



SCLEROSE EN PLAQUES: INFLAMMATION FOCALE ET INFLAMMATION DIFFUSE

Pr Hélène Zéphir
J2N-Février 2018

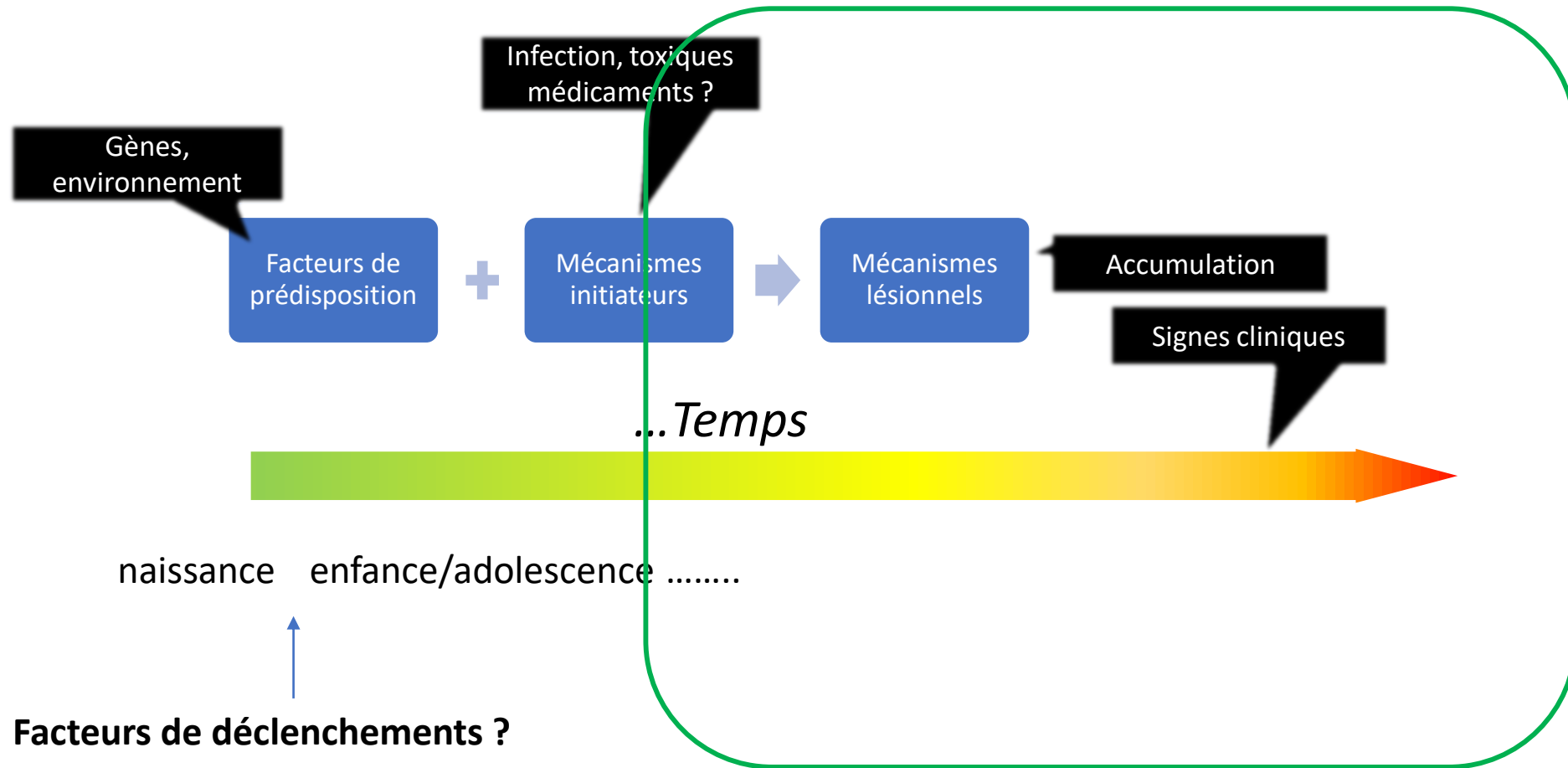
DECLARATION DES LIENS D'INTERET

H. Zéphir a été invitée dans des réunions, séminaires et congrès nationaux et internationaux par BIOGENIDEC, BAYER SCHERING PHARMA, NOVARTIS, MERCK, SANOFI, GENZYME, TEVA, ROCHE.

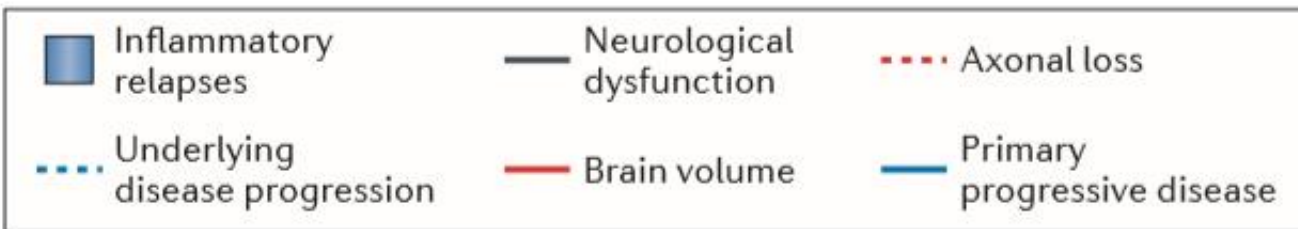
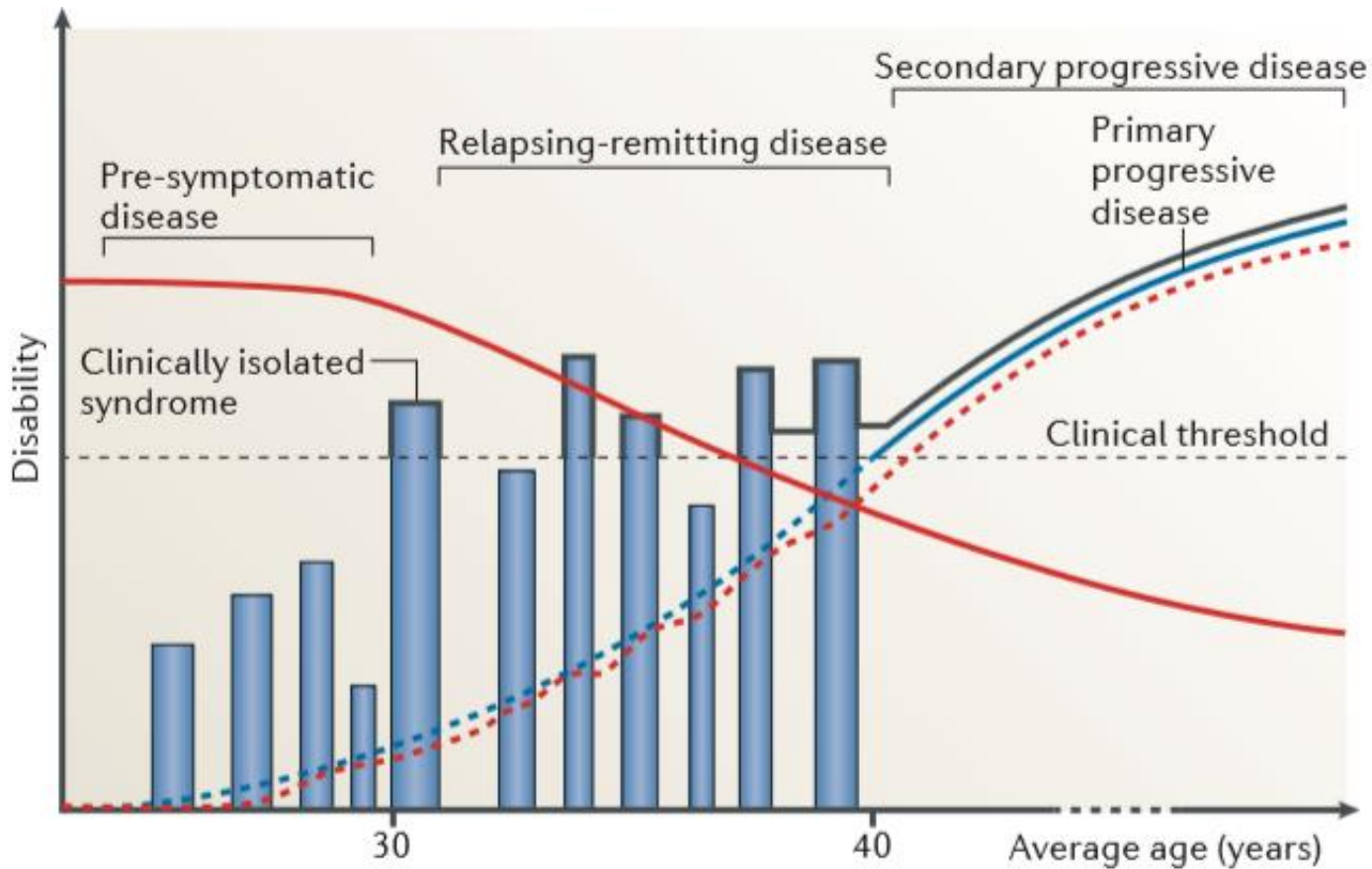
H.Zéphir a reçu des honoraires de consulting, boards et expertise de BIOGENIDEC, BAYER SCHERING PHARMA, NOVARTIS, MERCK, SANOFI, GENZYME, TEVA, ROCHE.

H. Zéphir a reçu des bourses de recherche de TEVA, ROCHE, l'académie de médecine, la LFSEP, l'ARSEP et le FHU Imminent de Lille.

La SEP : un modèle de maladie chronique dysimmune



Maladie spécifique d'organe inflammatoire, démyélinisante et dégénérative qui peut être de différente forme clinique



85% RR dont 80% vont développer SPMS
15% PPMS

Majorité des patients: infiltrats dans le SNC de cellules immunitaires = cibles thérapeutiques

Traitements réduisent les poussées et paramètres inflammatoires IRM
Peu d'impact sur la progression de la maladie...

2009: Un homme 50 ans, informaticien, 4 enfants, tabac sevré il y a 23 ans
marathonien, stop course 6 ans auparavant pour blessure cheville G
Vélo depuis mais parfois chutes depuis 3-4 ans, appui monopodal (chaussures) pénible depuis 3-4 ans
Bon skieur, chutes plus fréquentes aussi
Son épouse dit depuis 8-10 ans mais plus marqué depuis 3 ans

Accouphènes depuis 1 an, **visite ORL, IRM cérébrale: lésions de SEP** avec > 9 lésions en périventriculaires, sous corticales, corps calleux, rien en FCP, **pas de prise de gado, atrophie.**
IRM médullaire: lésion postérolatérale D C5

Examen: Sd cerebelleux statique et cinétique G, ROT vifs diffusés MI, hypopallesthésie MI G>D
Dysurie de longue date

PL: hyperprotéinorachie 0,65g/L, pas de BOC, pas d'hypercellularité
PEV retardés à G

Diagnostic de PPMS

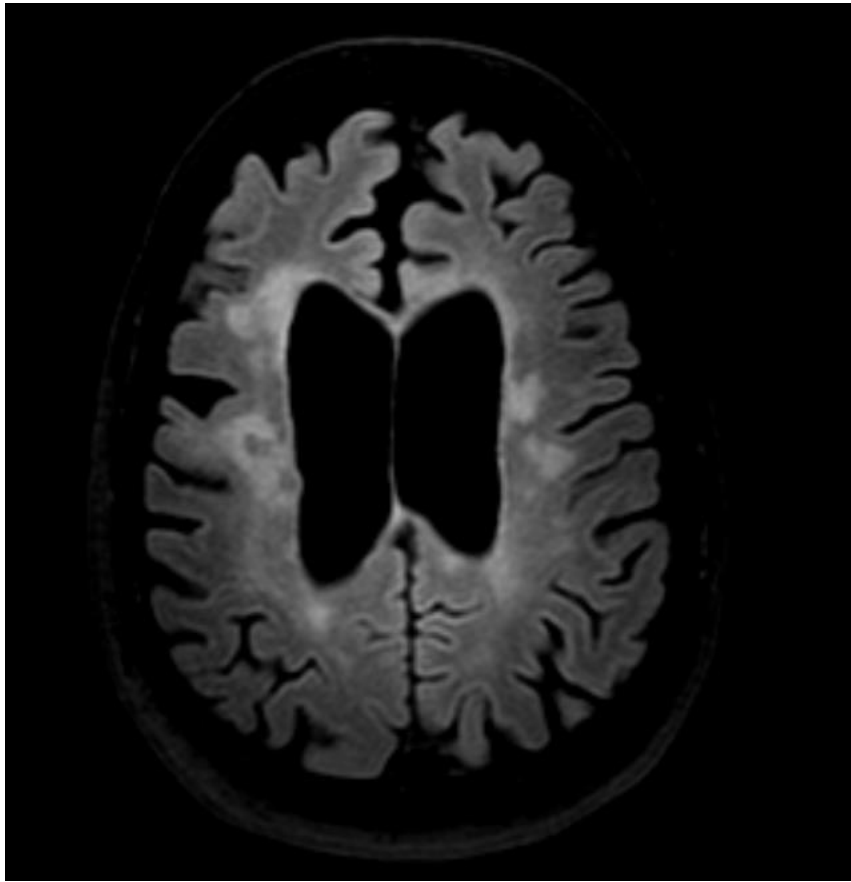
Aggravation insidieuse se poursuit avec activité physique de plus en plus difficile, périmètre de marche qui se restreint
EDSS 3 en 2009; N'avait pas voulu PROMESS. IRM de contrôle en 2011: peu changée, atrophie, **pas de prise de gadolinium.**

Non incluable dans ORATORIO en 2011 car fonction pyramidale trop faible.

EDSS 3.5 en 2014 avec un phénomène d'Uhthoff visuel G

Aggravation plus rapide courant 2015, avec périmètre de marche réduit et grande fatigabilité, EDSS 4.0

Demande d'IRM cérébrale et médullaire de contrôle courant 2016



Septembre 2016

2000: Femme de 32 ans admise en vasculaire pour déficit facial D brutal, résolutif spontanément en qqs jours
Bilan IRM: lésions inflammatoires avec charge T2 marquée périV, corps calleux, 2 prises de gado; LCS avec des BOC et hyperproteïnorrhée, atteinte 2 NO sur PEV

En 1997 BAV droite pdnt 2 mois résolutif

Diagnostic de **SEP RR**

Poussée en 2002 et 2006 corticosensibles, mais pas de traitement introduit

2009: description de troubles de la marche et équilibre et troubles mnésiques et attentionnelles **progressifs** + fatigue +++
Troubles dysuriques et IU à répétition, altération progressive du périmètre de marche.

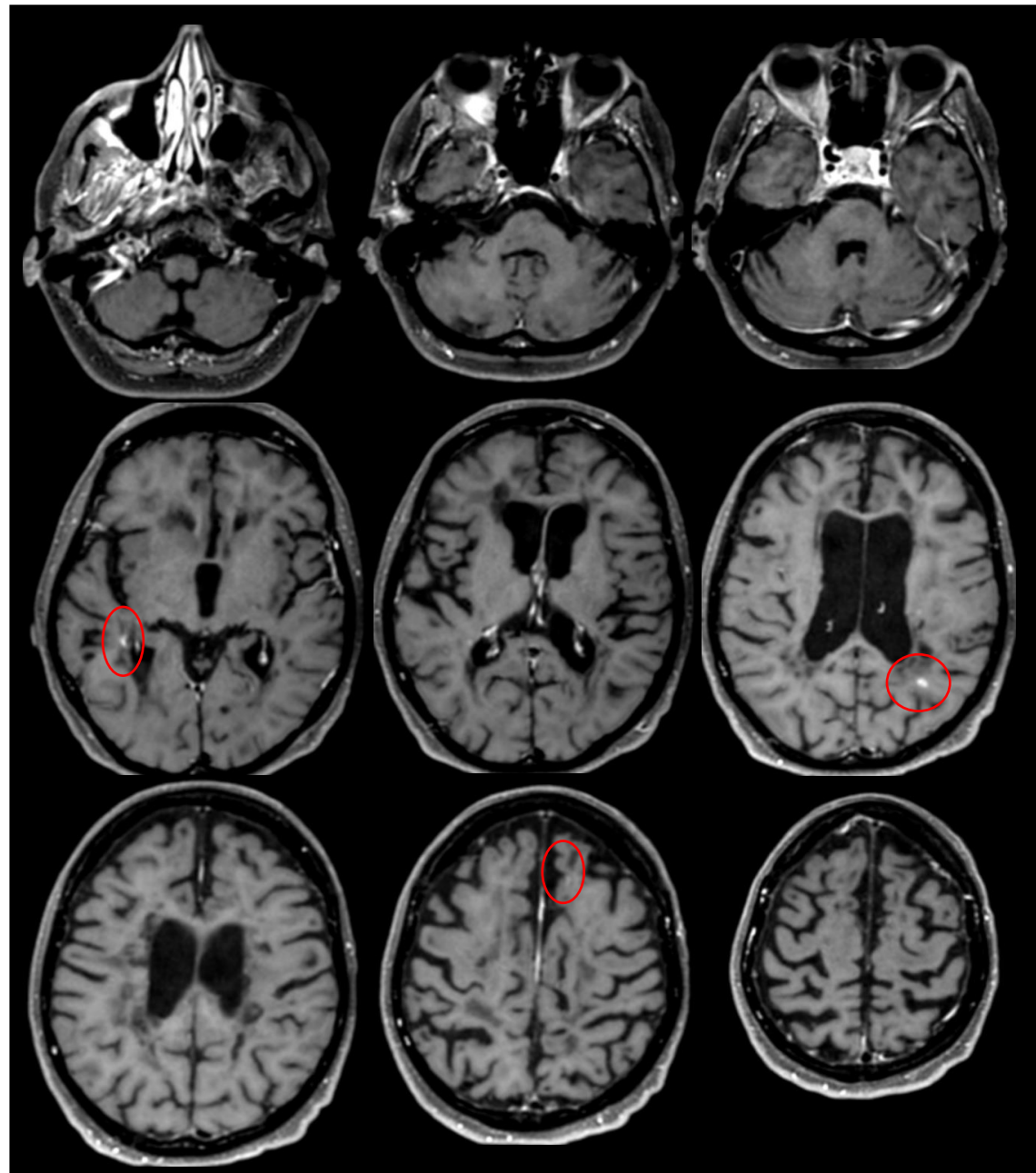
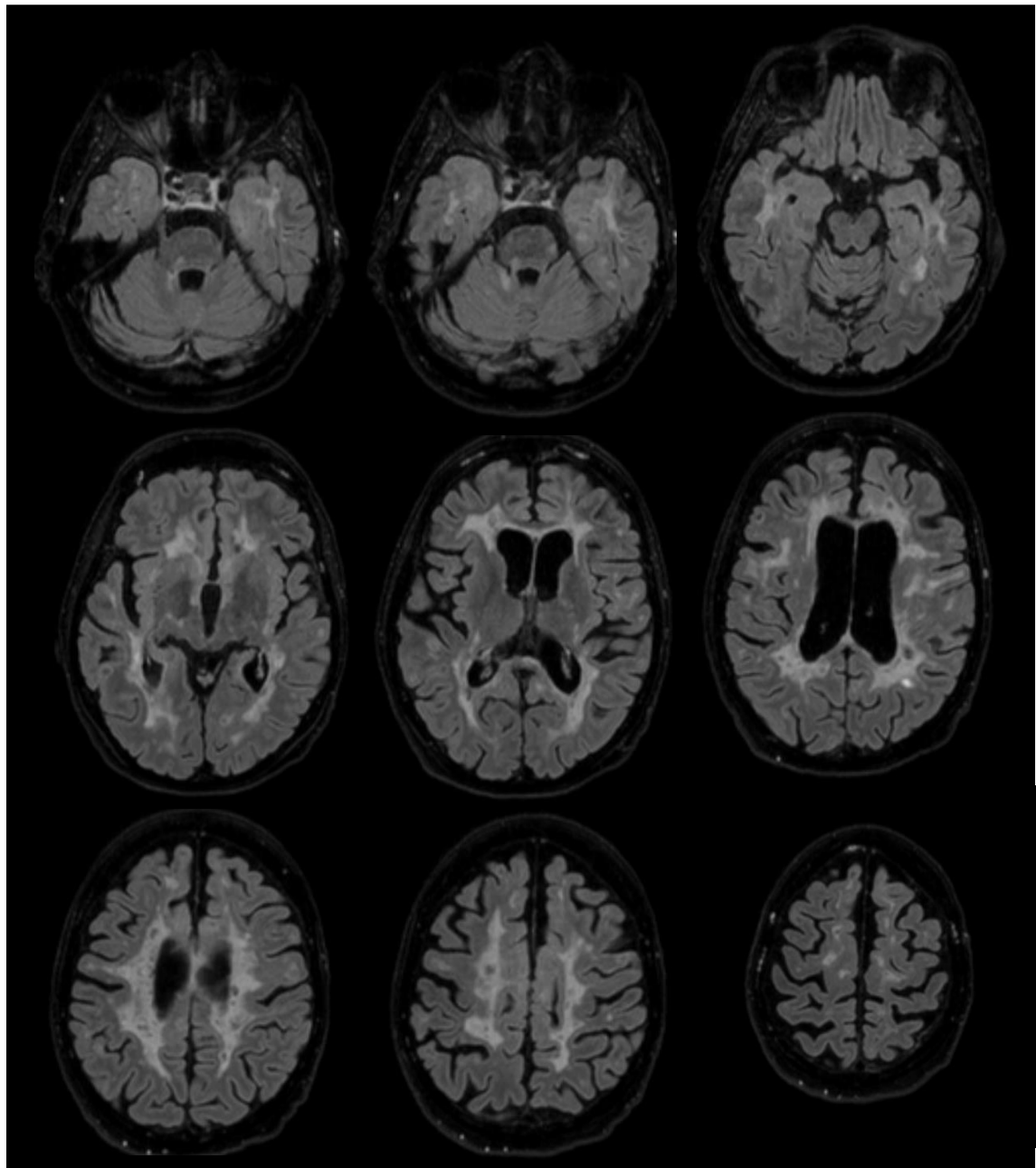
EDS 4.5 et IRM en 2009: charge T2+++, lésions confluentes, quasi identique à 2000 mais tres nbx black holes et atrophie marquée, **pas de prise de gado**

Diagnostic de **SPMS** avec atteinte cognitive marquée

Essai cyclophosphamide puis mycophenolate mofetil, mais nb ses IU: stop immunosuppresseurs en 2010, gestion symptomes

Été 2016, admise aux urgences pour majoration des troubles de la marche ds contexte d'IU, améliorée après ATB

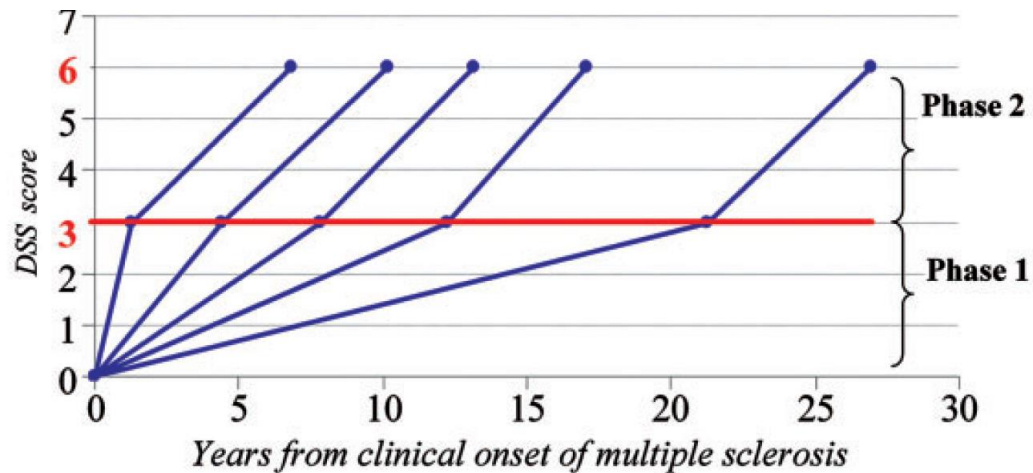
Demande d'IRM de contrôle en avril 2017



Découplage des poussées (processus inflammatoire) et de la progression (processus dégénératif)?

Immunothérapies efficace essentiellement dans les formes rémittentes avec peu d'influence sur le phénomène de progression

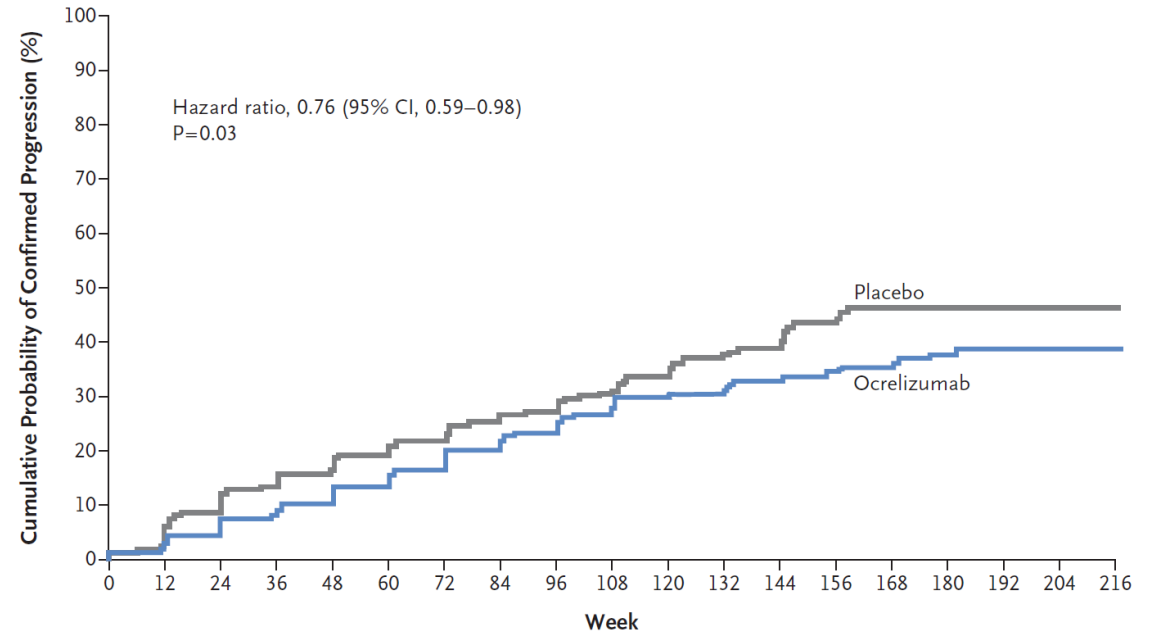
Mais.....



(Leray et al., 2010)

Contrôle actif de la pathologie en période inflammatoire recule la progression du handicap

A 12-Wk Confirmed Disability Progression



No. at Risk

Placebo	244	232	212	199	189	180	172	162	153	145	136	120	85	66	46	30	20	7	2
Ocrelizumab	487	462	450	431	414	391	376	355	338	319	304	281	207	166	136	80	47	20	7

(Montalban et al., 2017)

ORATORIO: efficacité de l'ocrelizumab (anti-CD20) dans la PPMS

Les mécanismes de la progression sont donc potentiellement également induites et conduites par les **processus dysimmunitaires et inflammatoires**

1) La lésion focale de SEP: **la plaque** active

2) Les lésions dans la SEP: l'inflammation focale mais aussi diffuse avec très tôt la mise en jeu de **l'immunité innée** et dans la chronicité une **inflammation compartimentée** dans les espaces méningés

Les cellules T et B autoréactives et les cellules T régulatrices

-processus imparfait de la sélection négative dans le thymus (cellules autoréactives à des Ag du CNS)

+ défaillance des systèmes de tolérance par les cellules T régulatrices / résistance des cellules T et B à ces mécanismes

Activation des cellules autoréactives en périphérie (GWAS) dans les organes lymphoïdes secondaires par:

-mimétisme moléculaire

-reconnaissance d'Ag normalement
séquestrés dans le CNS

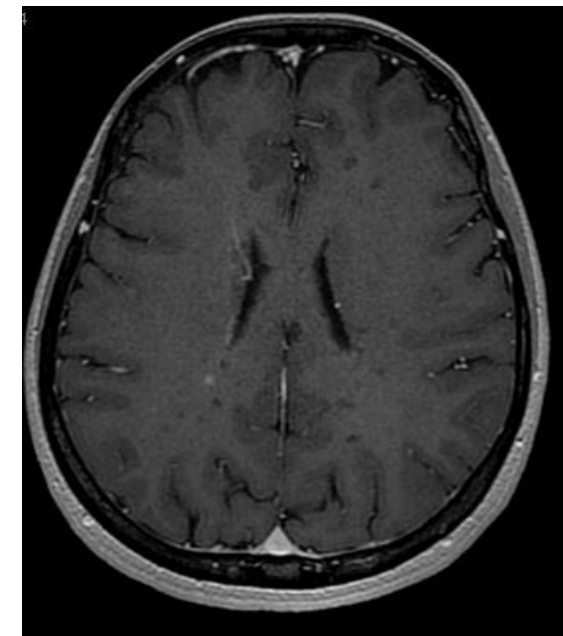
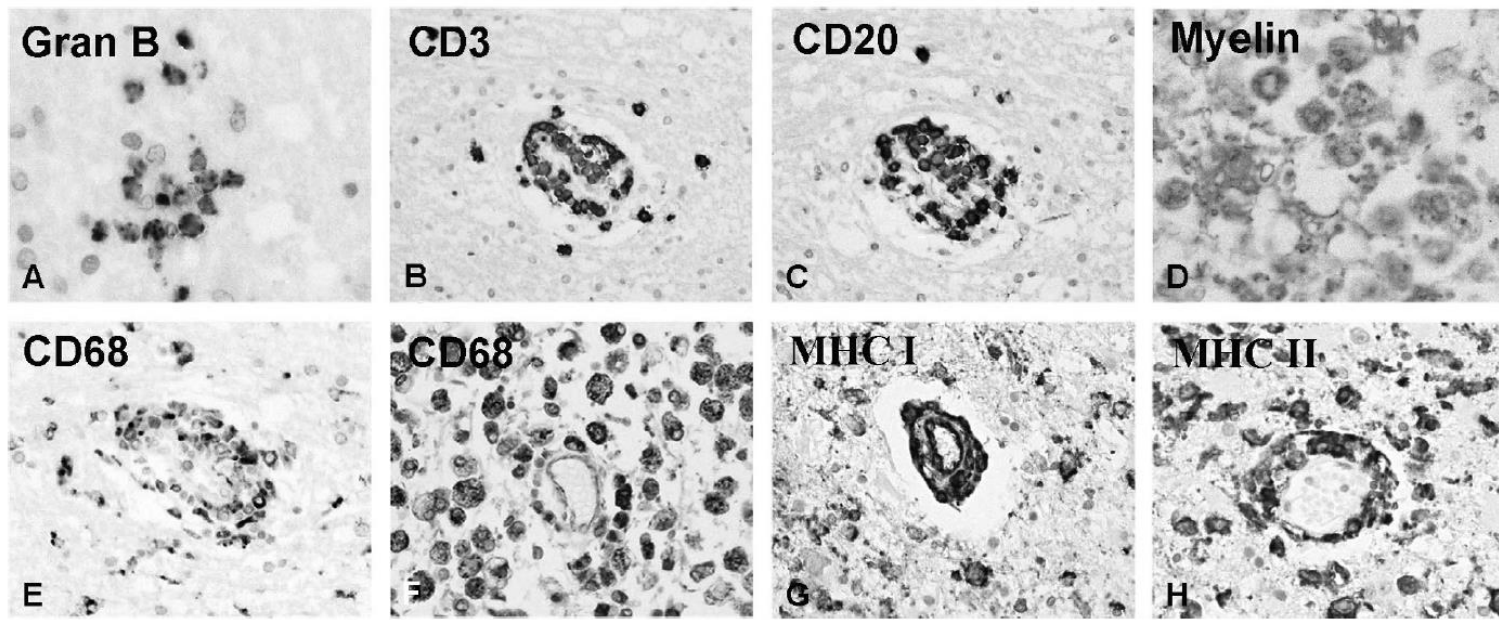
...



+ contribution des facteurs génétiques et environnementaux

Degré élevé d'expansion clonale des CD8 dans les lésions du SNC +++ mais la nature de **l'antigène rencontré reste énigmatique**

Rupture de la BHE (surtout par LT activés), démyélinisation active, perte neuroaxonale



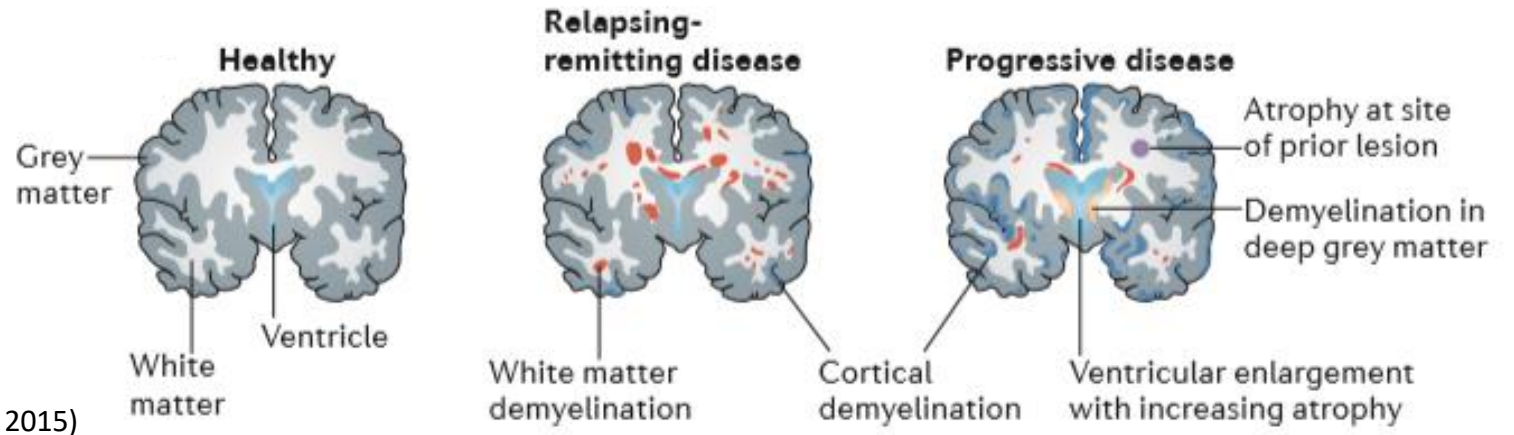
(Kutzelnigg, 2014)

Plaque active de SEP: infiltration à travers BHE rompue de cellules immunitaires mobilisées de la périphérie

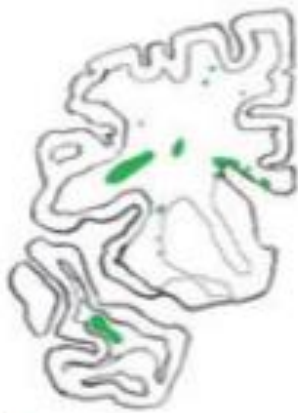
CD8 +++ dans le parenchyme, CD4 en périvasculaire

Des macrophages phagocytant les débris de myéline +++, des cellules B et plasmocytes

Dans le temps : infiltrations de T et B plus diffuses et perte axonale plus importante, atrophie



(Dendrou et al., 2015)



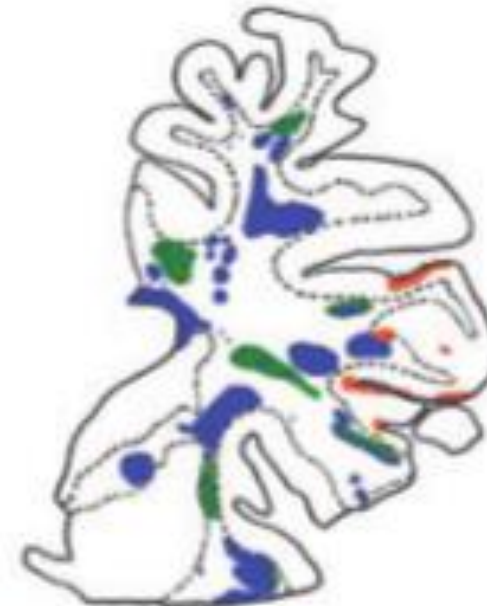
A

Multiples **lésions démyélinisantes** périveinulaires
Plaques démyélinisantes confluentes



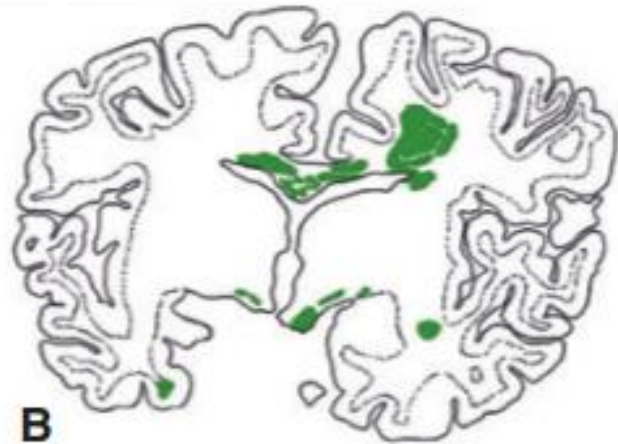
II

Forme RRMS



E

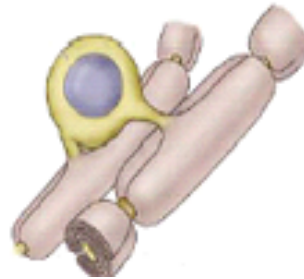
Lésions multiples de SB:
plupart = plaques **remyélinisées**
Peu de lésions **démyélinisées actives**
Lésions de petite taille (peu) dans **le cortex cérébral**

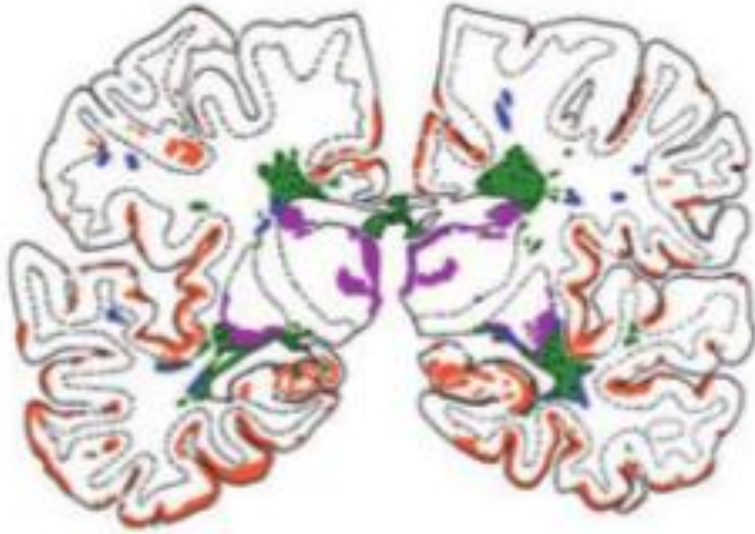


B

Plages focales et larges de **démyélinisation**

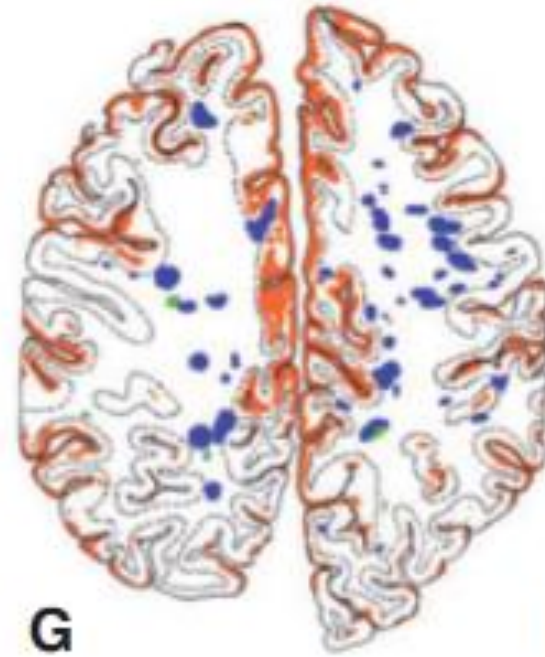
III





F

SPMS: multiples plaques larges dans la SB
 Plupart sont **démyélinisées**
 Qqs unes sont **remyélinisées**
Démyélinisation corticale extensive
 Multiples lésions dans la **SG profonde**



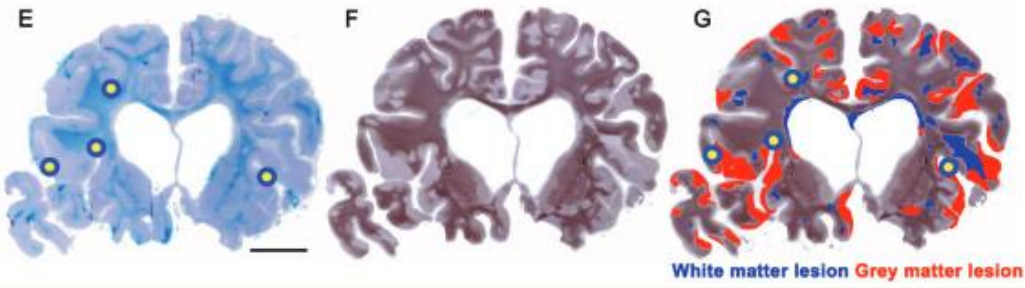
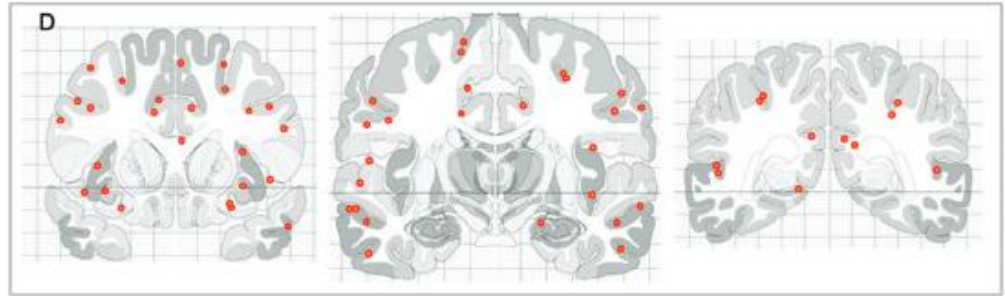
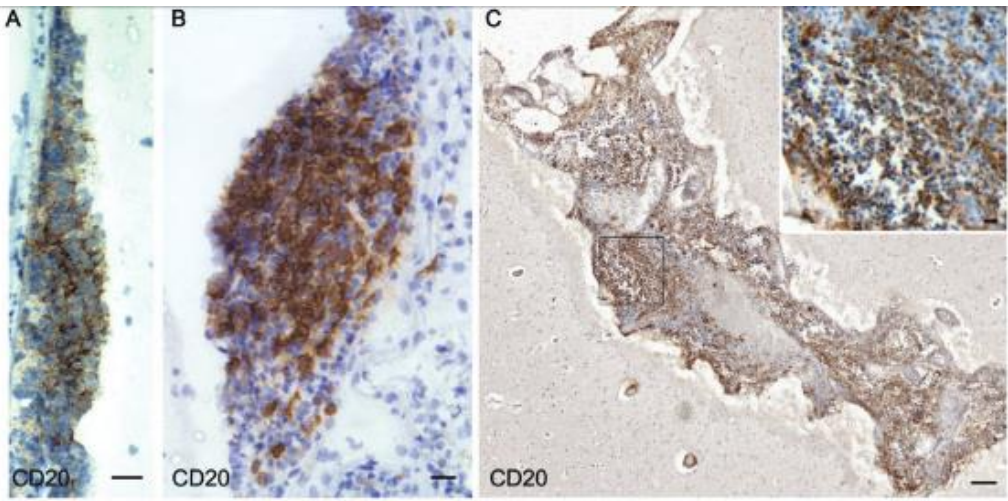
G

I

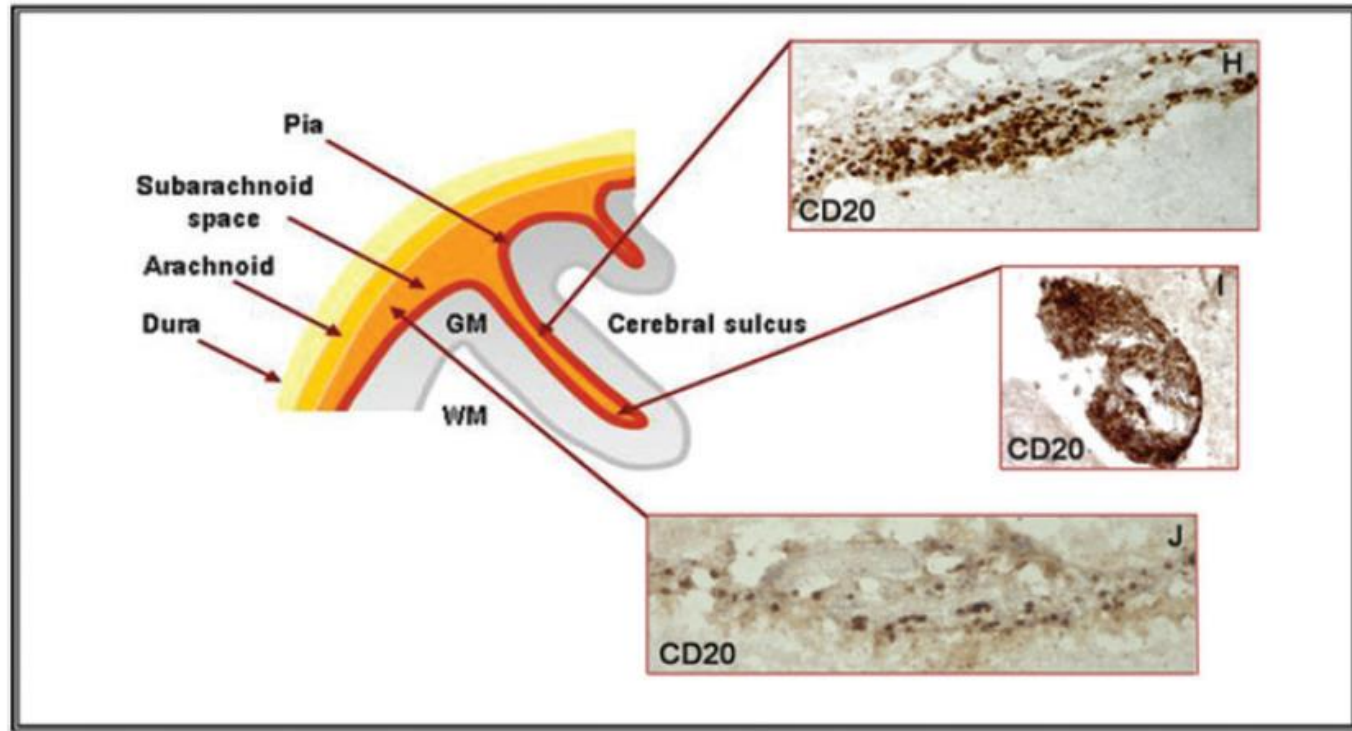
PPMS: multiples lésions focales ds la SB
 Plupart sont **remyélinisées**
Démyélinisation corticale extrême
 Dommages diffus extensifs ds la substance blanche
 d'apparence normale

Pas de corrélation entre **inflammation de la substance blanche d'apparence normale (réaction microgliale) et l'extension des lésions dans la SB**

(Kützelnigg et al., Brain 2005; Lassman et al., Brain Pathol 2007)



(Howell et al., 2011)



(Maggiozzi et al., Brain 2007)

Méninges des SPMS
Structures lymphoïdes tertiaires
 Plasmablastes
 LB, LT
 DCs

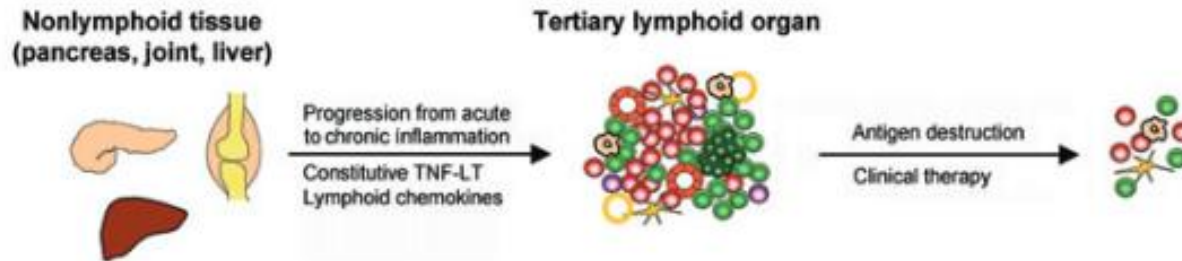
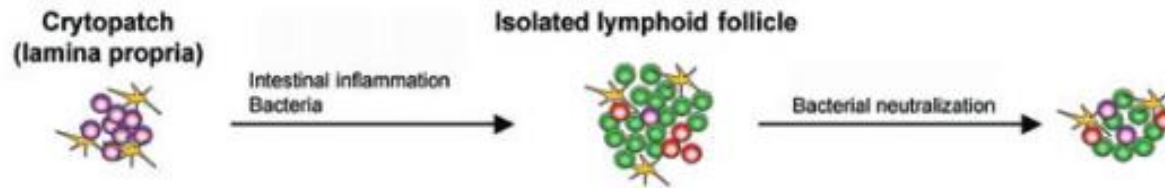
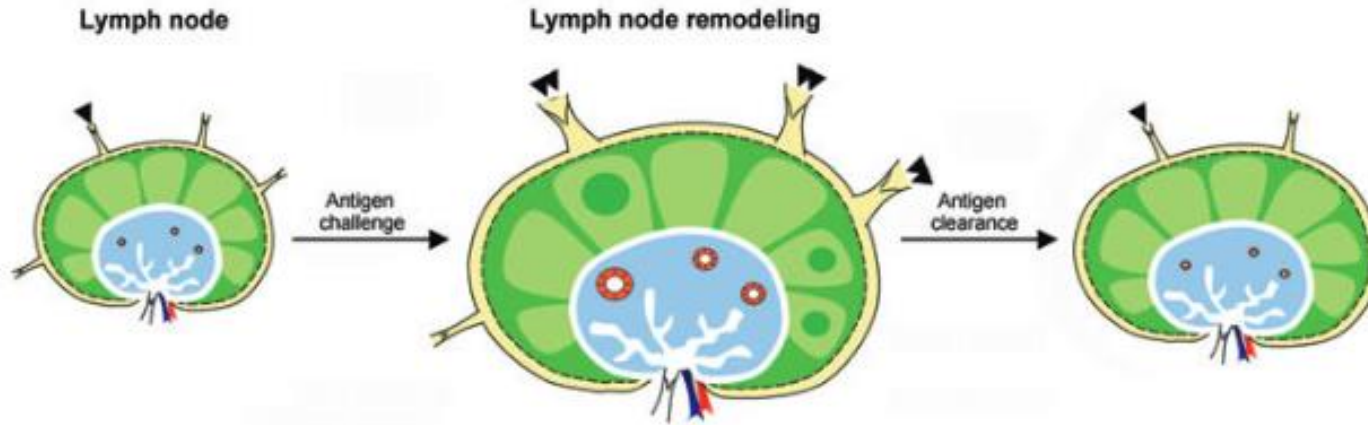
SPMS et PPMS

LB et plasmocytes plus nombreux avec la chronicité de la maladie inflammatoire, même expansion clonale B retrouvée à différents niveaux (Loveto et al., 2011)

Inflammation

Resolution

(Drayton et al., 2006)

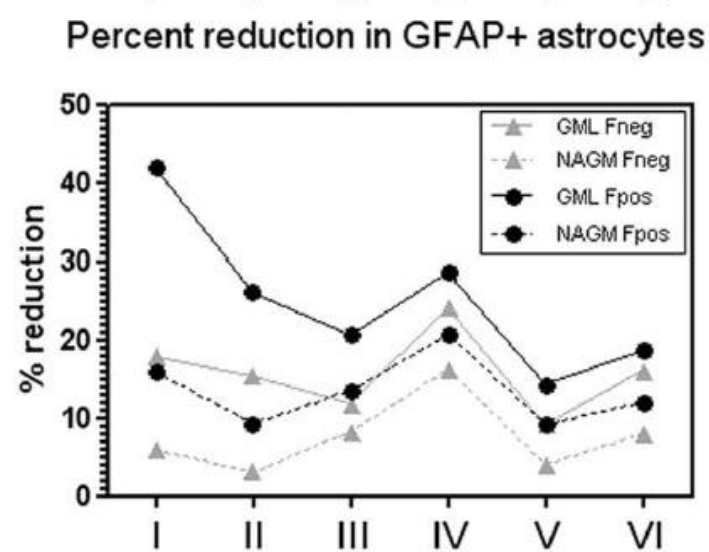
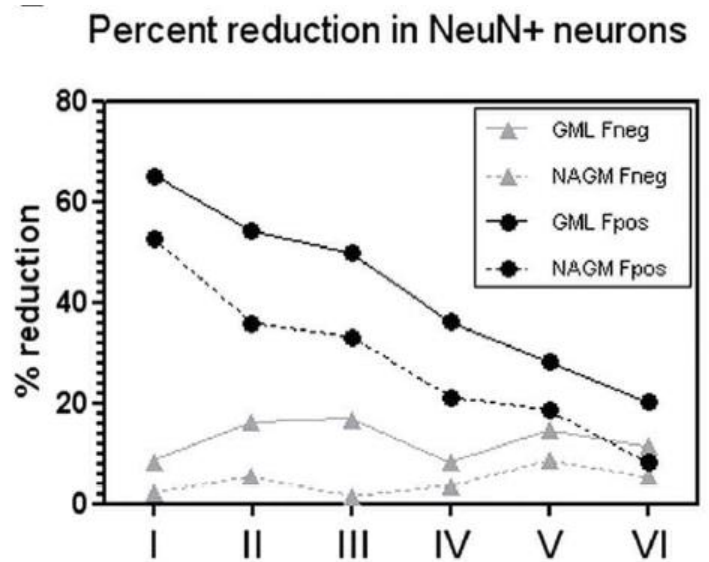
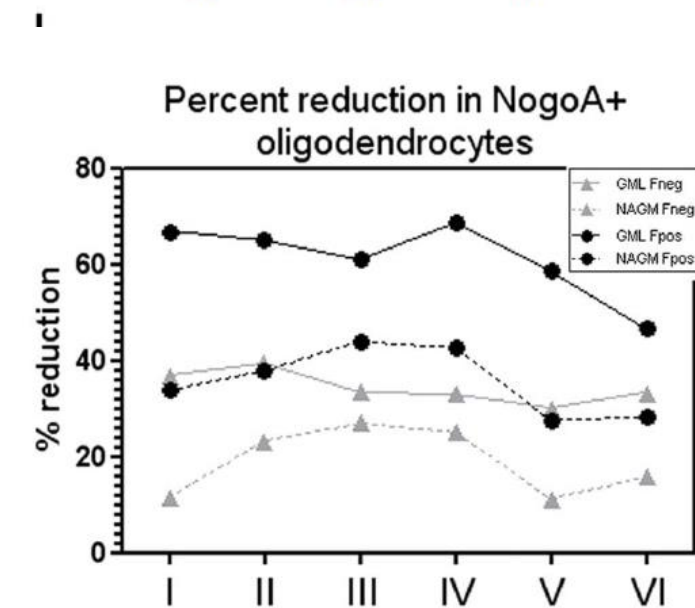
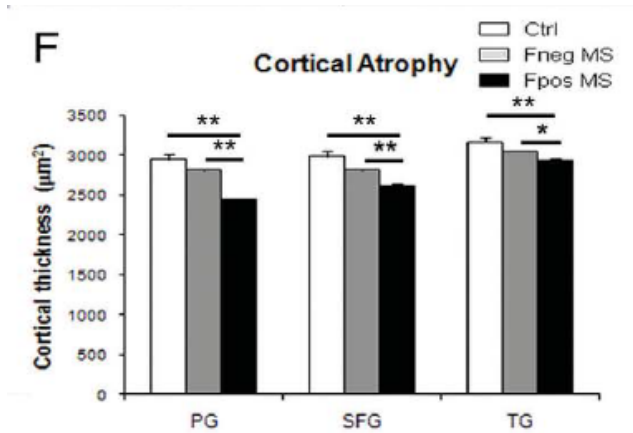


Structure lymphoïde tertiaire:

- Aigu à chronique
- Pn prolongée de cytokines
- Expression prolongée de chémokines lymphoïdes
- néogénèse lymphoïde
- réversible, plastique

HEV = high endoth venules

Le milieu inflammatoire méningé est associé à la perte axonale, la démyélinisation de la SG et la réduction astrocytaire



Origines potentielles du phénomène neurodégénératif dans la SEP ?

1) **autonomisation de la dégénérescence** des lésions neuro-axonales induites primitivement par les réponses agressives autoimmunes :

- réponses au stress oxydatif
- déficits énergétiques (mitochondries)
- déséquilibres ioniques
- mise en défaut des mécanismes de neuroprotection et de régénérescence

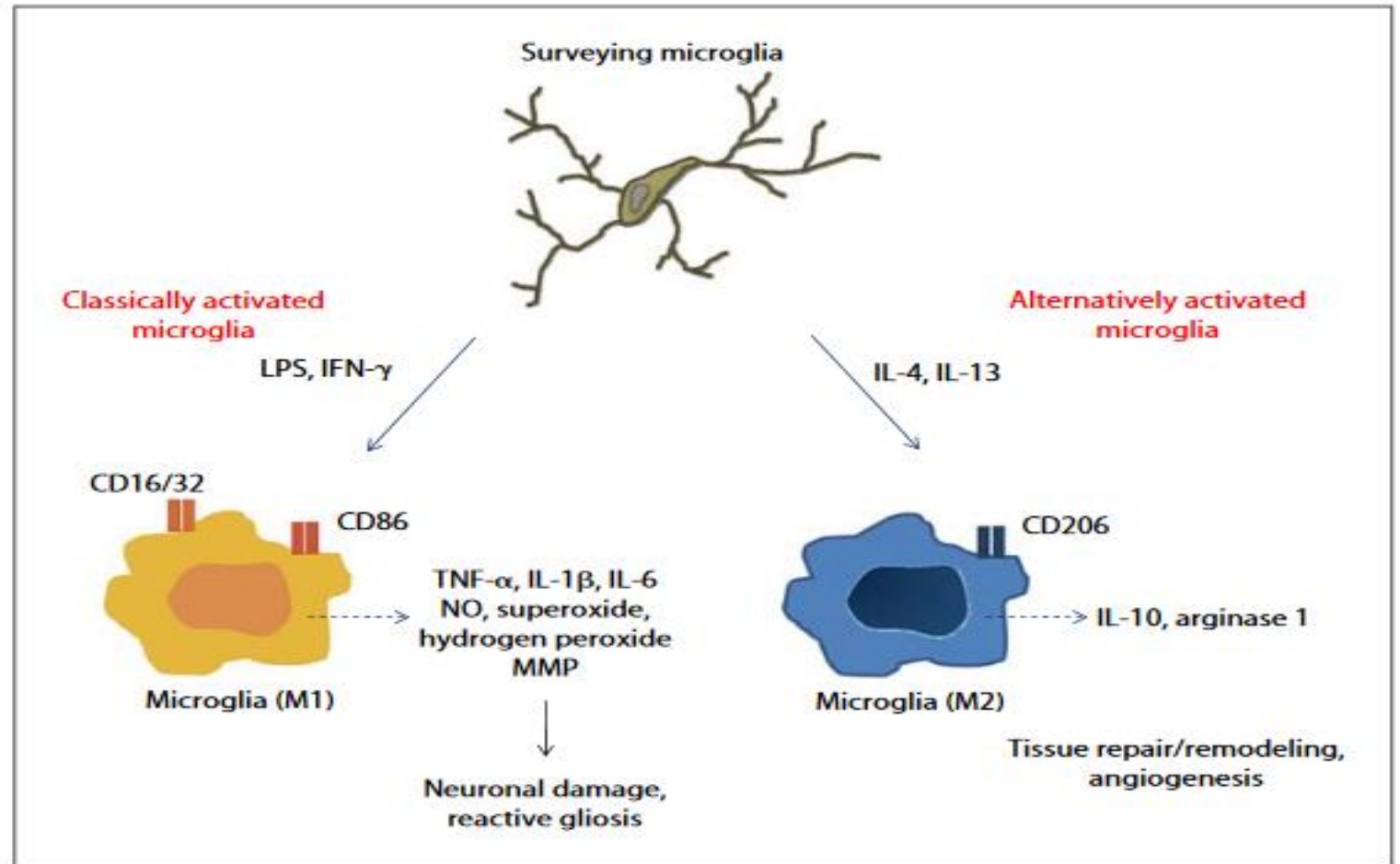
2) Action de cellules inflammatoires résidentes dans le SNC

- structures lymphoïdes tertiaires** dans les méninges (stades tardifs de la maladie) avec perturbation plus modérée mais soutenue de la BHE
- cellules de **l'immunité innée** résidentes dans le SNC: microglie et astrocytes (dès le début de la maladie, IRM USPIO)

Neurones sains empêchent les capacités phagocytaires de la microglie

Microglie activée peut être à l'origine
-d'une nouvelle lésion inflammatoire
-contribuer à l'atrophie
-contribuer au **dysfonctionnement astrocytaire (glia limitans)**

Microglie pro ou anti-inflammatoire très difficile à distinguer



RRMS ou PPMS: activation microgliale associée aux lésions actives (Prineas et al., 2001)

Phénomènes d'oxydation induite par microglie

Fonctions neuroprotectrices avec remyélinisation (clairance des débris myéliniques, Pn de facteurs neurotrophiques)?

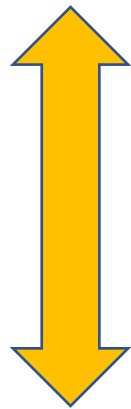
(Czeh, et al., Dev Neurosci 2011)

CONCLUSION

La pathologie de la SEP associe dès le début de la maladie

-une **activité inflammatoire focale** : la plaque à laquelle on attribue les phénomènes de **poussées**, de démyélinisation, de paramètres inflammatoires en IRM conventionnelle et de réponses aux traitements immunothérapeutiques

Environnement inflammatoire chronique, rupture de BHE, autonomisation de la dégénérescence...



défaut de la glia limitans, epitope spreading....

-une **activité inflammatoire diffuse** : activation précoce de la microglie associée à la perte neuronale, l'atrophie et donc **la progression** / structures lymphoïdes tertiaires méningés associés à la perte neuronale et oligodendrocytaire

RRMS/SPMS/PPMS



Une seule maladie

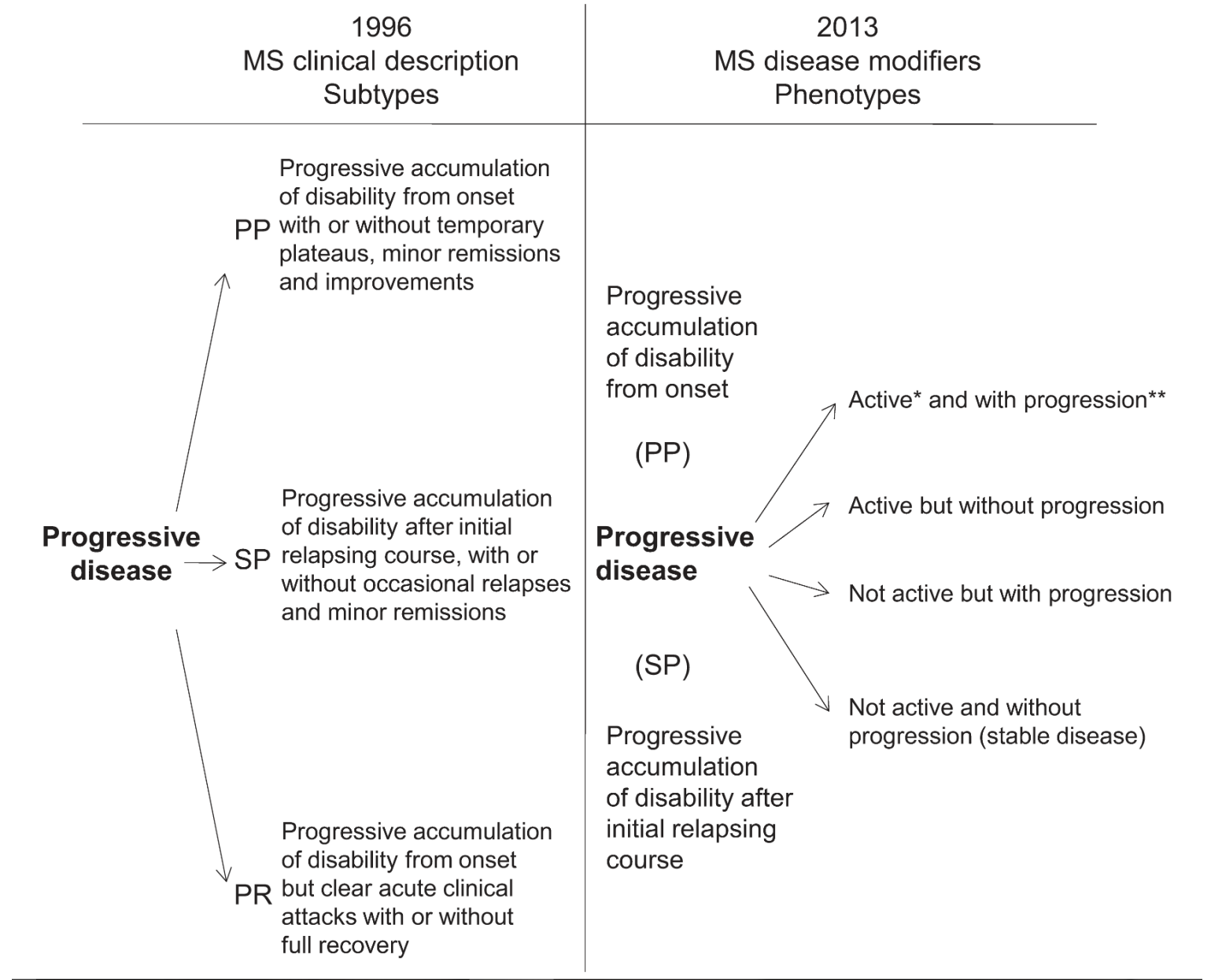
Active ou non active

Quel que soit le phénotype clinique initial



Traitement

Immunothérapie? Laquelle ? Quand?



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

