

La microglie : un joueur caché dans la SLA

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative qui tue plus de personnes chaque année que la sclérose en plaques et la fibrose kystique réunies. Les chercheurs tentent encore de comprendre ce qui cause la mort des neurones chez les personnes atteintes et surtout comment l'empêcher. Une équipe de Québec a trouvé des éléments de réponse chez une cellule immunitaire longtemps ignorée par la recherche : la microglie.

Les Français l'appellent la maladie de Charcot, les fans de baseball, la maladie de Lou Gehrig et les adeptes des réseaux sociaux la connaissent comme la cause du fameux Ice Bucket Challenge, mais la sclérose latérale amyotrophique (SLA) demeure un grand mystère du point de vue scientifique.

Comme beaucoup de gens, Michel Tremblay ignorait jusqu'au nom de la maladie jusqu'à tant qu'il soit diagnostiqué, en juin 2015. Il souffrait de faiblesses musculaires épisodiques depuis un certain temps, mais il ne se doutait pas du sérieux du problème, explique sa conjointe, Louise Champagne. C'est lorsque sa jambe a complètement cédé sous son poids, un beau jour, qu'ils ont tous deux compris que quelque chose n'allait vraiment pas.

La SLA s'attaque aux neurones moteurs, c'est-à-dire ceux qui contrôlent les mouvements. Éventuellement, les neurones connectés aux muscles respiratoires sont affectés et la personne ne peut plus respirer par elle-même. Heureusement, M. Tremblay est toujours capable de déglutir, respirer et se déplacer sur de courtes distances, mais il a de plus en plus de difficulté à parler et à accomplir des tâches de motricité fines, comme tenir un crayon. Sa conjointe estime qu'il a perdu 75 % de sa force musculaire. « C'est très cruel, parce que t'as des deuils quotidiens à vivre », confie-t-elle. « Il y a toujours une petite perte, à tous les jours ». Le décès survient en moyenne de 3 à 5 ans après l'apparition des premiers symptômes. Le seul traitement disponible, le Riluzol, a été développé en 1995. Il prolonge l'espérance de vie de 1 à 3 mois.

Une douzaine de gènes liés à la maladie ont été identifiés, mais moins de 10 % des cas sont génétiques. Quant à ce qui pourrait causer les 90 % restant, on soupçonne de nombreux facteurs de risque, comme l'exposition aux pesticides, les traumatismes crâniens, certains virus, les empoisonnements alimentaires, le tabac, les métaux lourds et plus encore. Quoi qu'il en soit, cela finit par causer des accumulations de protéines dans les neurones moteurs, ce qui entraîne leur destruction par le système immunitaire.

À travers le monde, les scientifiques se démènent pour démystifier ce qui se passe exactement dans les neurones moteurs de M. Tremblay pour que son corps les traite comme des ennemis à détruire. C'est une question complexe et importante, il

va sans dire, mais dans le laboratoire sur la SLA de Jean-Pierre Julien à Québec, une équipe a les yeux tournés vers le comportement suspect d'une autre cellule : la microglie.

Dans l'ombre des neurones

Selon Louis-Charles Béland, étudiant au doctorat dans le laboratoire en question, la recherche sur les maladies neurodégénératives a trop tendance à se concentrer uniquement sur les neurones. Normal? Pourtant, presque la moitié des cellules du système nerveux central appartiennent à une autre catégorie, qu'on appelle la glie. « On ne parle presque pas de ces autres cellules, mais elles peuvent toutes être impliquées dans la SLA » affirme le jeune chercheur.

Ces cellules « autres », dites gliales, ont longtemps été considérées comme des figurantes dans le décor cérébral, au sens où on ne leur attribuait que des rôles mineurs et peu intéressants. Or, on sait maintenant qu'elles sont essentielles à la survie des neurones et à une variété de processus d'entretien et d'apprentissage. Elles sont particulièrement flexibles, capables de réagir rapidement aux conditions changeantes. Quand une maladie neurodégénérative attaque le cerveau, les cellules gliales peuvent tout aussi bien protéger les neurones que se retourner contre eux.

La microglie, par exemple, sert à la fois de concierge et de gardien de sécurité dans le système nerveux central. Elle patrouille le cerveau et mange les intrus, comme les virus et les bactéries. Elle est aussi capable de repérer les petites molécules libérées par les cellules endommagées par une infection ou une blessure et de venir les détruire pour préserver l'intégrité du tissu. En plus de cela, elle libère toutes sortes de petites protéines-signal qui vont réguler les autres réactions immunitaires. En temps normal, elle est donc très utile pour garder un certain équilibre dans les réactions immunitaires et éviter qu'il y ait une inflammation à chaque menace mineure.

La face cachée de la microglie

Dans certaines circonstances, cependant, la microglie semble vivre un véritable dédoublement de personnalité. Elle délaisse ses fonctions anti-inflammatoires pour se dévouer entièrement à l'élimination des cellules dysfonctionnelles. On dit alors qu'elle est activée. Or, dans les maladies neurodégénératives comme la SLA, la microglie devient suractivée. C'est comme si elle avait deux personnalités distinctes, ou deux phénotypes, comme les appellent les biologistes : son phénotype classique de gardienne de la paix, et un autre qui se manifeste en temps de crise, qui encourage l'inflammation et sacrifie des neurones à gauche et à droite.

La réalité est un peu plus compliquée, prévient Louis-Charles Béland : « On se rend compte que pour chacun des stress, chacune des maladies, la microglie va avoir un

phénotype propre. Et c'est surtout vrai dans la SLA ». Ce qui est certain, c'est qu'à un certain moment, la microglie des personnes atteintes de SLA n'accomplit plus son rôle de gardienne de la paix. Elle devient plutôt complice de la maladie en produisant une série de protéines qui entretiennent un cercle vicieux inflammatoire qui tue les neurones moteurs.

« Il va y avoir une transition, après l'apparition des symptômes, vers un phénotype qui est aberrant » explique Louis-Charles. « Et puis on ne sait pas ce qui se passe au niveau de la microglie pour causer cette transition ».

D'un extrême à l'autre

C'est en essayant de découvrir à quel moment se produit cette transition que Louis-Charles et ses collègues ont découvert quelque chose d'encore plus étonnant. Pendant les premiers stades de la maladie, la microglie ne montre aucune trace de la suractivation qui caractérise les stades avancés. Au contraire, elle est même moins activée que dans un cerveau en santé. Elle produit moins de protéines inflammatoires et beaucoup plus de protéines anti-inflammatoires.

Pour en arriver à cette conclusion, les chercheurs ont eu besoin d'une souris, d'une luciole et d'une caméra.

Ils se sont servis d'une souris spéciale qui présente une mutation dans un des gènes liés à la SLA. Cette souris développe la maladie de façon semblable à l'humain et les chercheurs s'en servent souvent pour observer la progression de la SLA. Nous l'appellerons la souris-SLA.

Mais comment savoir quand la microglie de ces souris devient suractivée? Les chercheurs auraient certes pu prélever du tissu cérébral, le cultiver dans un milieu spécial, récupérer et identifier les protéines qui s'y trouvent, puis répéter l'expérience chaque jour jusqu'à ce qu'ils trouvent les protéines qu'ils cherchent. Mais ils ont trouvé une solution beaucoup plus simple : ils se sont arrangés pour que la microglie activée allume dans le noir.

Ils ont donc donné un gène de luciole aux souris-SLA. Plus exactement, ils l'ont collé juste à côté celui de TLR-2, une des protéines inflammatoires préférées de la microglie activée - tellement à côté en fait, qu'il est impossible pour la machinerie cellulaire d'exprimer l'un sans exprimer l'autre. Ainsi, chaque fois qu'une protéine TLR-2 est produite, une particule bioluminescente l'est également. Non, ça ne fait pas des souris fluorescentes dignes de la science-fiction, mais c'est parfaitement visible avec une caméra adaptée.

Les chercheurs ont rapidement remarqué que les images des cerveaux des souris-SLA étaient nettement moins illuminées que celles des souris en santé. Pourquoi la microglie produirait-elle moins de protéines inflammatoires dans les stades précoces de la SLA qu'en temps de paix? En y regardant de plus près, les

chercheurs ont constaté qu'elle est occupée à surproduire autre chose : un petit messager anti-inflammatoire qui s'appelle IL-10.

IL-10 : Dernière ligne de défense ou premier coup de traître?

Ainsi, on sait maintenant que la microglie a une poussée d'activité anti-inflammatoire juste avant de commencer à surproduire les protéines qui vont contribuer à la mort des neurones. Toutefois, une protéine anti-inflammatoire peut tout autant être bénéfique que néfaste, dépendamment des circonstances. Est-ce qu'IL-10 est en train de retarder l'apparition des symptômes, ou plutôt d'empêcher des réactions immunitaires salutaires? Est-ce que sa prolifération est la dernière défense du système nerveux, ou la première attaque de la maladie?

Pour en avoir le coeur net, les chercheurs ont voulu savoir ce qui se passe quand on l'empêche de fonctionner. Ils ont injecté les souris avec un inhibiteur d'IL-10, c'est-à-dire une petite molécule qui l'empêche de délivrer ses messages. Résultat : les symptômes apparaissaient et se développaient nettement plus vite. C'est signe que la microglie demeure une fidèle défenseuse des neurones moteurs, au moins jusqu'à l'apparition des symptômes.

Forcer la microglie à rester dans le bon camp

Si les chercheurs se donnent tant de mal pour démystifier les modes d'action de la microglie qui aident ou nuisent à la progression de la maladie, c'est parce qu'ils espèrent en trouver un qu'ils pourront contrôler chez les humains.

C'est pourquoi lorsque l'équipe de Québec a compris qu'IL-10 est utile pour ralentir la SLA, ils ont voulu voir s'ils pouvaient lui donner un coup de main. Pour cela, ils ont infecté les souris-SLA avec un petit virus qui contient lui aussi un gène IL-10. Ce virus cible les cellules de la microglie et les force à exprimer son propre génome. La microglie infectée exprime alors deux gènes IL-10, soit celui de son propre génome et celui du virus. C'est par cette petite ingéniosité que les chercheurs ont eu des résultats éclatants : l'apparition des symptômes a été retardée et la survie des souris s'est prolongée.

En 2014, une équipe de chercheurs de l'université d'Ohio a réussi à sauver des neurones moteurs chez les souris-SLA en bloquant l'action de la microglie activée. Plus précisément, le docteur Brian Kaspar et ses collègues ont empêché la microglie de recruter NF-kB, un petit facteur inflammatoire qui sert à détruire les neurones dysfonctionnels et ils ont réussi du même coup à secourir les neurones moteurs.

Le docteur Jean-Pierre Julien a récemment trouvé une plante indienne appelée *Withania somnifera*, qui serait capable de bloquer la voie NF-kB sans trop d'effets secondaires chez les souris-SLA. Il travaille en ce moment même à développer un médicament pour les humains à partir de son ingrédient actif.

Il faudra davantage de recherche pour faire des traitements à partir de ces trouvailles, mais l'avenir est prometteur. Michel Tremblay et sa conjointe ont une grande confiance dans la science. M. Tremblay a d'ailleurs commencé à participer à des essais cliniques 6 mois après son diagnostic, « pour [se] donner toutes les chances, mais aussi pour faire avancer la recherche ».

Selon la docteure Angela Genge, qui dirige les essais cliniques à l'institut neurologique de McGill, la recherche intensive des dernières années est sur le point de porter fruit. Deux nouvelles drogues thérapeutiques sont d'ailleurs en attente d'approbation après avoir obtenu de bons résultats en essais cliniques. Une troisième pourrait leur emboîter le pas avant la fin de l'année. « C'est la première fois depuis que le Rilusol a été approuvé en 1995 que nous avons vu des médicaments avoir d'aussi bons résultats », affirme la docteure.

Mirna Djukic