



# DEVELOPPEMENT ET CARACTERISATION D'UN MODELE ANIMAL DE POLYRADICULONEVRITE CHRONIQUE

**Laurent KREMER**

JNIN - 6 décembre 2013

UMR\_S, INSERM U1119, Université de Strasbourg  
Biopathologie de la Myéline, Neuroprotection et Stratégies Thérapeutiques

Service de Neurologie – CHU Strasbourg

# Pathologies inflammatoires du système nerveux périphérique (SNP)

- GBS = Syndrome de Guillain-Barré
  - ✓ Maladie autoimmune inflammatoire du SNP
  - ✓ Démyélinisation et/ou dégénérescence axonale du SNP
  - ✓ Sous-types:

- AIDP = Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante aiguë (90% Eur)

- AMAN = Neuropathie motrice axonale aiguë (30-60% Asie)

- Syndrome de Miller-Fischer

- CIDP = Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique

❖ Autoantigènes potentiels : Protéines de la myéline du SNP  
(P0 et P2)

# Pathologies inflammatoires du système nerveux périphérique (SNP)

	AIDP	CIDP
<b>Clinique</b>	Aiguë monophasique	Chronique rémittente ou non
<b>Physiopathologie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Autoimmune</li><li>- Réaction croisée entre des épitopes de la myéline et des agents infectieux</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mal connue</li></ul>
<b>Histologie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Démyélinisation</li><li>- Infiltration de cellules inflammatoires</li><li>- Interleukine 17</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Démyélinisation</li><li>- Infiltration de cellules inflammatoires</li></ul>
<b>Modèle animal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Névrite autoimmune expérimentale (EAN)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas de modèle fiable</li></ul>

**Pour progresser dans la connaissance de la pathogenèse de la CIDP et trouver un traitement spécifique, de nouveaux modèles animaux sont nécessaires**

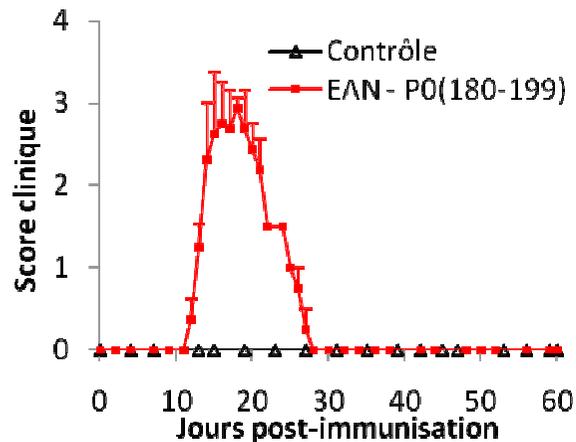
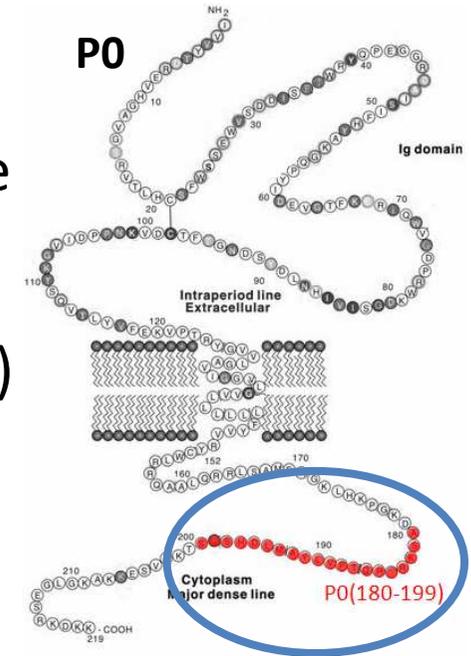
# Névrite autoimmune expérimentale (EAN)

- Rat Lewis

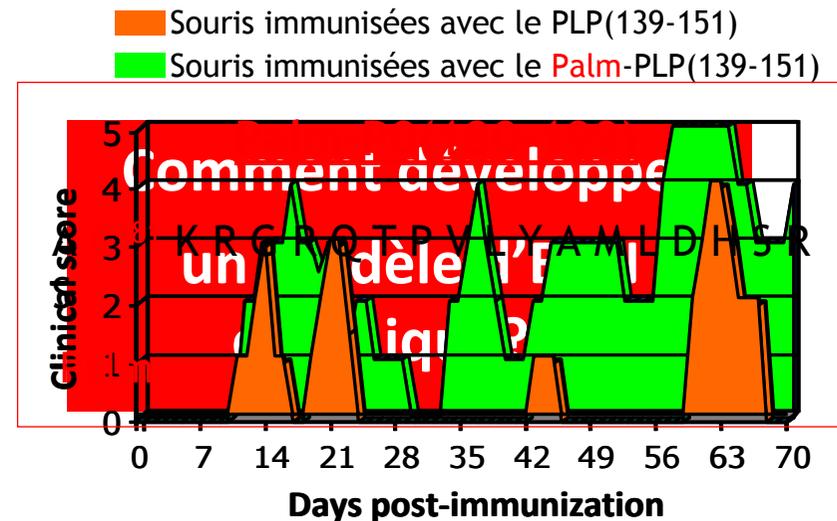
**P0** : protéine majeure du SNP et candidat autoantigène dans le GBS et la CIDP

→ Epitope neuritogène immunodominant : P0(180-199)

- Peptide P0(180-199) + adjuvant complet de Freund's



AIDP



# Protocole expérimental



**Rats Lewis mâles**

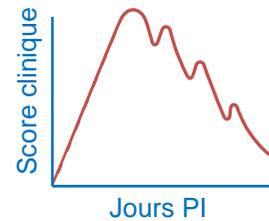
Immunisation →

**P0(180-199)**

**Palm-P0(180-199)**

**CFA**

Signes cliniques

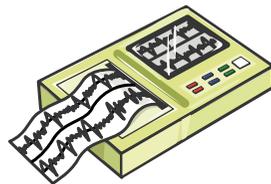


Suivi quotidien de J0 à J74

Cytokines et anticorps

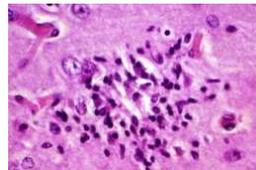
J0, J18, J31, J43 et J56

Electrophysiologie



J3, J18, J31, J43 et J56

Immunohistochimie



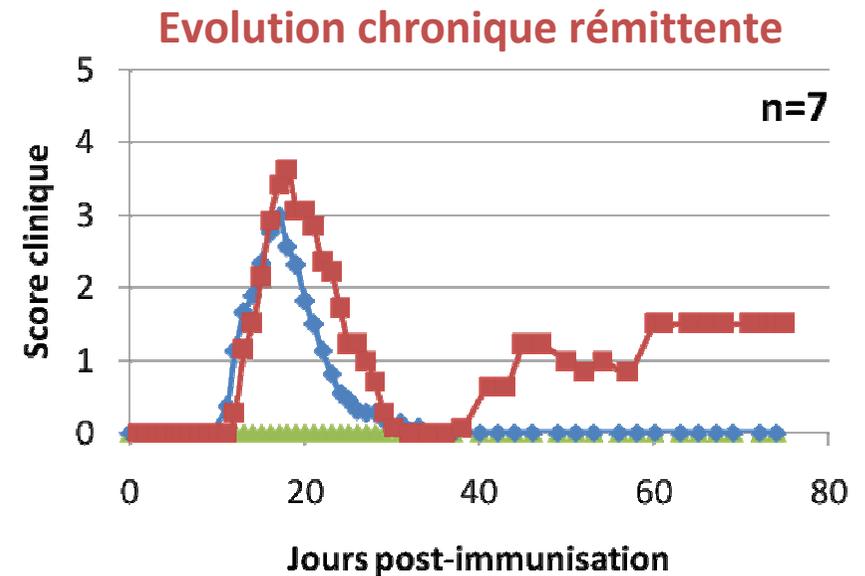
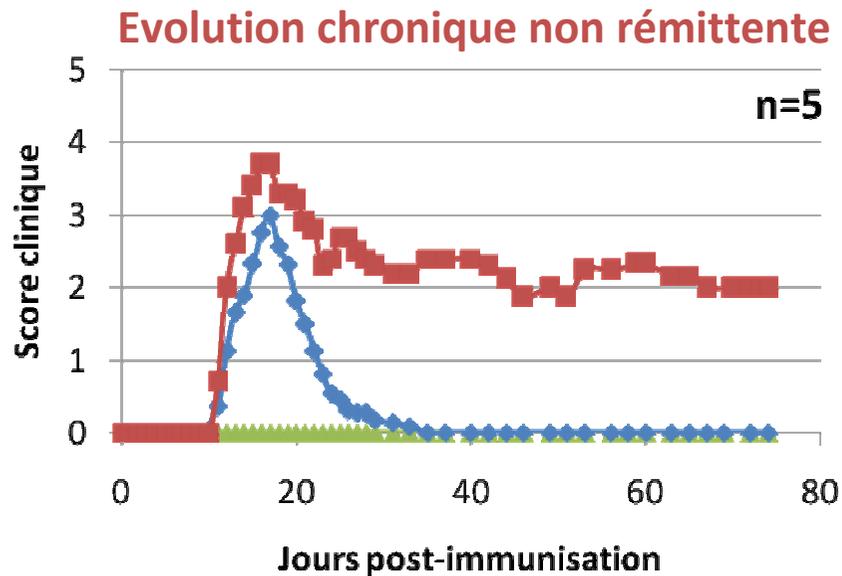
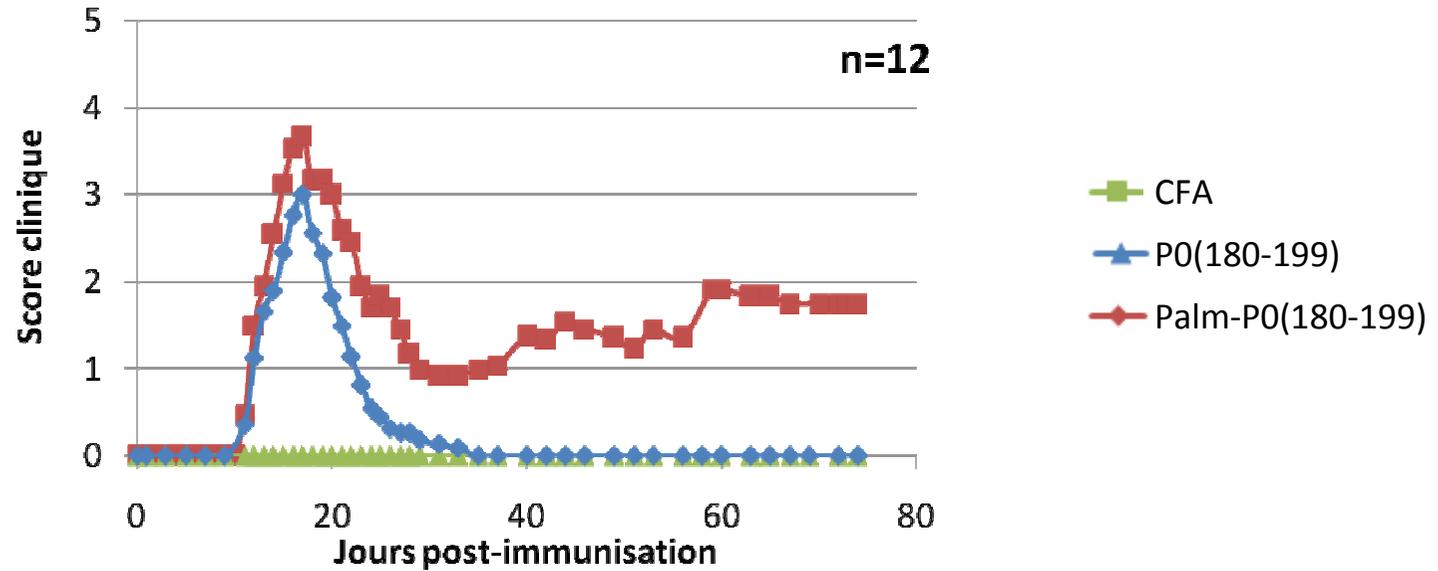
J18, J43 et J74

# Evaluation clinique

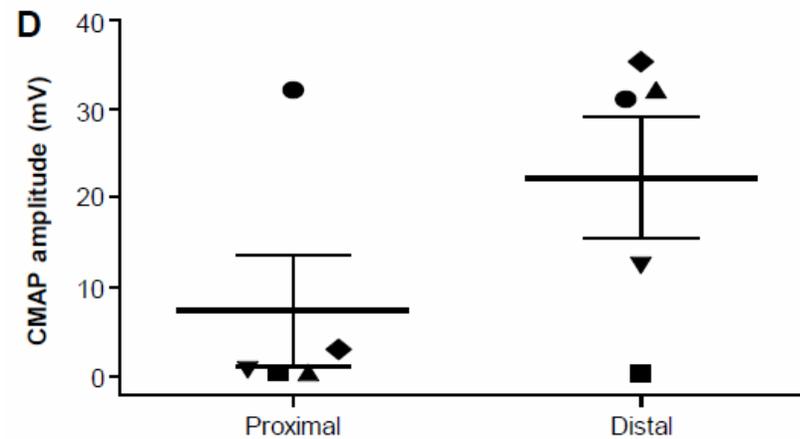
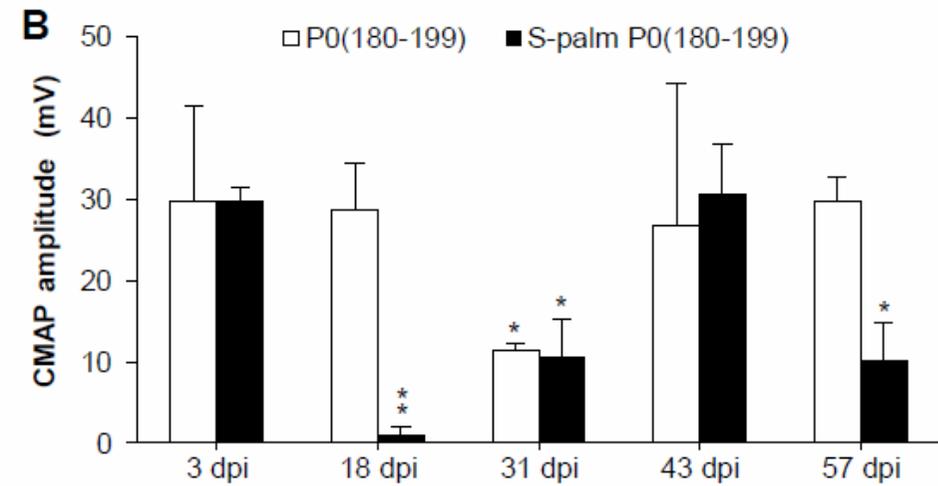
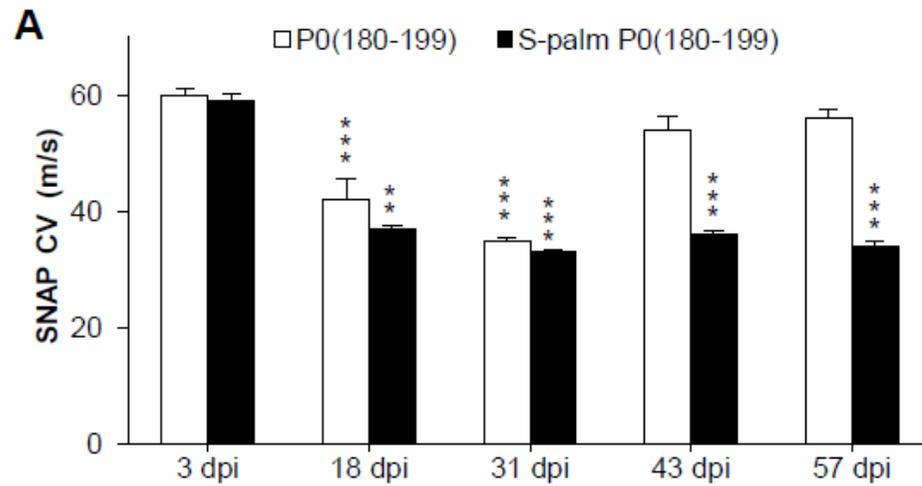
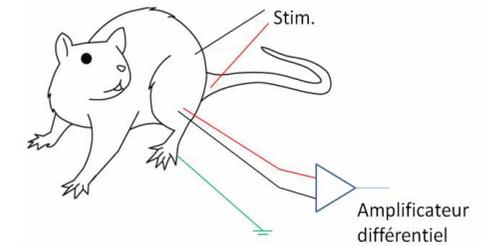
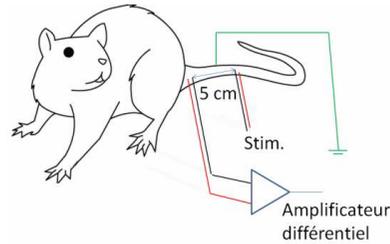
- Quotidienne pendant 74 jours après l'immunisation
- Suivi pondéral
- Echelle clinique de 0 à 5 :
  - 0 : pas de signe clinique
  - 1 : queue atonique
  - 2 : déficit moteur d'un membre postérieur
  - 3 : déficit moteur des deux membres postérieurs
  - 4 : déficit moteur des membres postérieurs et antérieurs
  - 5 : état moribond ou décès
- +0,5 : signes intermédiaires



# EAN induit avec le peptide **Palm-P0(180-199)**



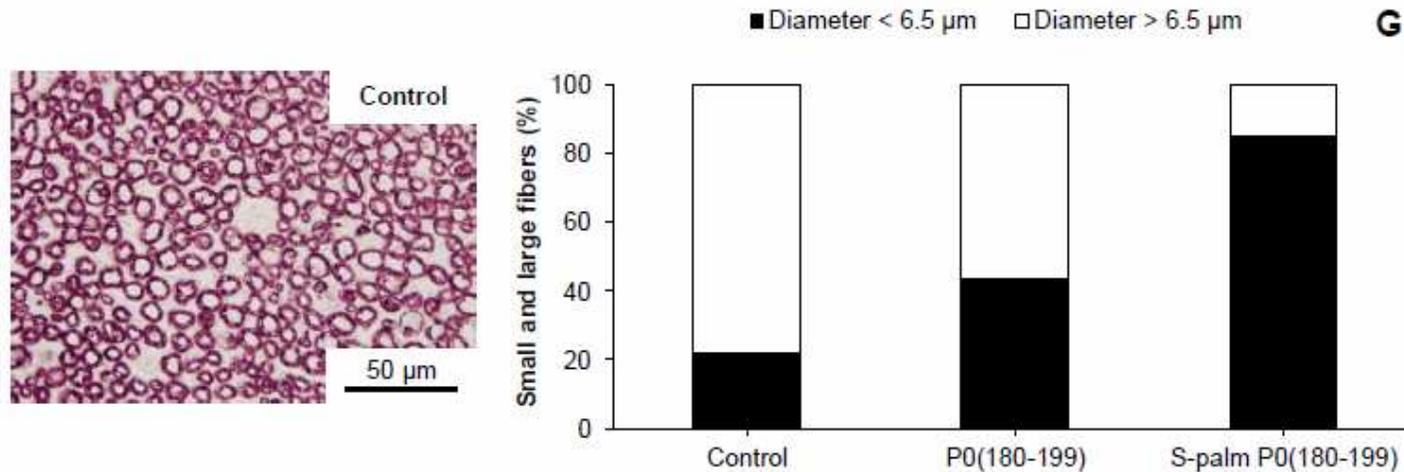
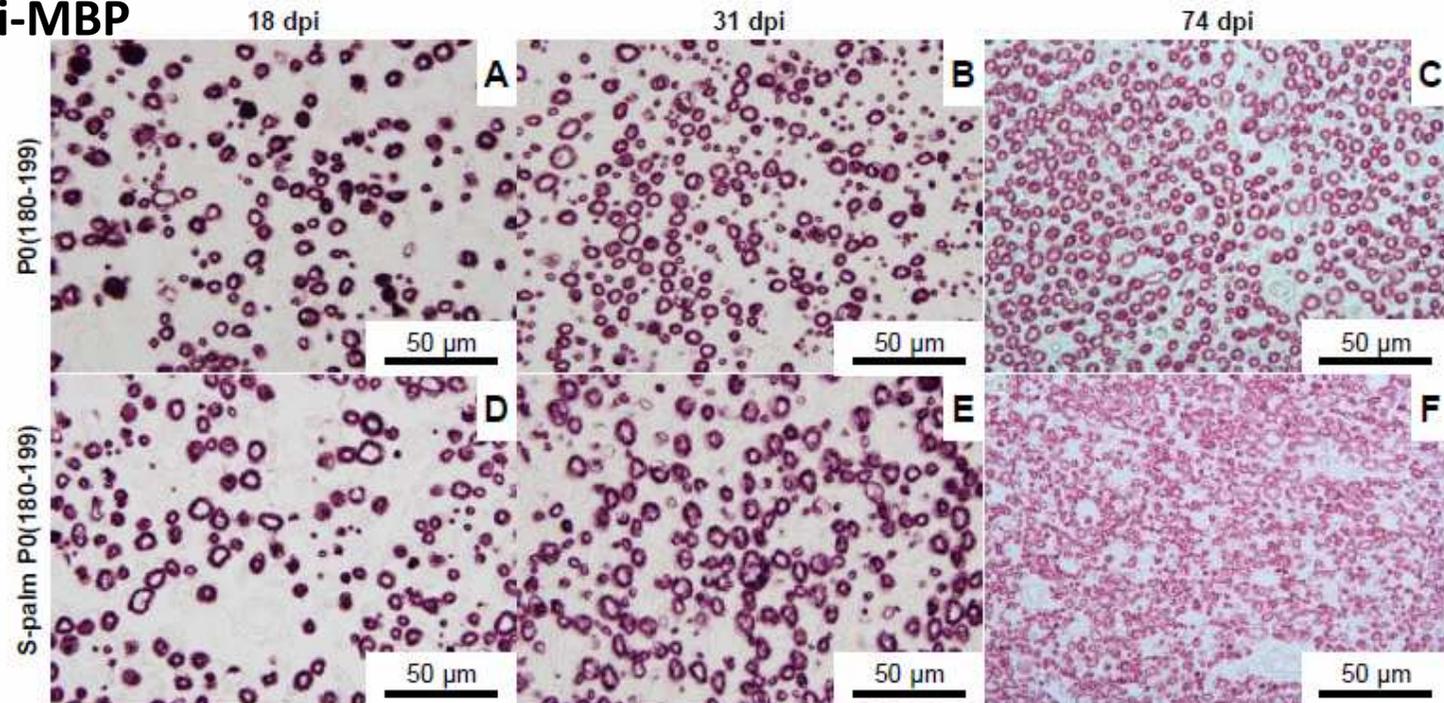
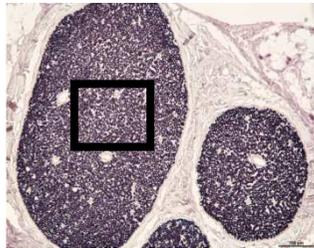
# Caractérisation électrophysiologique



# Caractérisation immunohistochimique

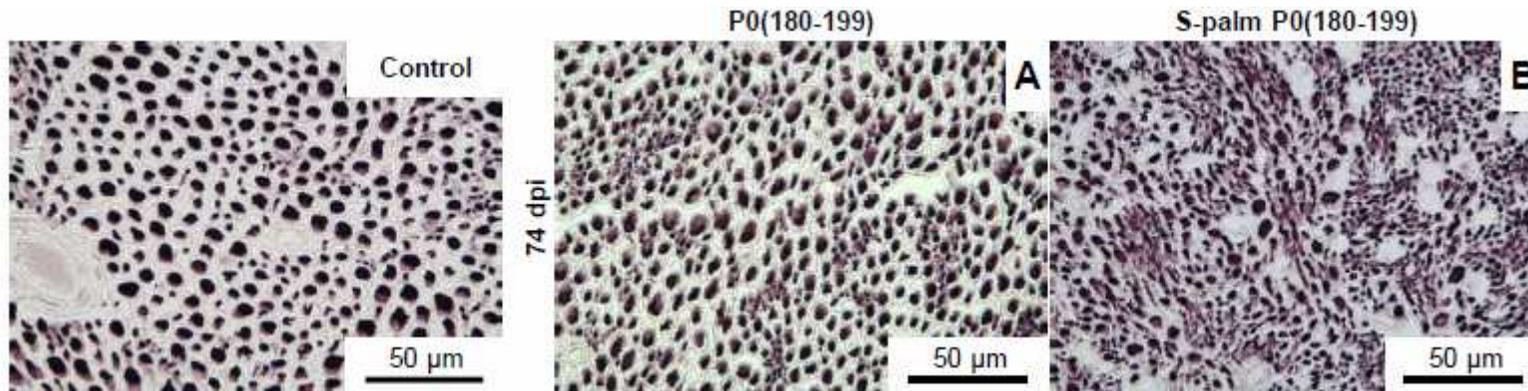
## Nerf sciatique

### Myéline: Ac anti-MBP



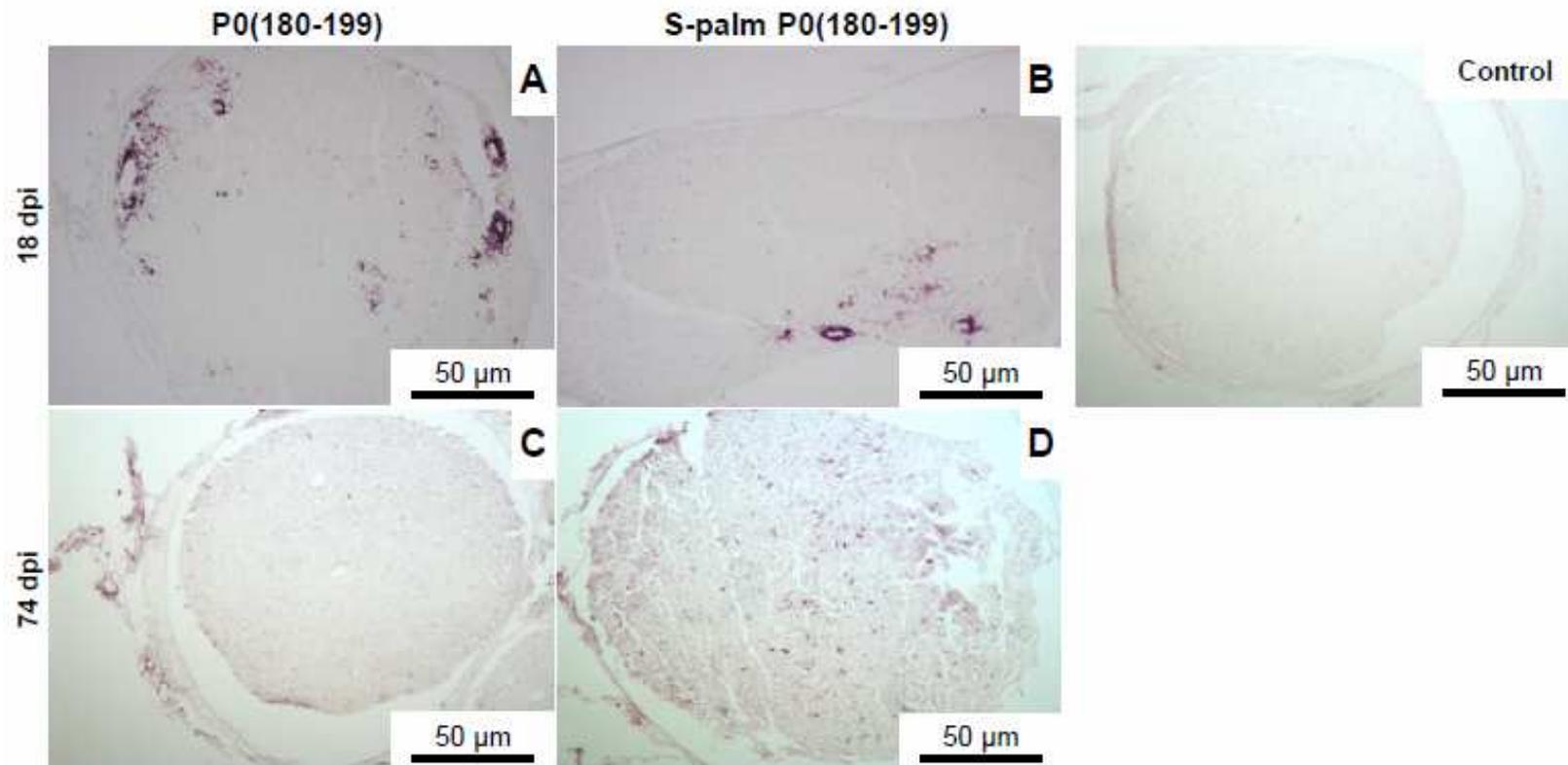
# Caractérisation immunohistochimique Nerf sciatique

Axone : Ac anti-Neurofilament  
J74



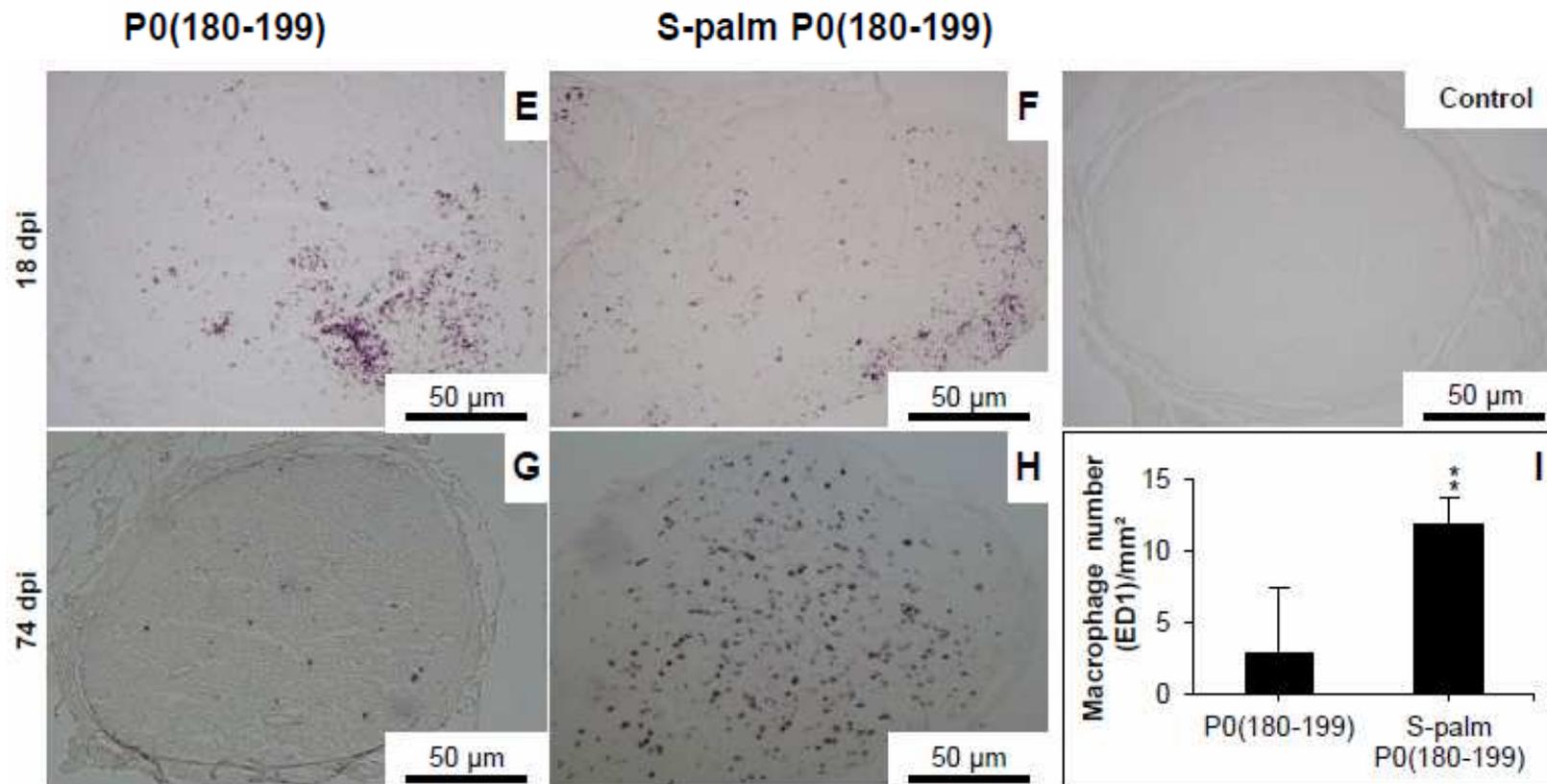
# Caractérisation immunohistochimique Nerf sciatique

## Cellules T CD3+



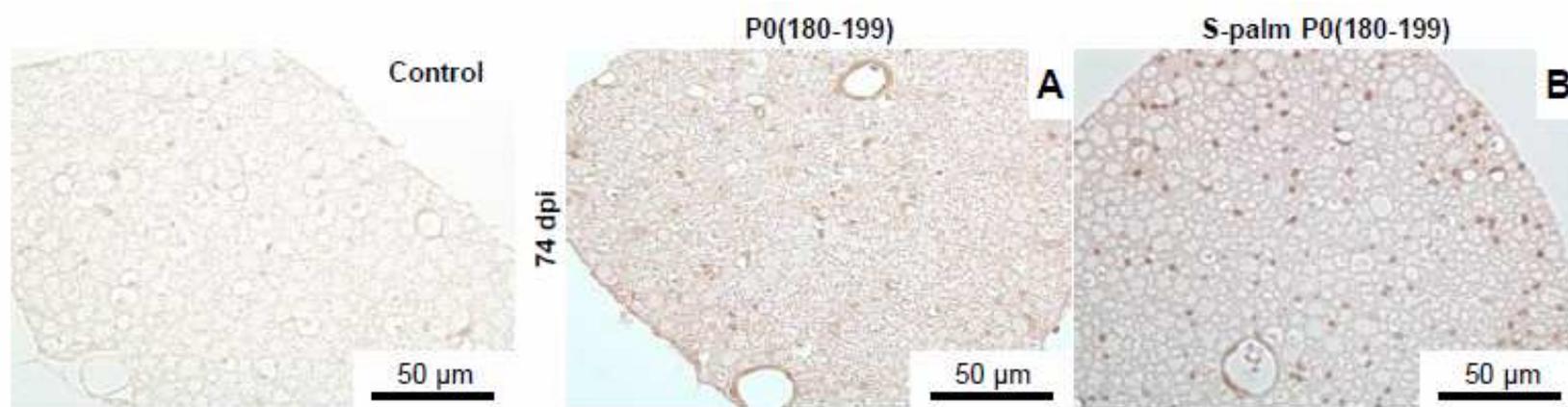
# Caractérisation immunohistochimique Nerf sciatique

## Macrophages : Ac anti ED1



# Caractérisation immunohistochimique Cauda Equina

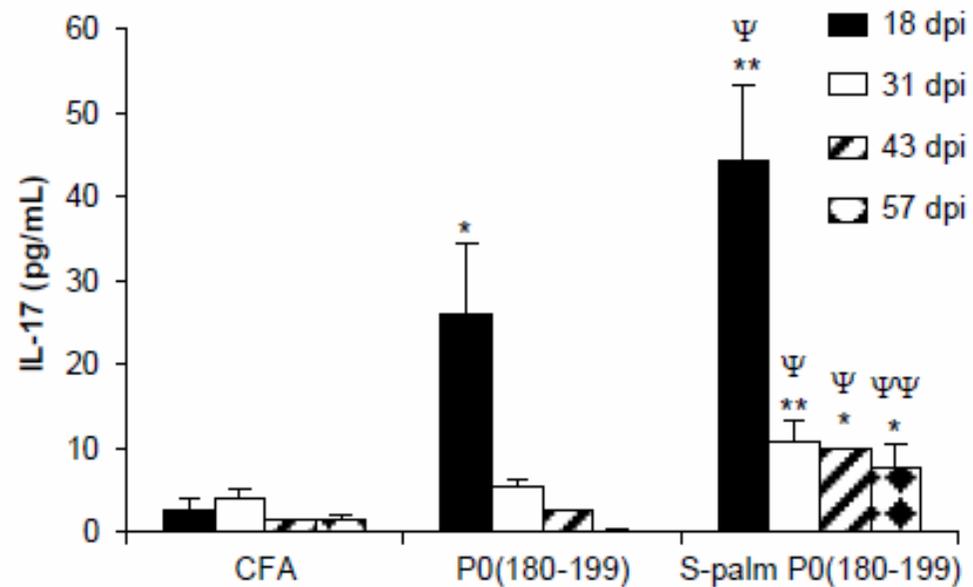
## Interleukine 17 J74



# Production de cytokines et d'anticorps dirigés contre le peptide P0(180-199)

Dr. Susana Brun

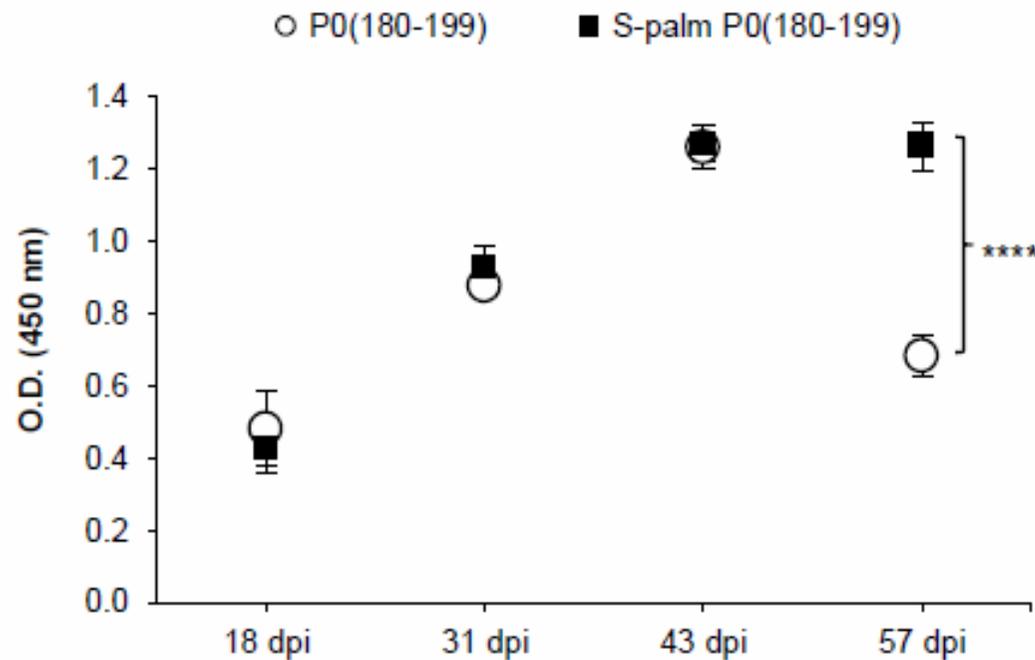
## IL17 dans le sérum



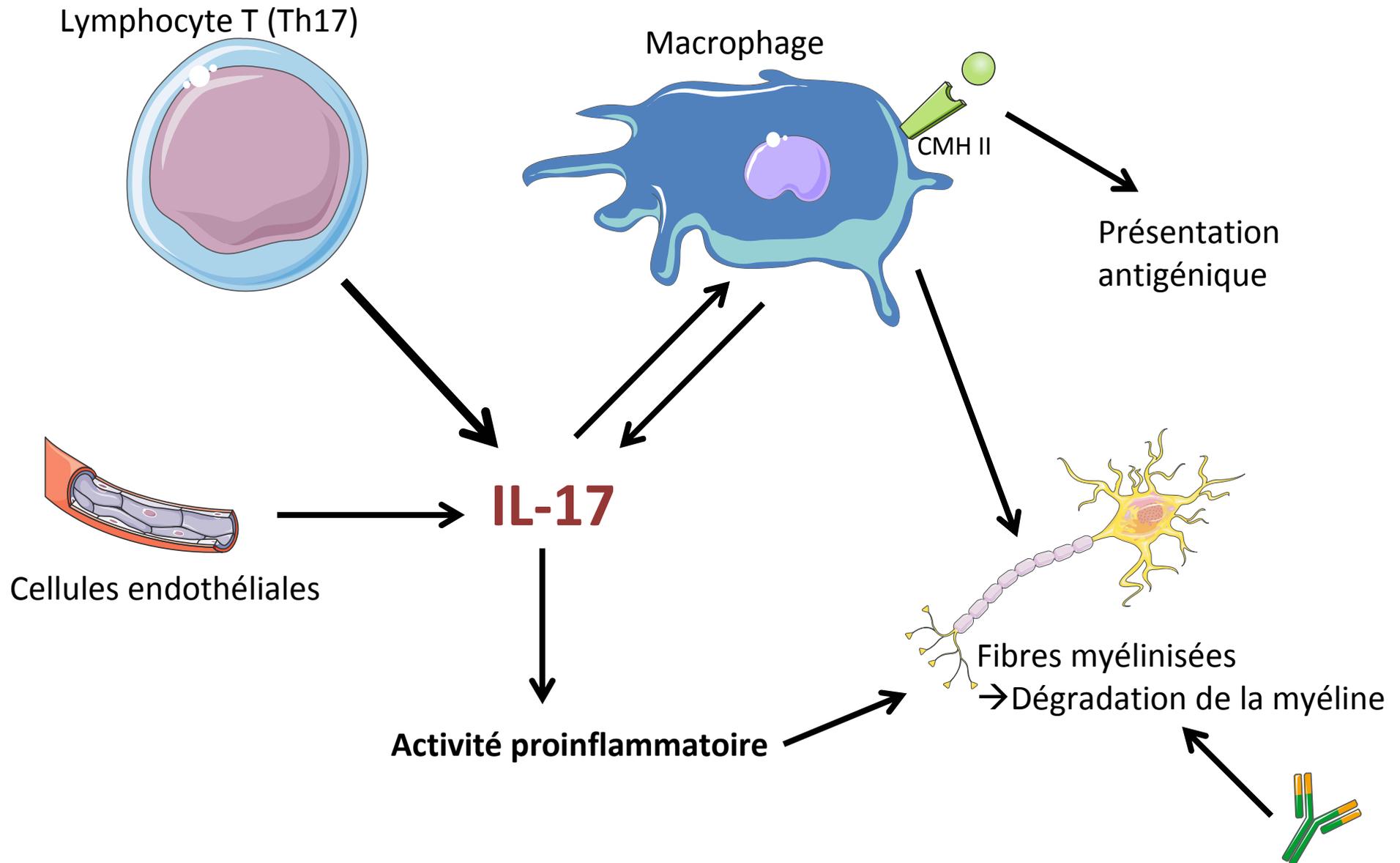
# Production de cytokines et d'anticorps dirigés contre le peptide P0(180-199)

Dr. Susana Brun

## Anticorps anti-P0(180-199) dans le sérum



# Hypothèses sur les mécanismes inflammatoires dans notre modèle



# Conclusions

- Simple et bonne reproductibilité
- Incidence de la maladie après immunisation : 100 %
- Différences marquées entre le modèle chronique et le modèle aigu

		CIDP chez l'homme	Notre modèle animal
Cytokines pro-inflammatoires (IFN $\gamma$ , IL-10, IL-17)		↑ pendant la phase active et de rémission	↑ pendant la phase active et de rémission
Cytokine anti-inflammatoire (IL-4)		↑ pendant la phase active ↓ pendant la phase de rémission	↑ pendant la phase active ↓ pendant la phase de rémission
Electrophysiologie		↓ vitesse et amplitude ↑ latence Blocs de conduction	↓ vitesse et amplitude ↑ latence Blocs de conduction
H i s t o	Densité fibres myélinisées	Diminution	Diminution
	Démyélinisation	OUI	OUI
	Inflammation	OUI	OUI
	Atteinte axonale	Parfois	OUI

# REMERCIEMENTS

**Dr. Susana BRUN**

**Dr. Omar TALEB**

**Dr. Wissam BEAINO**

**Dao LAM**

**Dr. Elisabeth TRIFILIEFF**

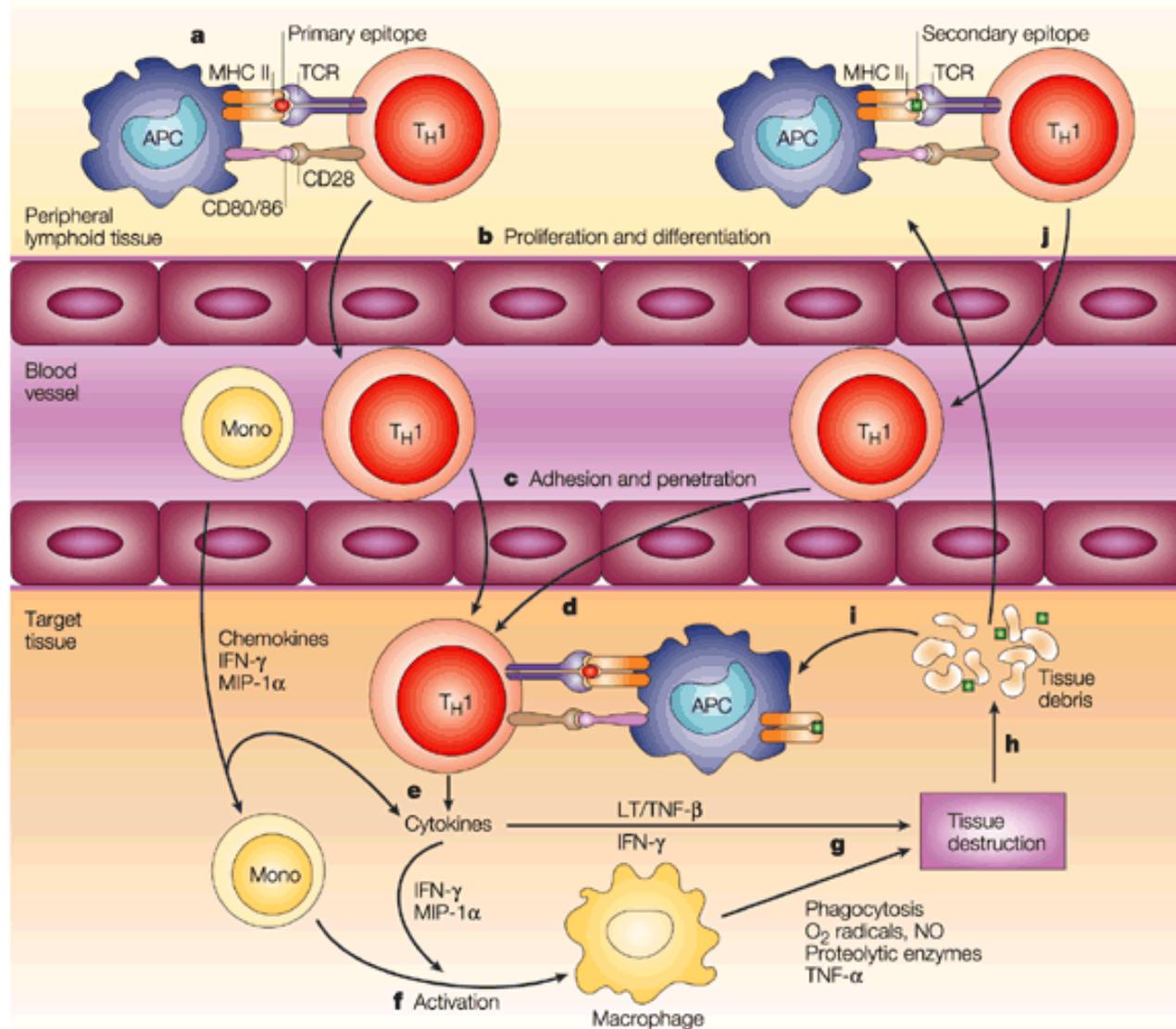
**Pr. Jérôme De SEZE**



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION !**

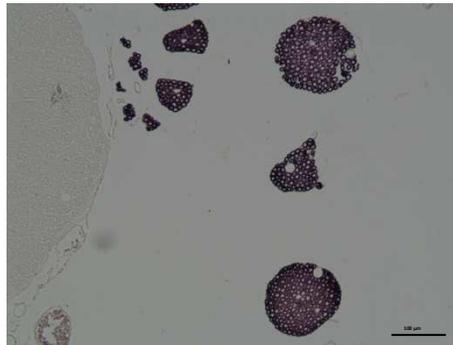


# Phénomène d'« epitope spreading »

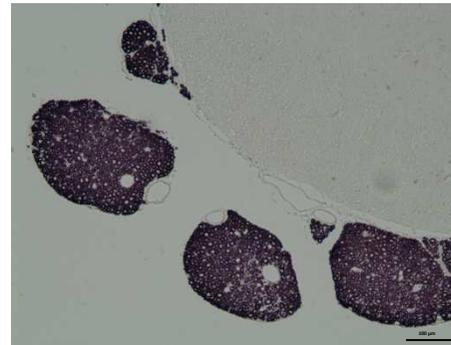


# Immunohistochimie : Racines de la queue de cheval, anticorps anti-P0

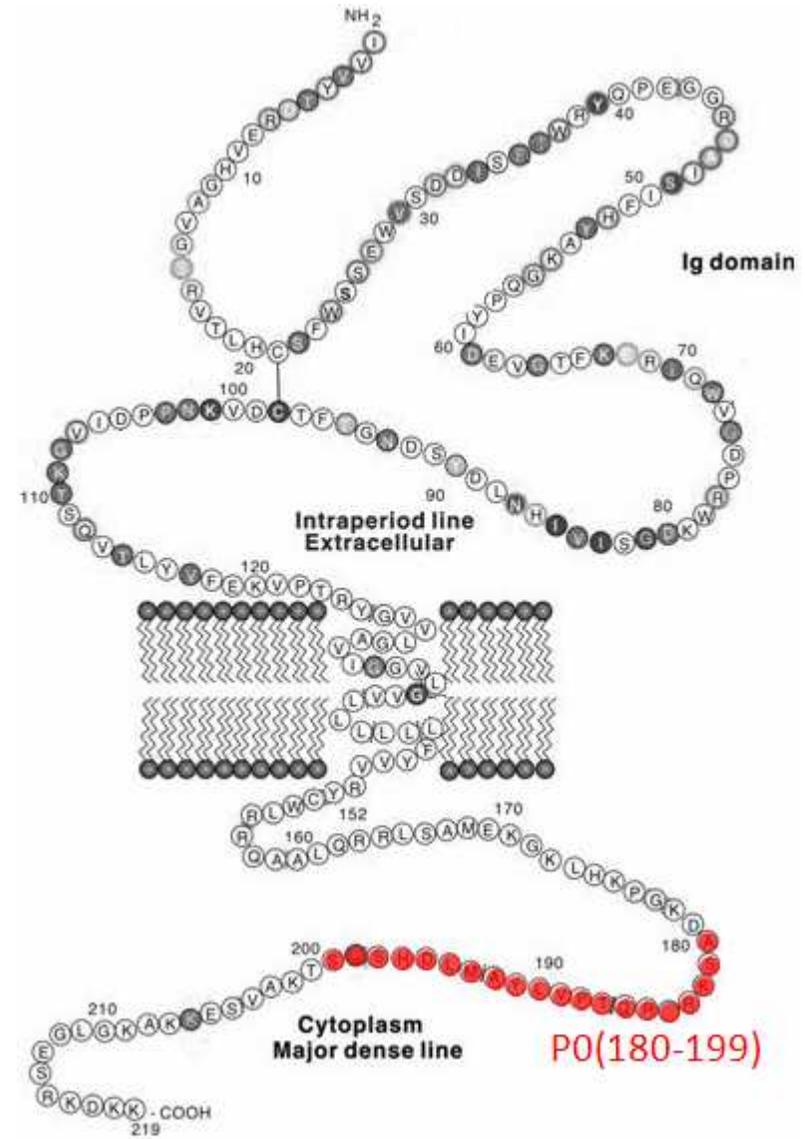
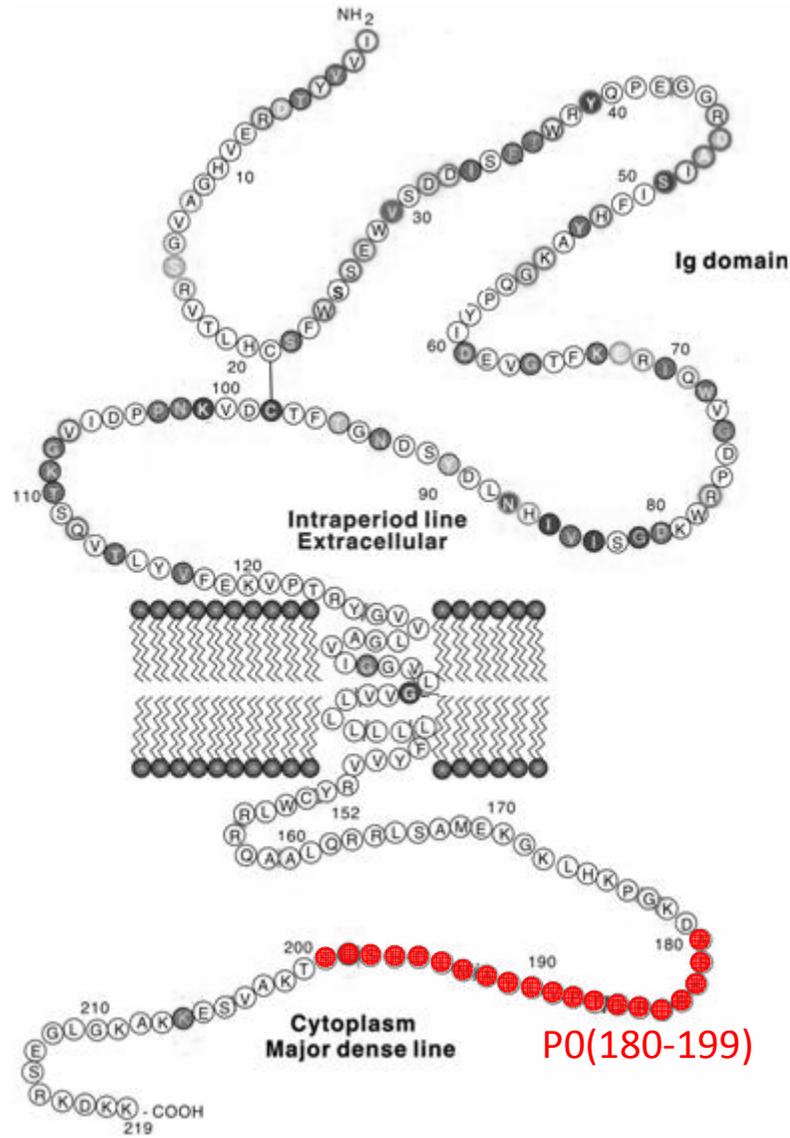
**P0 (180-199)**

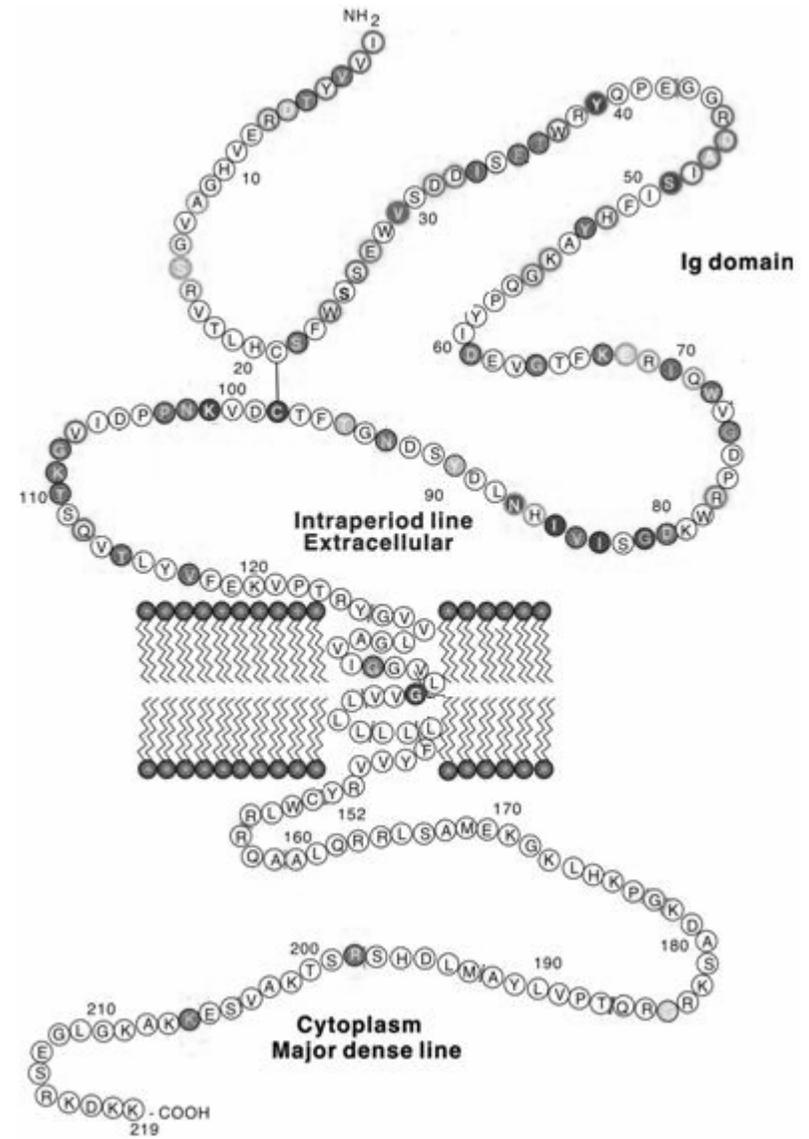
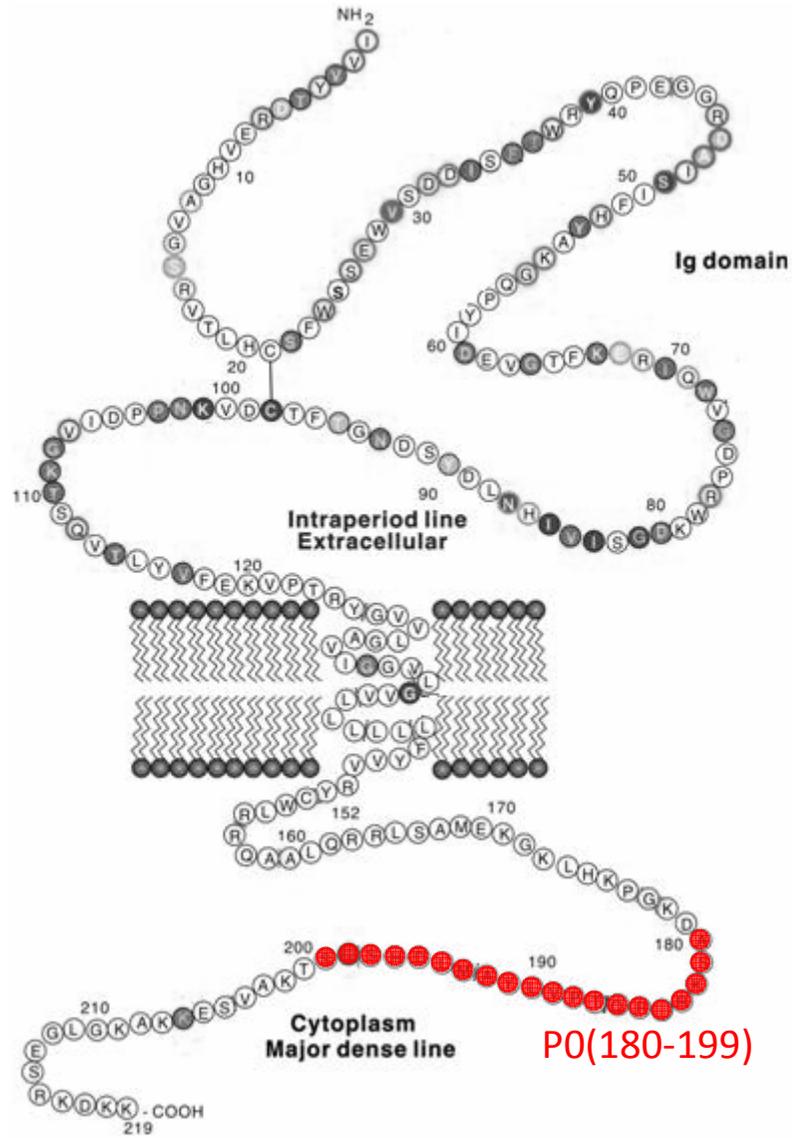


**Palm-P0 (180-199)**



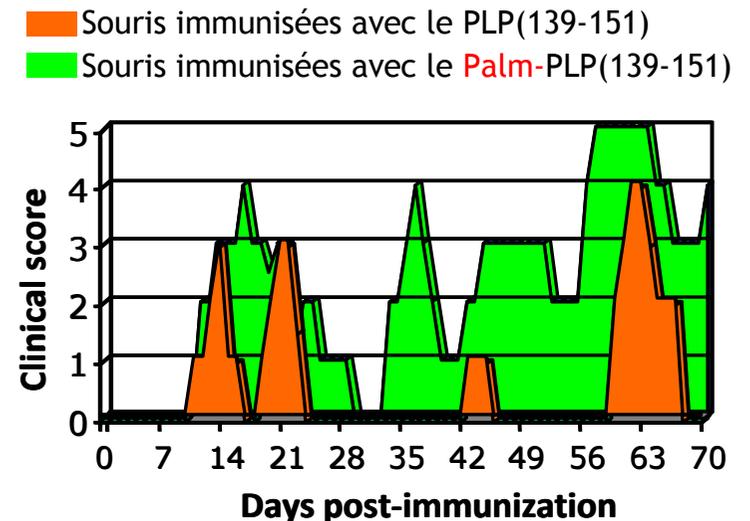
**Marquage immunohistochimique spécifique de la myéline de SNP au niveau des racines de la queue de cheval avec un anticorps anti-P0**





# Modèle animal chronique de sclérose en plaques

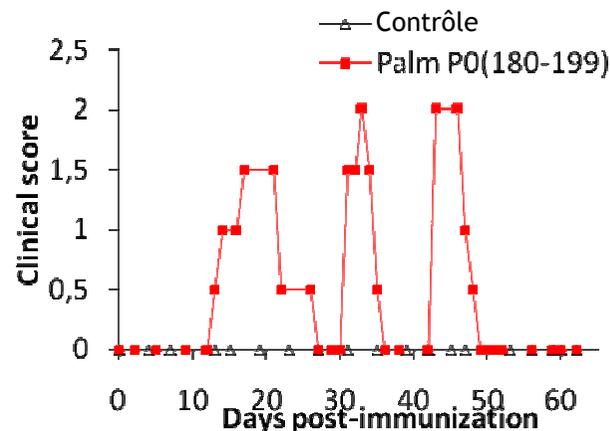
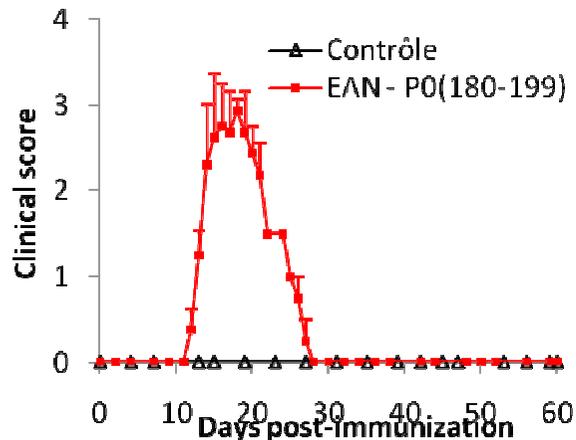
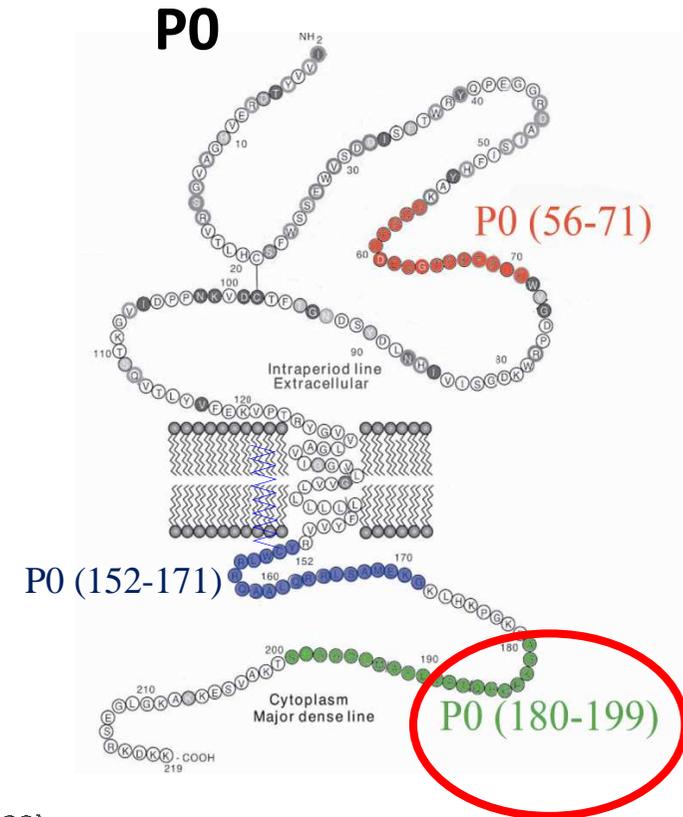
- Protéine PLP : cible autoantigénique suspectée dans la SEP
- Modèle induit chez la souris par injection du peptide PLP(139-151) ou **S-Palm**-PLP(139-151)



*Greer et al., 2001*

# Modèle chronique d'EAN induit par le peptide S-Palm-P0(180-199)

- P0 : protéine majeure du SNP et candidat autoantigène dans le GBS
- P0(180-199) : peptide neuritogène dominant de la protéine P0
- Modèle chronique d'EAN par induction avec le peptide S-Palm-P0(180-199) chez le rat Lewis

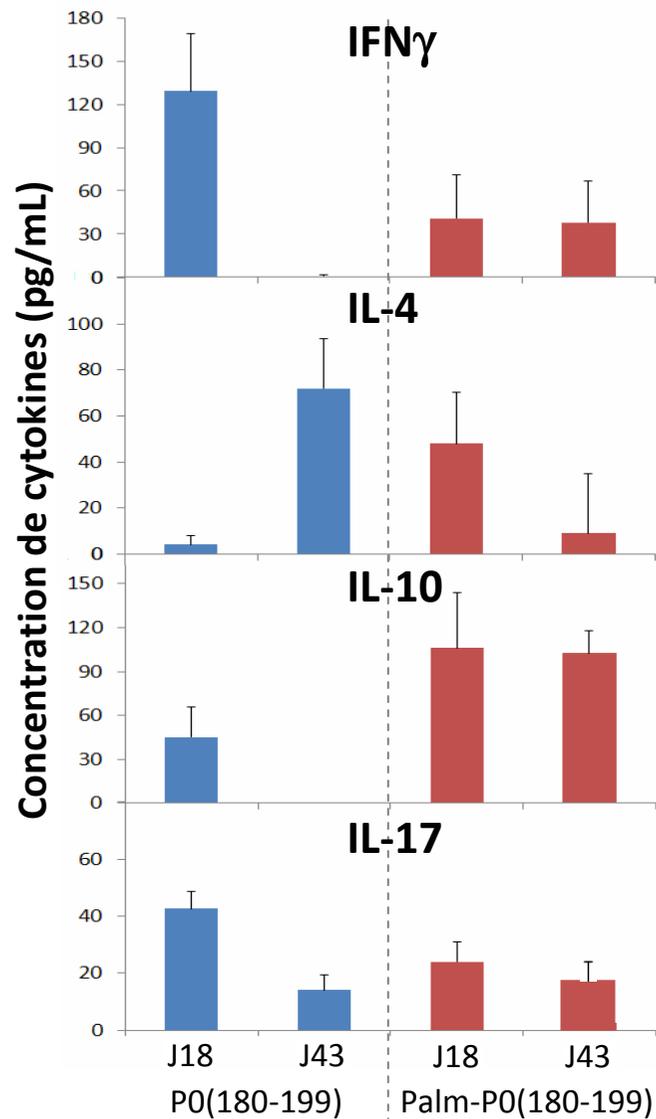


# MES OBJECTIFS

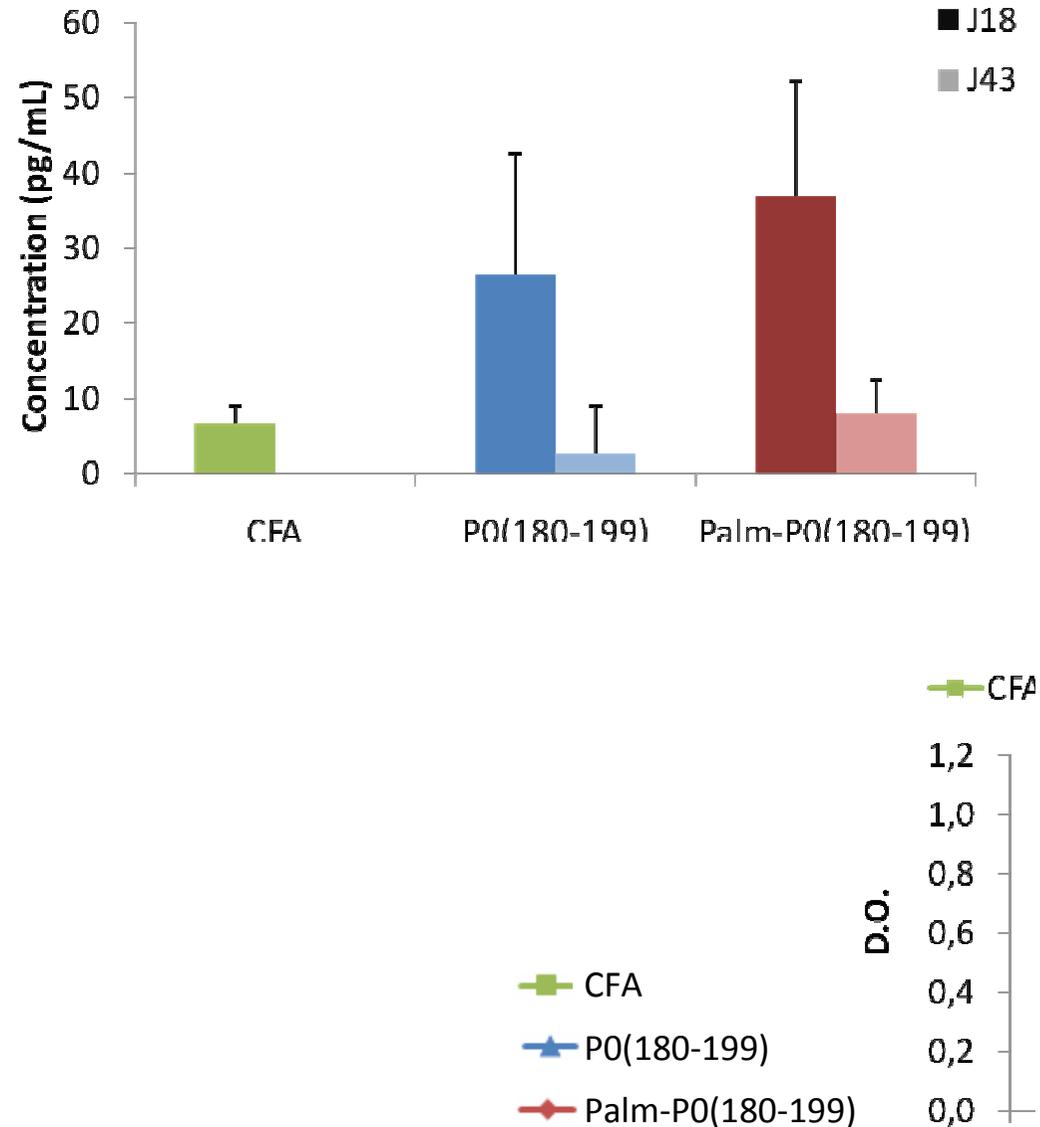
- Caractérisation immunohistochimique du SNP du modèle d'EAN chronique induit par le peptide S-Palm-P0(180-199):
  - étude de la myéline : caractère démyélinisant de la pathologie
  - étude des axones : existence d'une altération axonale au cours de la maladie ?
  - étude des processus inflammatoires : recherche d'une infiltration de cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes T) et recherche de cytokines proinflammatoires (IL-17)
- Valider un modèle fiable de CIDP

# Production de cytokines

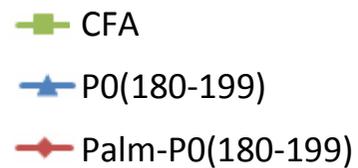
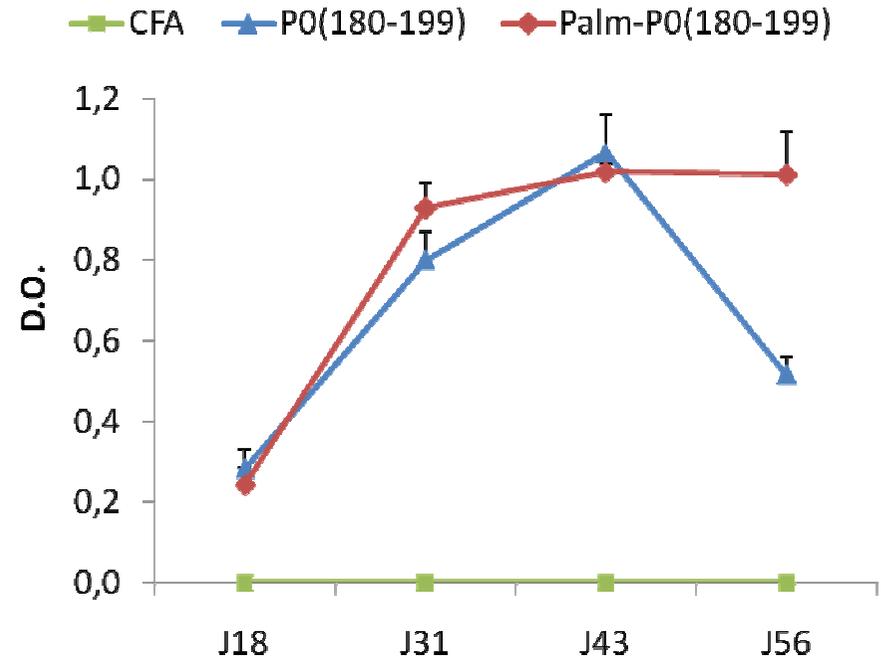
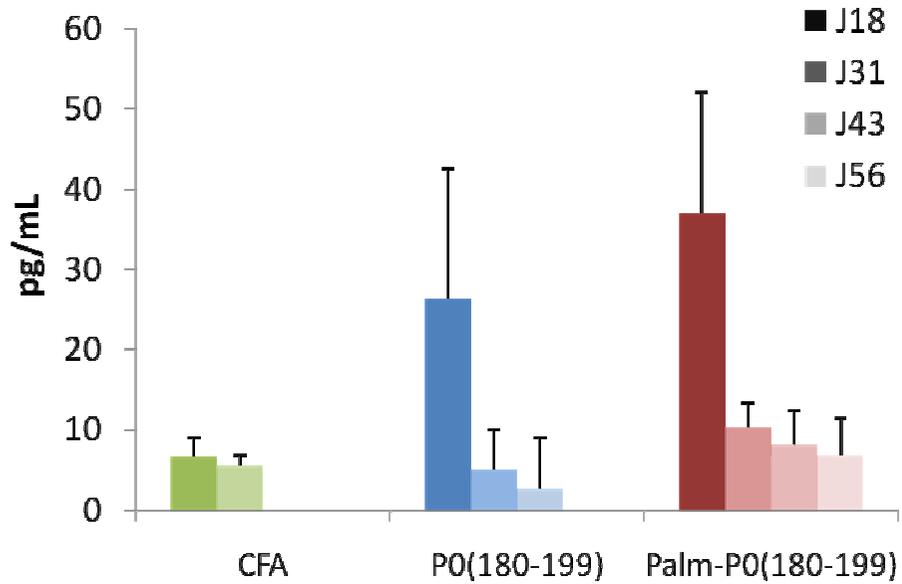
## Dans les ganglions



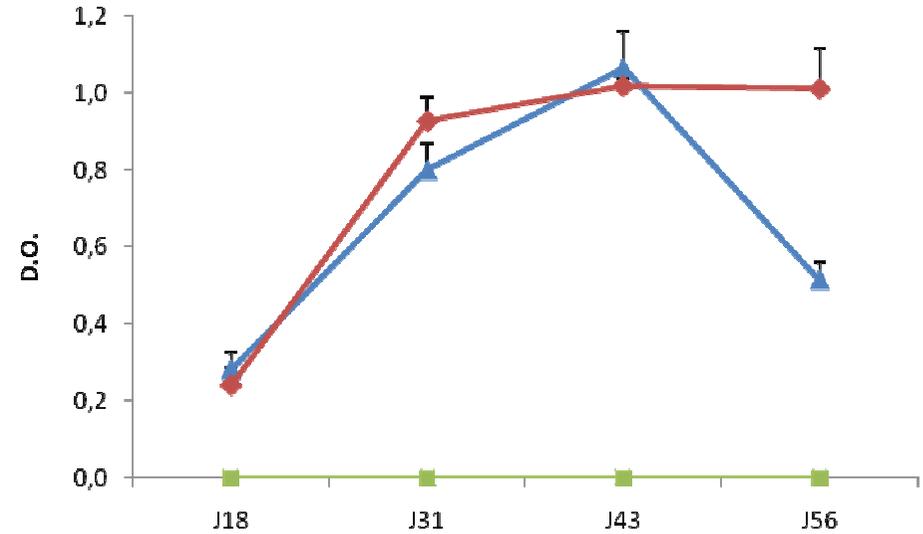
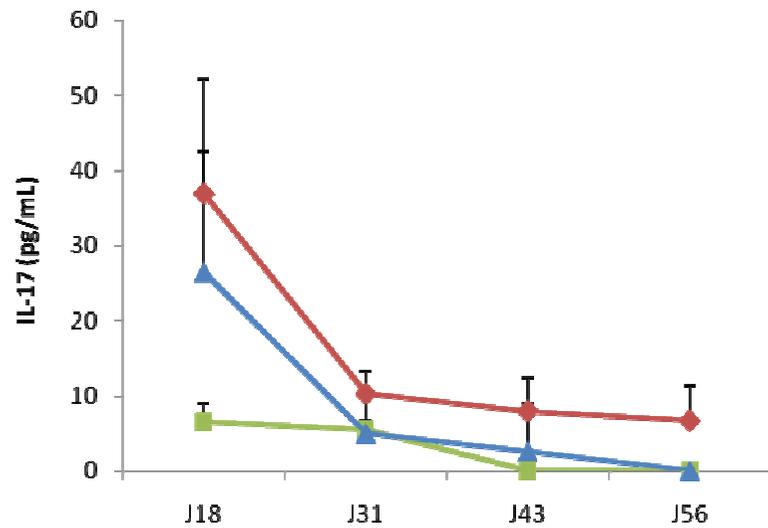
## IL-17 dans le sérum



# Anticorps dirigés contre le peptide P0(180-199)

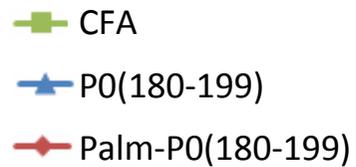
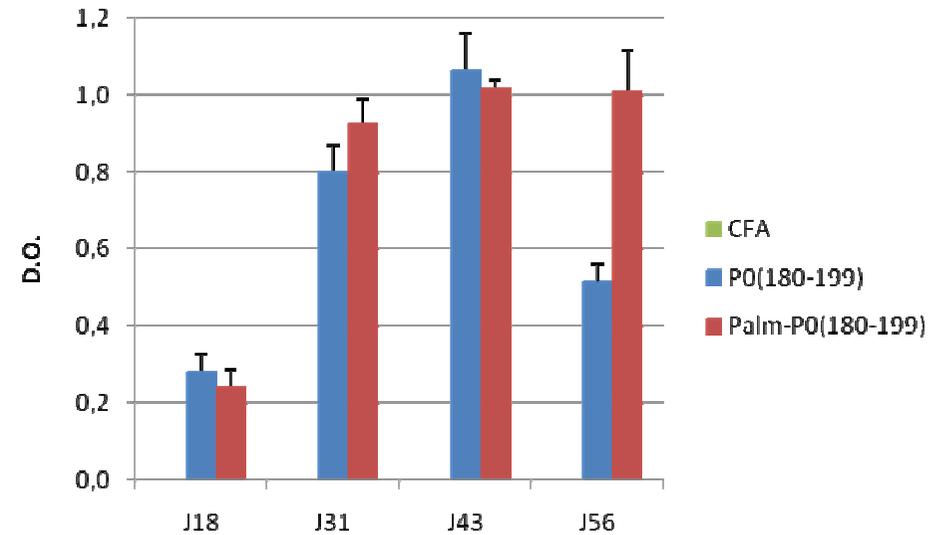
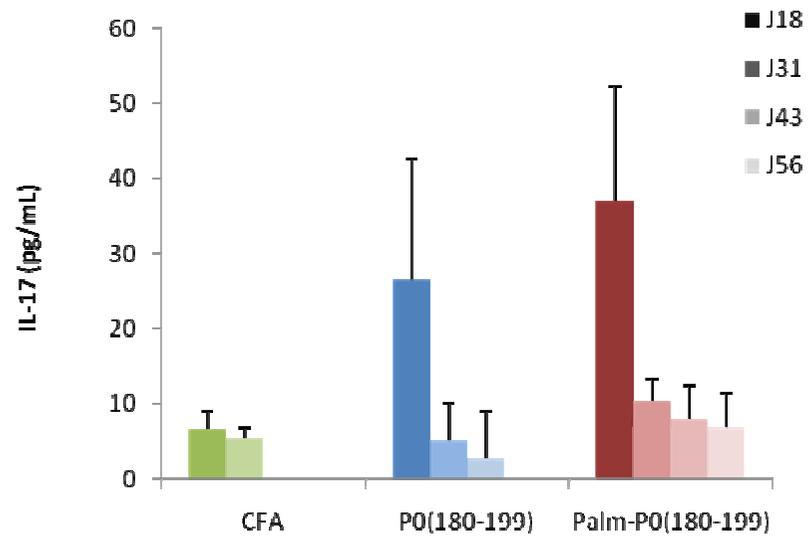


# EAN induit avec le peptide **Palm-P0(180-199)**



- CFA
- ▲ P0(180-199)
- ◆ Palm-P0(180-199)

# EAN induit avec le peptide **Palm-P0(180-199)**



# EAN induit avec le peptide **Palm-P0(180-199)**

