

## Les perturbateurs endocriniens, une nouvelle piste pour expliquer la sclérose en plaques ?

Impact d'un mélange de molécules chimiques sur la différenciation en oligodendrocytes des cellules souches neurales : lien avec la sclérose en plaques

**Jean-Baptiste FINI et Sylvie REMAUD,**  
CNRS, UMR 7221, CNRS/Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

**Bernard Zalc,** Sorbonne Université, Inserm, CNRS, ICM, GH Pitié-Salpêtrière, Paris

Projet de recherche en cours depuis nov. 2018 (durée : 36 mois) – Financement : 193.893€ – Contact : [fini@mnhn.fr](mailto:fini@mnhn.fr)

**Mots-clés :** sclérose en plaques, système nerveux central, démyélinisation, produit chimique, xénobiotique, in vivo, in vitro, perturbateur endocrinien, oligodendrocyte, cellule souche, axone, hormone thyroïdienne, biomarqueur, amphibien, modèle animal

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique et évolutive, qui affecte le système nerveux central (SNC)<sup>48</sup>. Selon les estimations, 100.000 personnes en sont atteintes en France et 2.500 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, avec une prépondérance féminine<sup>49</sup>.

### Un mécanisme complexe

La SEP est une maladie auto-immune, c'est-à-dire que le système immunitaire (habituellement impliqué dans la défense de l'organisme) se dérègle et se retourne, pour des raisons méconnues, contre ses propres cellules, détruisant par endroit la myéline<sup>50</sup> qu'il considère comme étrangère à l'organisme (réaction auto-immune). Ainsi, les parties du SNC touchées ressemblent à des plaques

(lésions) qui altèrent la transmission des influx nerveux. Dans le système nerveux central, la myéline est une membrane synthétisée par les oligodendrocytes, cellules vitales au fonctionnement et à la survie des neurones. Lorsque la myéline est détruite (démyélinisation), la vitesse de conduction de l'influx nerveux est diminuée voir même stoppée (Bloc de conduction); il en résulte des troubles neurologiques.

Chez les vertébrés adultes dont l'Homme, les oligodendrocytes<sup>51</sup> sont générés à partir de cellules souches neurales (SCN), localisées notamment au sein de zones neurogéniques. Les hormones thyroïdiennes (HT) favorisent le développement et la différenciation de ces cellules vers un destin neuronal alors que des mécanismes bloquant leur action, sont nécessaires pour la génération des précurseurs des oligodendrocytes à partir des CSN.

### L'exposition chimique

Parallèlement à la prévalence croissante de la SEP, les ventes de produits chimiques continuent d'augmenter en France avec une progression de 3,5% en volume en 2014 par rapport à 2013<sup>52</sup>. Or, des centaines de ces produits ont été identifiées comme de potentiels perturbateurs endocriniens (PE), capables de mimer ou d'empêcher les actions physiologiques régulées par les différentes hormones, notamment les hormones thyroïdiennes.

Dans l'un de nos modèles, l'embryon de *Xénope*, nous avons récemment montré qu'un mélange de produits chimiques communs trouvés chez l'Homme affecte le *ratio* neurone/glie<sup>53</sup> lors du développement. De plus, beaucoup de PE de ce mélange<sup>54</sup> (11 produits

<sup>48</sup> Composé du cerveau et de la moëlle épinière.

<sup>49</sup> 3 malades sur 4 sont des femmes. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclerose-en-plaques>

<sup>50</sup> Sorte de gaine qui protège les fibres nerveuses.

<sup>51</sup> Cellules gliales (névroglie).

<sup>52</sup> *L'industrie chimique, facteur clé de l'économie française*, Rapport détaillé 2016, UIC, Paris.

<sup>53</sup> Tissu conjonctif (environnement des neurones).

<sup>54</sup> BPA, triclosan, BP-3, 4-4'DDE, HCB, perchlorate, DEHP, DBP, bde209, PCB 153, 2-Naphtol, PFOS, PFOA, méthylmercure et plomb.

sur 15) affectent la signalisation thyroïdienne chez le xénope. Les hormones thyroïdiennes et leur régulation sont extrêmement bien conservées chez tous les vertébrés. Ce mélange pourrait donc avoir un impact non négligeable sur la neurogenèse adulte des vertébrés.

### Le projet de recherche : MADONNA

L'hypothèse selon laquelle l'exposition chimique actuelle influence, dans le cerveau en développement et chez l'adulte, le destin des CSN, la maturation des oligodendrocytes et *a fortiori* les capacités de myélinisation/remyélinisation, est une hypothèse originale, non étudiée à ce jour : distincte de celle des autres projets de recherche nationaux et internationaux traitant de la SEP. Si un tel lien entre PEs et détermination gliale est démontré (à l'échelle moléculaire, cellulaire et d'organismes entiers), nos résultats pourraient non seulement contribuer à expliquer la prévalence accrue de la SEP, mais également conduire à une prise de décision de santé publique sur l'usage de certains produits et stimuler les pistes thérapeutiques à l'aide de biomarqueurs pour lutter contre la progression de l'incidence de la maladie.

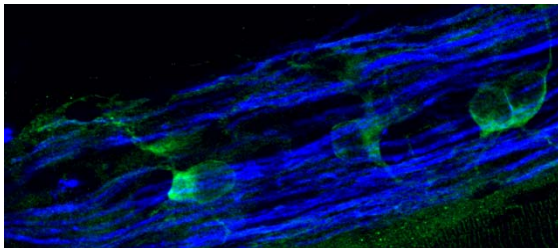


Illustration 11 : Nerf optique de xénope montrant les axones myélinisés (en bleu) et les cellules myélinisantes (oligodendrocytes, en vert) – Auteur : Élodie Martin

### Méthodologie

La combinaison d'approches *in vitro* et *in vivo*, menées dans deux groupes de vertébrés (souris adulte et *Xenopus laevis*) permettra d'aboutir à une perspective comparative et évolutive de l'action des PEs sur le développement des

oligodendrocytes. Trois grandes séries d'expériences seront effectuées :

- L'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires à partir de cultures de neurosphères issues de CSN de souris adultes. Ainsi nous pourrons étudier l'impact direct sur la détermination oligodendrocytaire d'un mélange de produits chimiques déjà montré comme perturbant les hormones thyroïdiennes
- L'étude *in vivo* (xénope) de l'impact 1) sur la mise en place de la myélinisation lors de l'embryogenèse 2) sur la dynamique de remyélinisation. Ceci à l'aide d'un modèle où une invalidation conditionnelle et spécifique des oligodendrocytes peut être effectuée
- Une analyse transcriptomique (expression des gènes) des cellules gliales chez les deux modèles de vertébrés (neurosphères chez la souris et oligodendrocytes dans le cerveau de xénope)