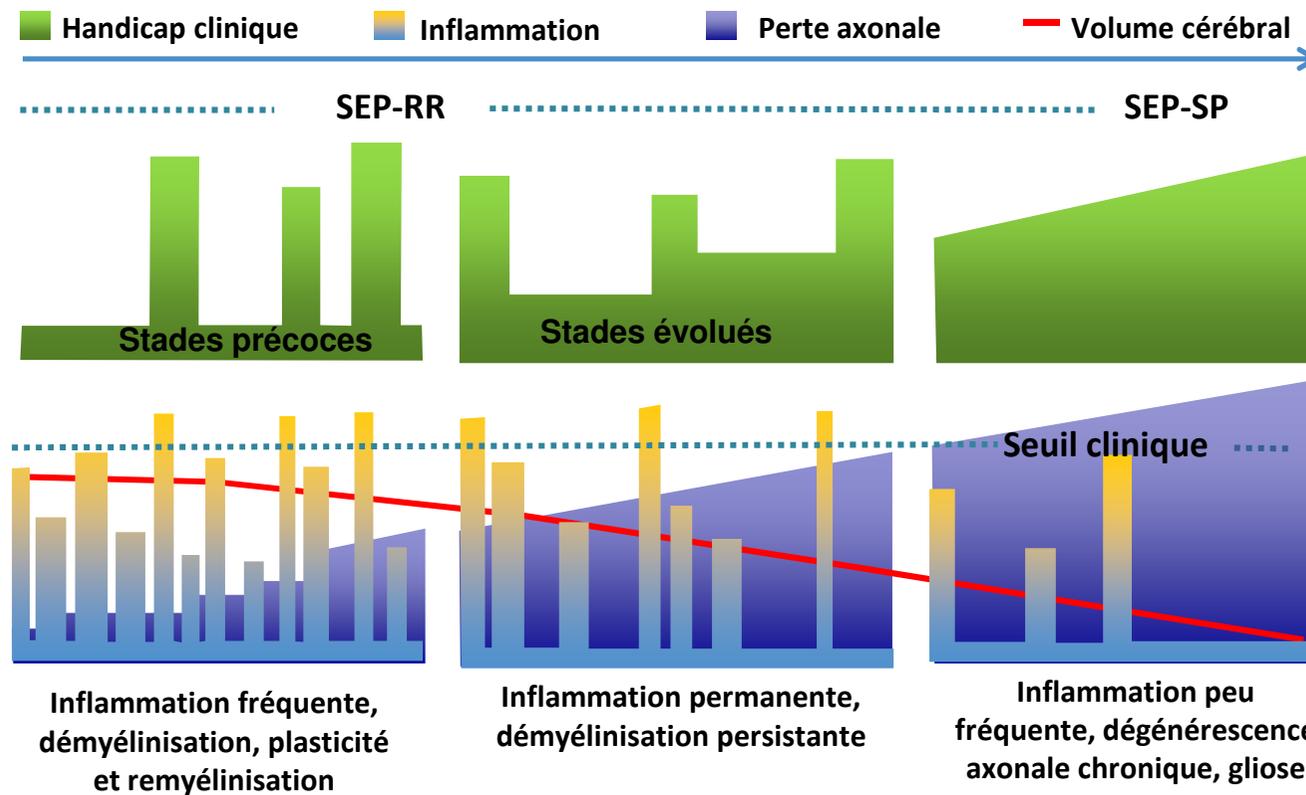
Gilmore et al., MSJ, 2009

Inflammation : moelle épinière



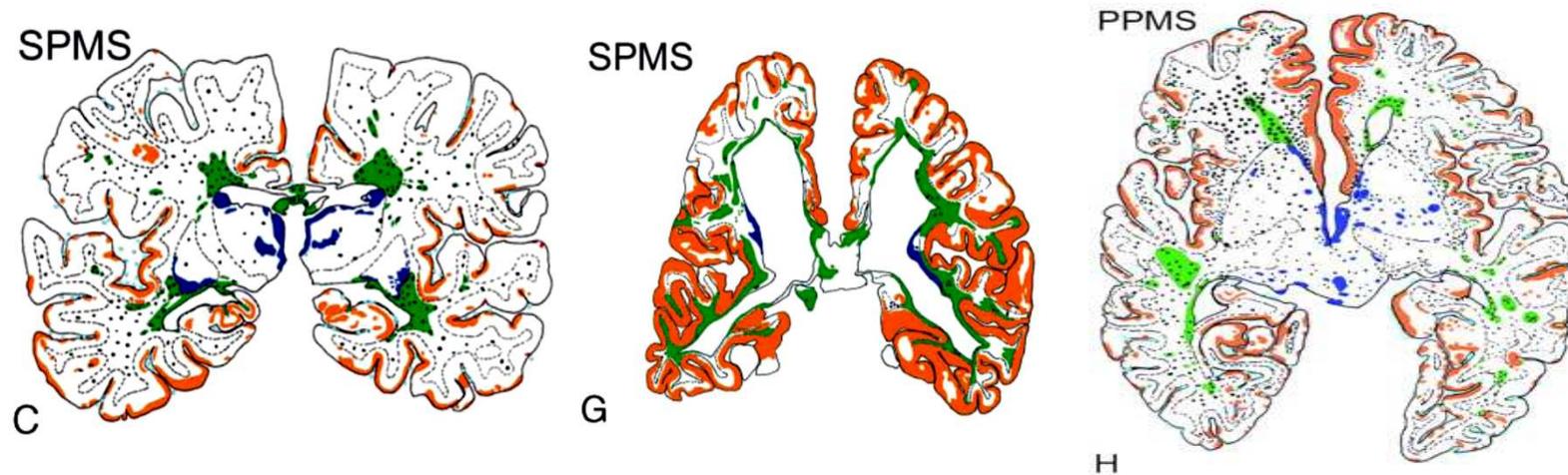
Les patients présentant des lésions médullaires accumulent plus rapidement du handicap

Physiopathologie de la SEP



[Compston, 2008, 2002]

Physiopathologie de la SEP : Progression = neurodégénérescence ?



Phase progressive de la SEP : l'atteinte axonale diffuse est corrélée à une inflammation diffuse

A quoi correspond la progression ? Neurodégénérescence ?

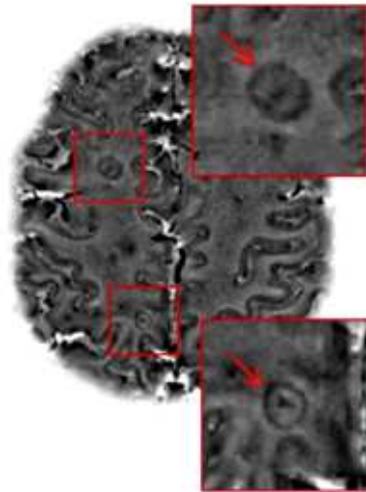
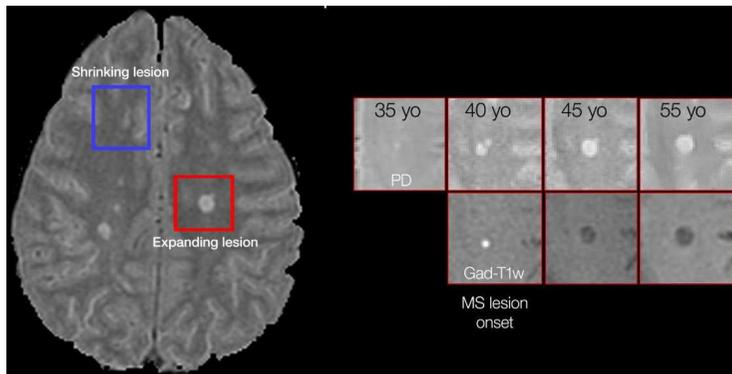
Lésions de la SB chronique active : Slowly Expanding Lesions
Lésions de la substance grises

Atteinte diffuse de la substance blanche
Atteinte diffuse de la substance grise
Atrophie cérébrale et de la substance grise

Inflammation méningée

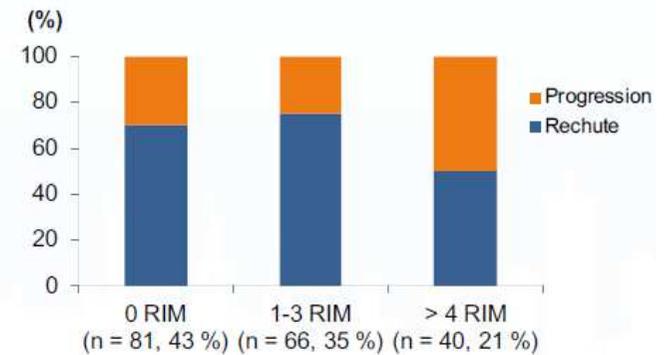
Remyélinisation

Lésions de la SB chroniques actives = Slowly Expanding lesions

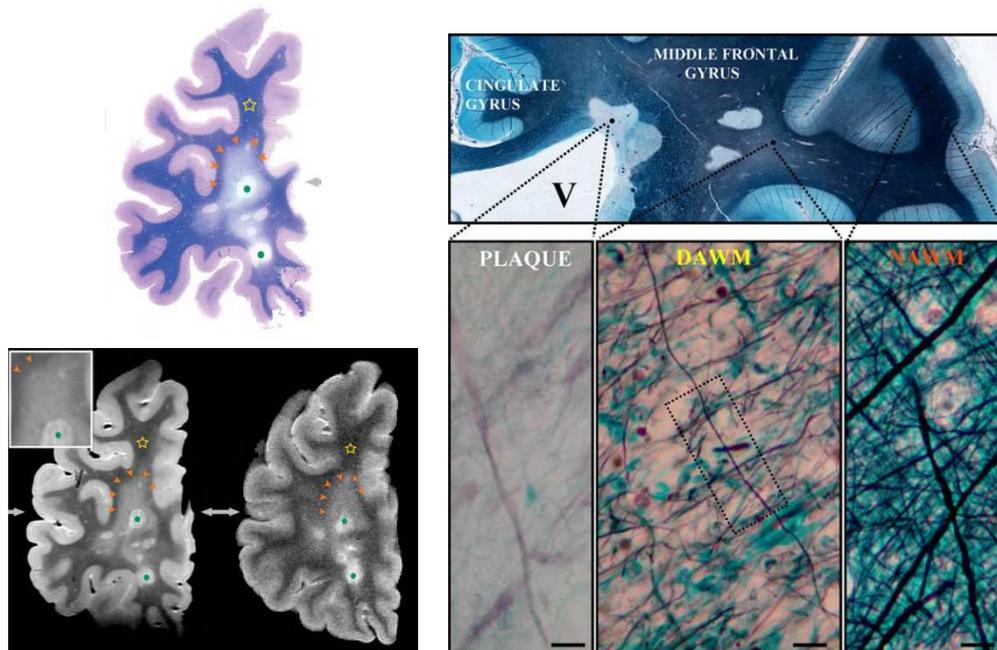


Absinta et al. JCI 2016

Répartition des formes évolutives de SEP selon la présence de lésions avec anneau (n = 187)



Anomalies diffuses de la SB

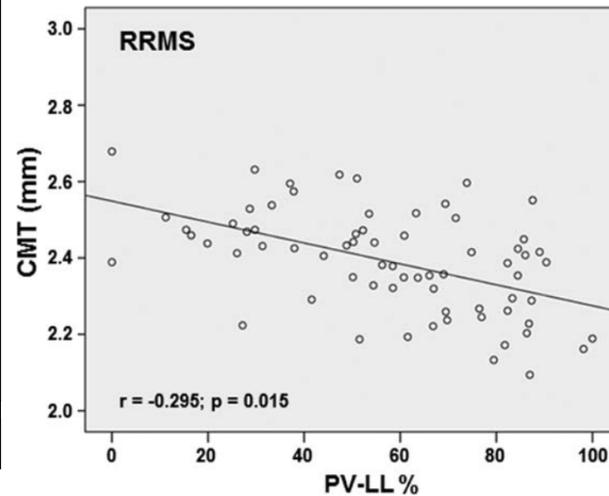
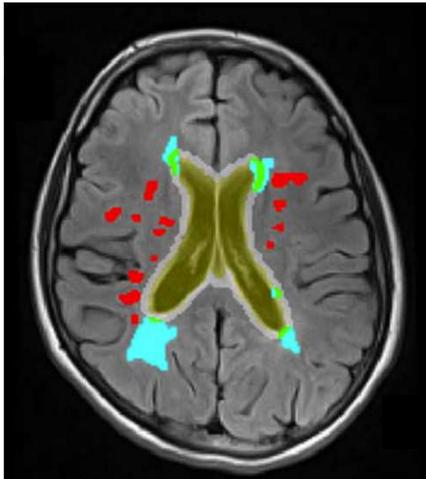


Plaques periventriculaires : axones démyélinisés et rarifiés

SB sale : **diminution modérée du nombre d'axones**

Dégénérescence axonale diffuse, secondaire à des phénomènes de transection axonale et/ou de la dégénérescence corticale

Lien entre lésions de la substance blanche et substance grise

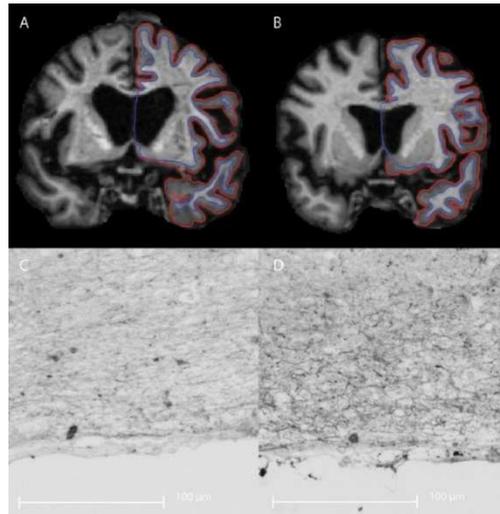


Les lésions de la SB sont associées à l'amincissement cortical

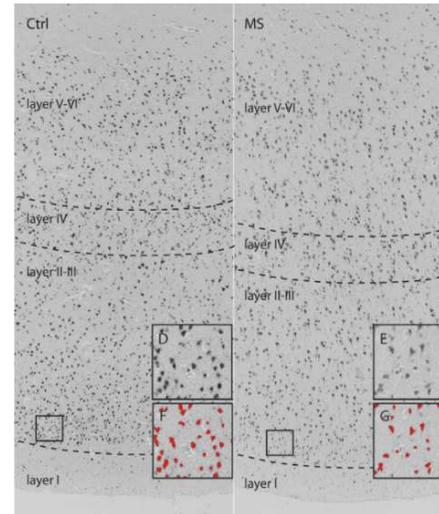
Importance de traiter l'inflammation focale de la SB

Anomalies diffuses de la SG

SEP avec atrophie corticale Vs
SEP sans atrophie corticale



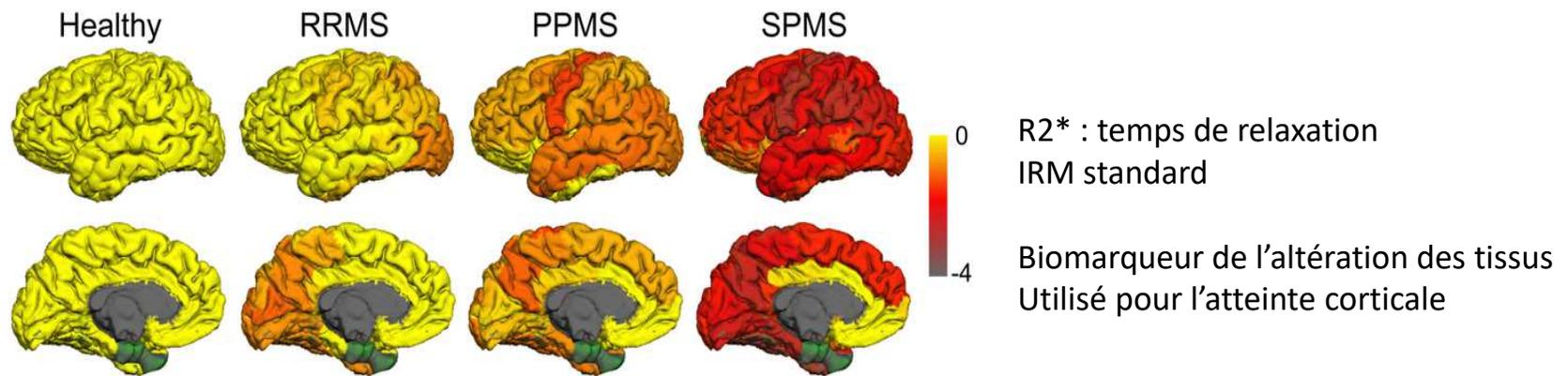
Histo : perte axonale



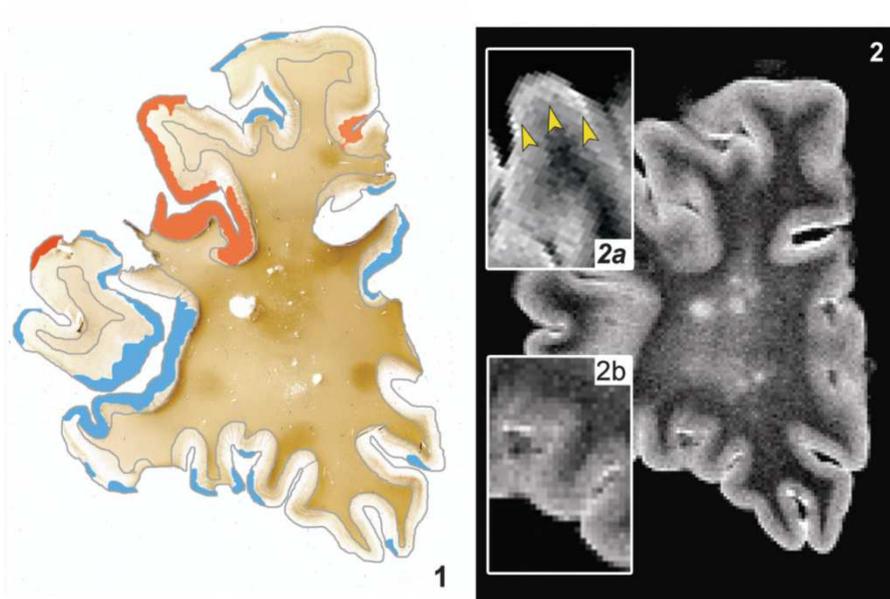
Histo : + perte neuronale,
plus petit et rond

Propescu et al, 2015 et 2016 ; Klaver et al, 2015

Anomalies diffuses de la SG



Lésions de la substance grise



Lésions corticales

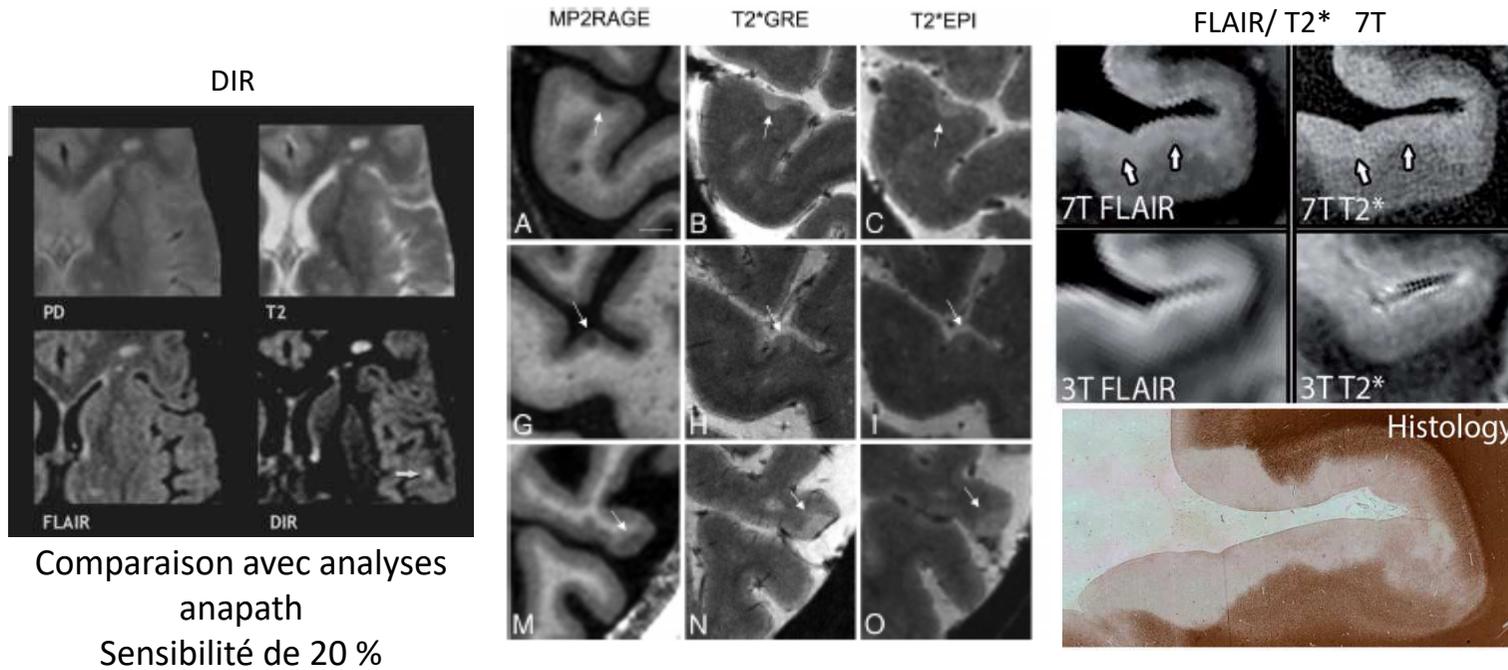
Très fréquentes et très étendues dans les formes chroniques

Différents types de lésions corticales +/- hippocampes...

Très difficiles à visualiser

Lésions de la substance grise

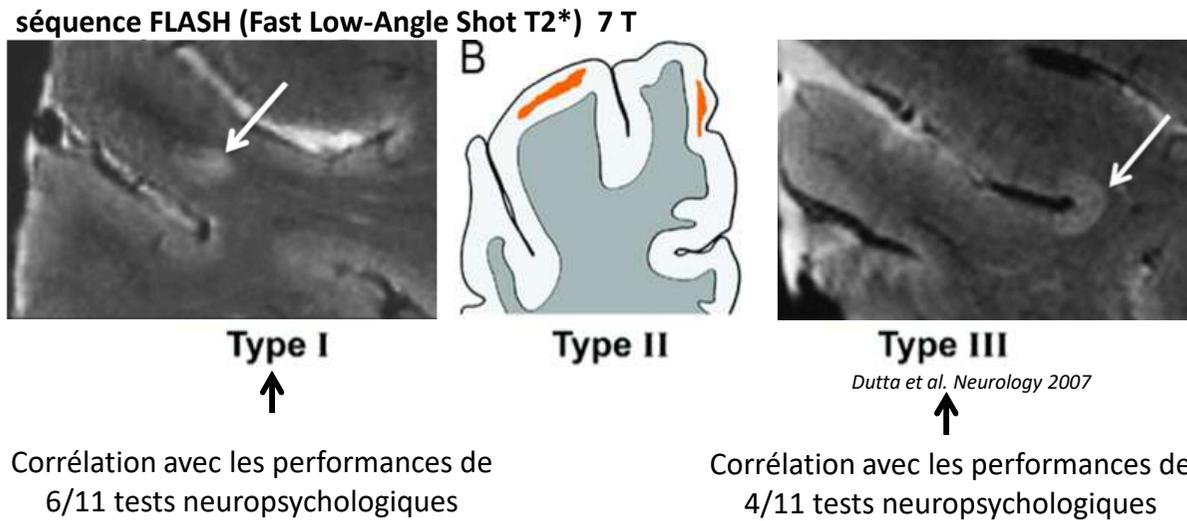
Détections, acquisitions



Seewann et al, 2011 ; Geurts 2011 ; Nielsen et al, 2012 ; Kilsdonk et al. Brain 2016

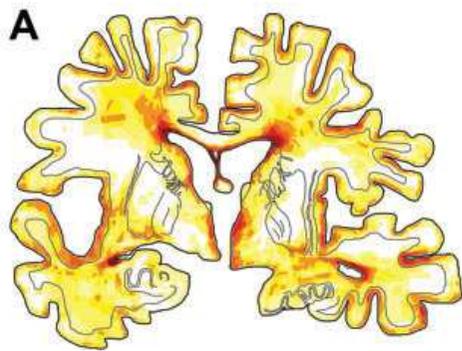
Lésions de la substance grise

Corrélées au handicap, notamment cognitif

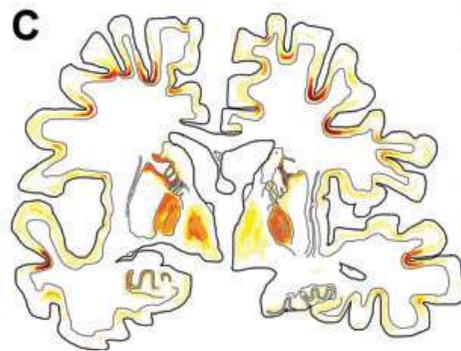


Nielsen et al. Neurology 2013

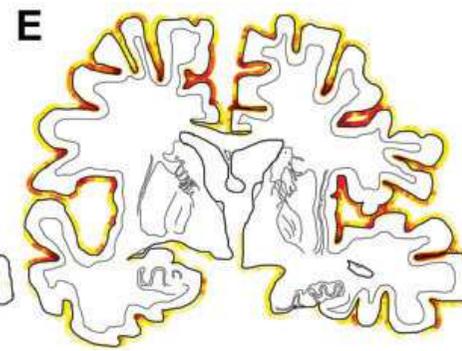
Un autre type d'inflammation ?



A
Demyélinisation
(Cartes de probabilité)

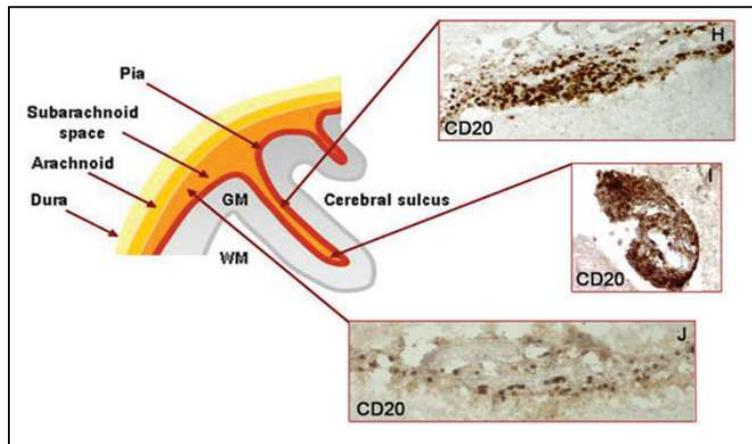


C
Neurodégénérescence
rétrograde
Ou atteinte des
neurones par souffrance
métabolique, oxydative



E
Inflammation

Inflammation méningée



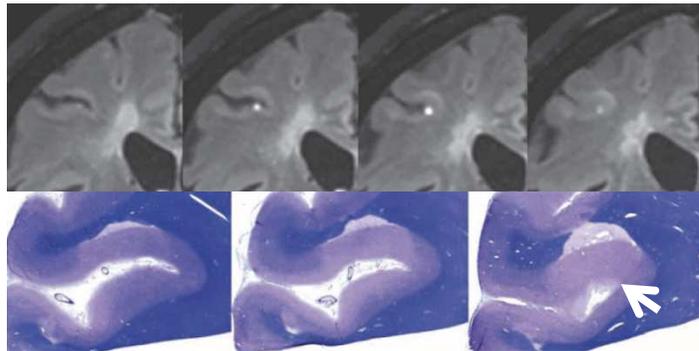
Inflammation : **follicules lymphoïdes tertiaires, cellules B, ectopiques,**

Associée à une évolution clinique plus rapide et plus sévère de la maladie

Détectée chez 30 % des SEP PP

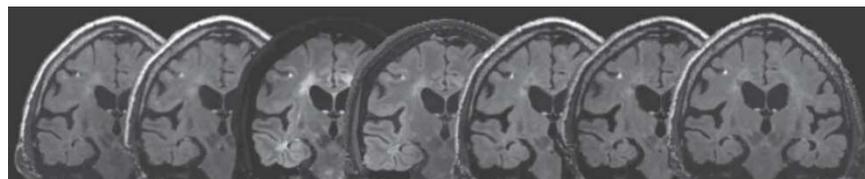
Peut être présente dès le début de la maladie, associée à une démyélinisation corticale active et aux lésions sous-piales

Inflammation méningée



Prises de contraste leptoméningées,
Prolongées, plusieurs années

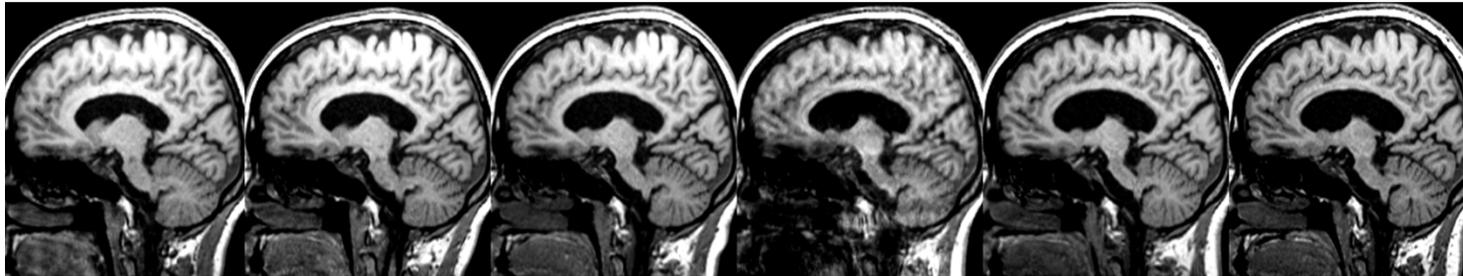
Séquences **FLAIR 3T**, 10 mn après
injection de Gadolinium



2010 -----2013

Absinta et al. Neurology, 2015 ; Zurawski et al. JAMA Neurol, 2017

Atrophie cérébrale



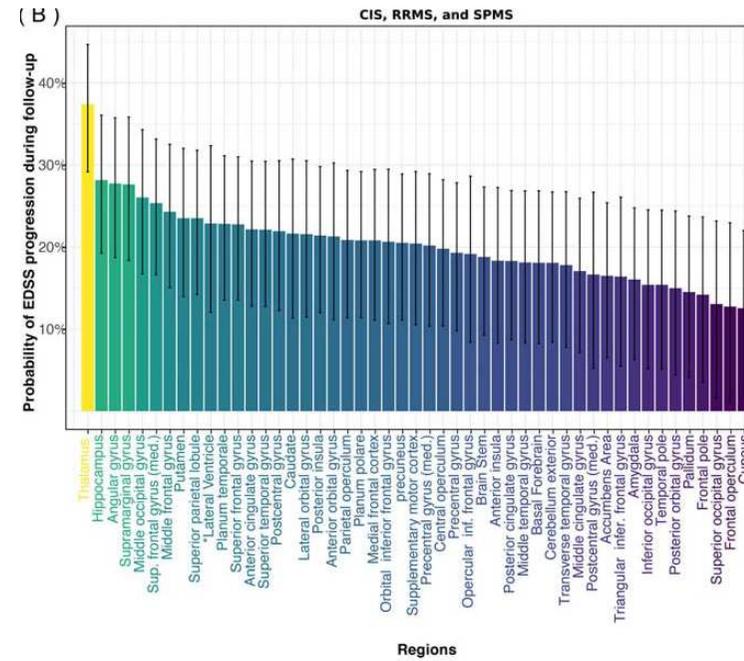
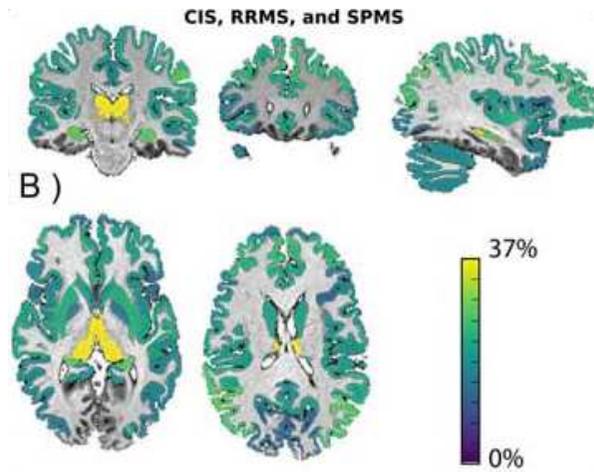
Présente à tous les stades de la SEP, dès le début clinique CIS, dès RIS

Valeurs de l'atrophie cérébrale globale annuelle **RIS -0,6 % / CIS -0,8% / RR -0,6% à -1,3%**
SP -0,6% à -0,8% / PP -0,8% à -1,3%

Témoins < -0,3%

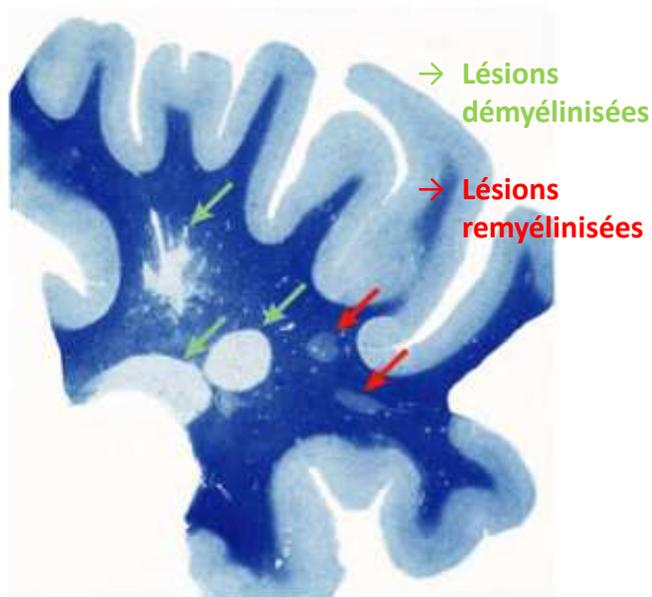
Bermel 2003, Brex 2001, Brex 2002, Brochet, 2007 ; Chard 2002, Comi 2001, Comi 2002, Dalton 2002, Dastibar 1999, De Stefano 2003, Filippi 2000, Fischer 2002, Fox 2000, Lin 2003, Lossef 1996, Ge 2001, Ge 2000, Ingle 2003, Kalkers 2002, Rovaris 2001, Rudick 1999, Sailer 1999, Stevenson 2000, Zivadinov 2001; Hardmeier, 2003; Rudick, 1999; Sanfilipo, 2005, Rojas 2015, Vollmer 2015, Perez-Miralles 2015; Rojas et al. J Neuroimaging, 2015

Atrophie de la substance grise

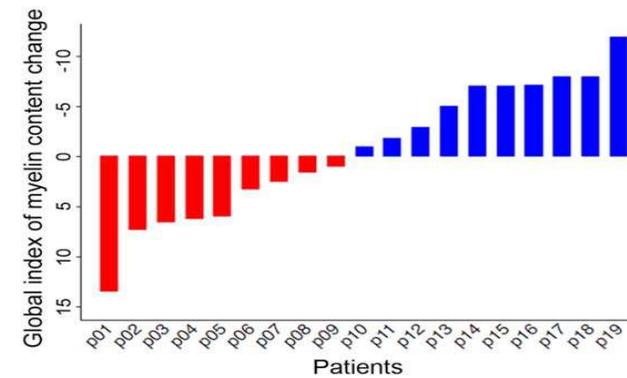


Eshaghi et al, 2017

La remyélinisation



Brain section stained with luxol fast blue for myelin (Adams, 1989)



Corrélations cliniques : les patients avec un handicap moins élevé avaient des capacités de remyélinisation plus importantes

La remyélinisation est **hétérogène** entre patients et chez un même patient

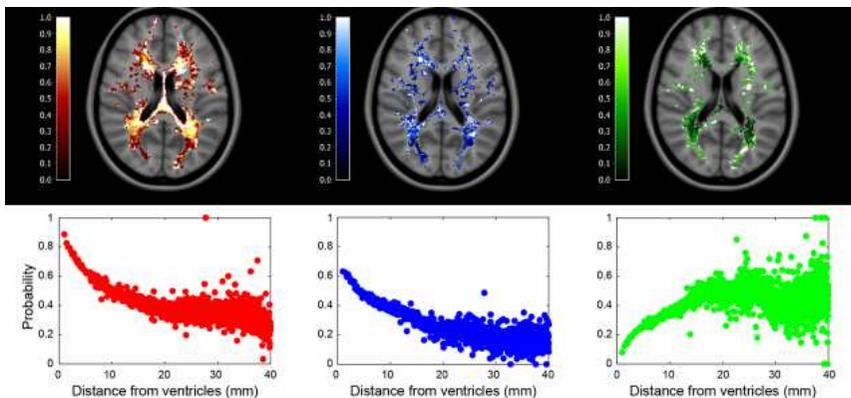
La remyélinisation

Etude en IRM / PET ^{11}C -PiB

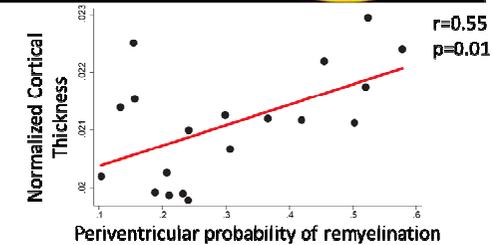
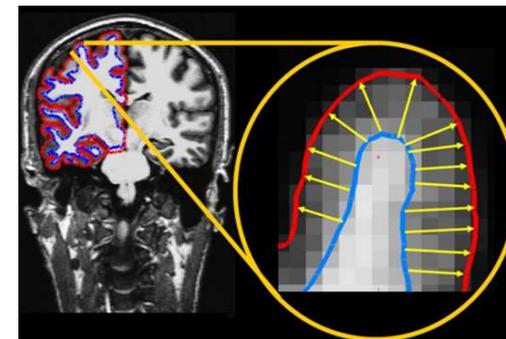
Démyélinisation à la
baseline

Démyélinisation au
cours du suivi

Remyélinisation

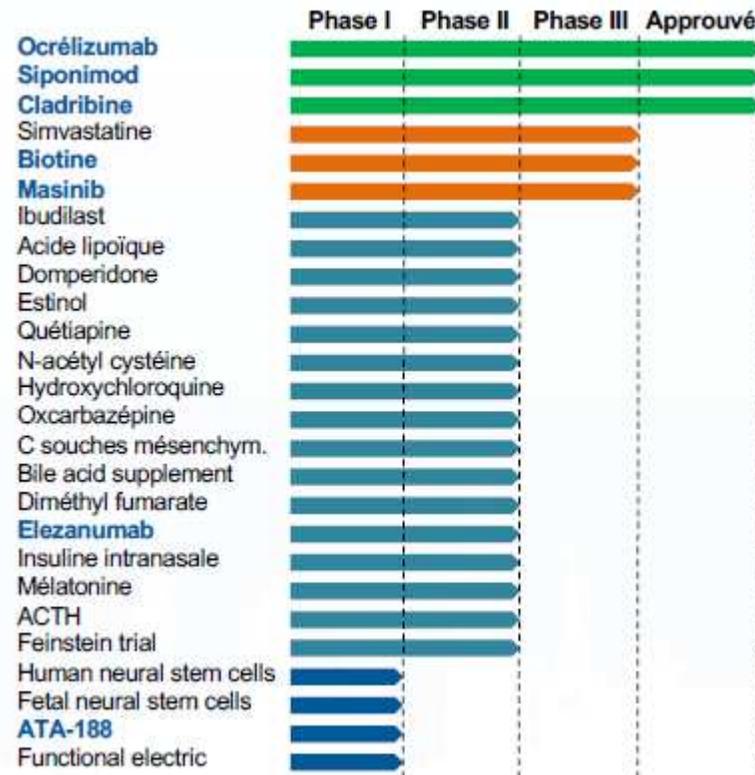


Plus la distance au ventricule augmente, plus la remyélinisation est importante : gradient de remyélinisation



La remyélinisation périventriculaire permet une meilleure préservation de la SG.

Pipeline des traitements des SEP progressives



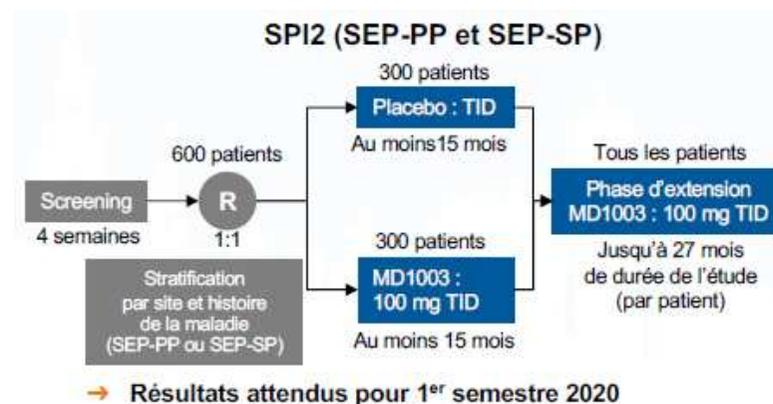
Les traitements remyélinisants

MD1003 - Biotine à fortes doses
Étude randomisée, double aveugle, versus placebo

	MD1003, n (%)	Placebo, n (%)	p
Population en ITT	n = 103 13 (12,62 %)	n = 51 0 (0,0 %)	0,0051
Population per protocole	n = 87 13 (14,9 %)	n = 42 0 (0,0 %)	0,0093

- Proportion de patients ayant un EDSS ou un TW25 amélioré à 9 mois, confirmé à 2 mois
- Objectif primaire avec EDSS atteint : 76,9 %
- Objectif primaire avec TW25 atteint : 38,5 %

Tourbah et al., MSJ 2016

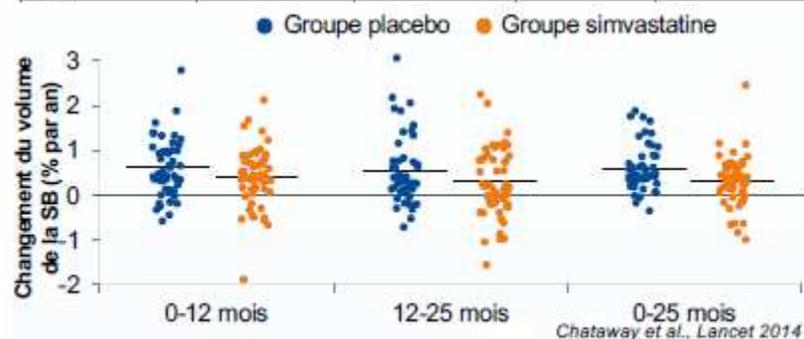


Les traitements remyélinisants

MS-STAT - Simvastatine

Étude de phase II, randomisée, double aveugle, versus placebo

	Placebo (n = 70)	Simvastatine (n = 70)	Différence en moyenne	IC ₉₅
Variation du volume cérébral global (% par an)				
Taux moyen (SD)	0,584 (0,498)	0,288 (0,521)	-0,254	-0,422 à -0,087



MS-STAT 2



La simvastatine pourra-t-elle ralentir la progression ?



1 180 patients recrutés de forme SEP-SP

→ Résultats attendus pour 2023

Les traitements remyélinisants

RENEW – Opicinumab0

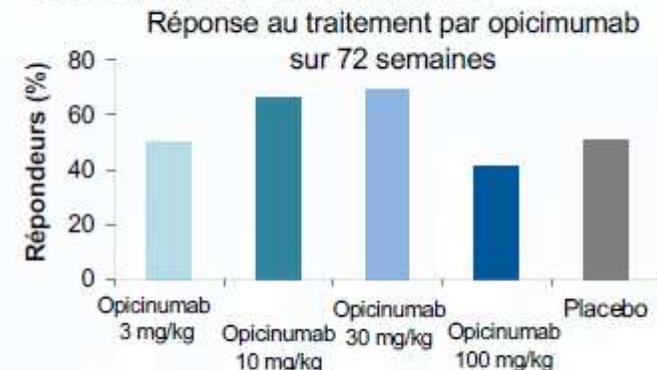
Étude de phase II, randomisée, double aveugle, versus placebo
82 SEP avec NORB, 24 semaines

- Pas d'effet visuel clinique, ni sur RNFL
- Amélioration des PEV dans un sous-groupe per protocole

Cadavid et al. Lancet Neurol 2017

SYNERGY - Opicinumab

Étude de phase II, randomisée, 4 doses, versus placebo
418 SEP-RR/SEP-SP, 72 semaines



- Amélioration de l'EDSS pour les doses 10 et 30 mg/kg

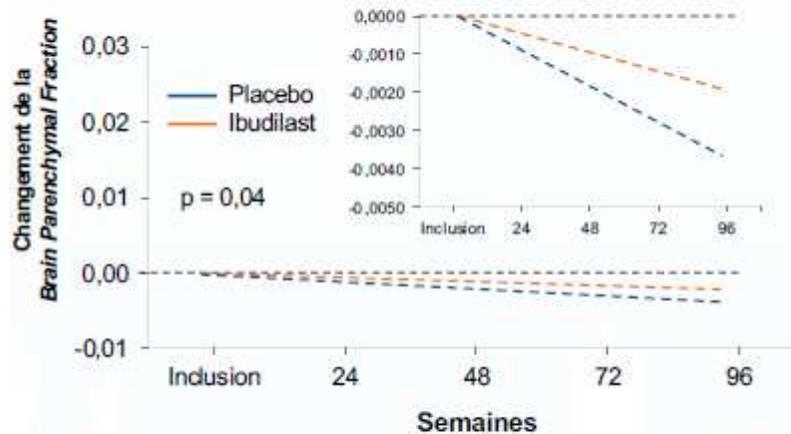
Calabrisi et al. AAN 2017

Étude de phase IIb en cours

Les traitements remyélinisants

SPRINT-MS - Ibudilast

Étude de phase II, randomisée, versus IFN ou AG
255 SEP-PP/SEP-SP



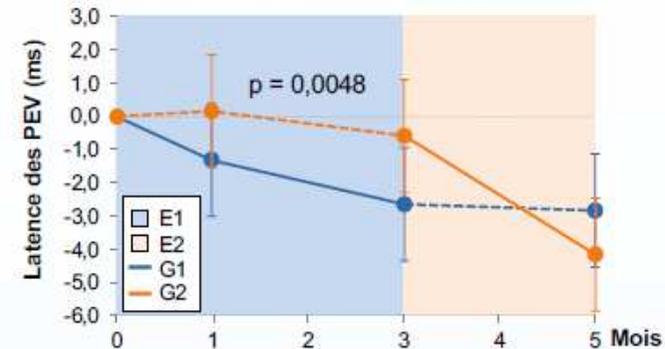
→ 48 % de réduction de l'atrophie cérébrale

Fox et al., NEJM 2018

→ Étude de phase III nécessaire

ReBUILD - Clémastine

Étude en cross-over
50 neuropathies optiques chroniques démyélinisantes



→ Pas d'effet visuel clinique

→ Amélioration des PEV

Green et al., Lancet 2017

Acide Lipoïque

Antioxydant endogène
51 SEP-SP, sur 2 ans

→ 68 % de réduction de l'atrophie cérébrale annualisée

→ Attention : l'augmentation des lésions T2 est un facteur potentiel confondant

Spain et al., Neurol Neuroimm Neuroinflamm 2017

Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie les laboratoires pour leur participation



Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie : les associations pour leur participation

