

Avis de Soutenance

Monsieur Vincent ESCARRAT

Biologie-Santé - Spécialité Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

EVALUATION DE L'INTERET THERAPEUTIQUE DE LA PHOTOBIMODULATION SUR UN MODELE MURIN DE SCLEROSE EN PLAQUES

dirigés par Monsieur Franck DEBARBIEUX et Monsieur Rémi BOS

Soutenance prévue le **mercredi 29 mai 2024** à 14h30

Lieu : 27 boulevard Jean Moulin Campus santé Timone Batiment principal 13005 Marseille

Salle : de thèse N°2

Composition du jury proposé


M. Franck DEBARBIEUX	INT, AMU	Directeur de thèse
M. Rémi BOS	INT	Co-directeur de thèse
Mme Anne DESMAZIÈRES	ICM	Rapporteuse
M. Denis VIVIEN	BB@C, UNICAEN	Rapporteur
Mme Sophie UGOLINI	CIML	Examinatrice
Mme Cécile MORO	CEA-Leti	Examinatrice
M. Valéry MATARAZZO	INMED	Président
M. Jacques TOUCHON	Université de Montpellier/Faculté de médecine	Examineur
M. Guillaume BLIVET	REGENLIFE	Invité

Mots-clés : MICROSCOPIE INTRAVITALE,PHOTOBIMODULATION,SCLEROSE EN PLAQUES,INFLAMMATION,

Résumé :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique auto-immune neurodégénérative qui touche plus de 2,8 millions de personnes dans le monde. La maladie induit un handicap irréversible causé par l'apparition progressive d'incapacités fonctionnelles et cognitives. Les progrès significatifs dans l'identification des acteurs cellulaires de la SEP ont permis le développement d'une quinzaine de traitements modificateurs de la maladie (DMT). Ces DMTs applicables essentiellement aux formes Rémittente-Récurrente permettent de soulager les symptômes de la SEP mais présentent le risque d'induire de nombreux effets indésirables parfois lourds. Il existe donc une réelle nécessité de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la physiopathologie de la SEP pour développer de nouvelles modalités thérapeutiques plus efficaces et avec un profil d'innocuité plus favorable. La thérapie par photobiomodulation (PBMT), qui utilise des longueurs d'onde de lumière proche infrarouge pour stimuler les tissus biologiques et réduire l'inflammation, a récemment attiré l'attention pour traiter les troubles neurologiques. Dans le cadre de cette thèse, nous avons évalué son intérêt thérapeutique non invasifs et ses effets sur les interactions cellulaires impliqués dans la

neuroinflammation et la neurodégénérescence dans le contexte de la SEP Nous avons mené une étude longitudinale et multimodale sur le modèle murin de SEP d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) en combinant : l'imagerie intravitale sur une lignée unique de souris transgéniques multi fluorescentes, l'évaluation in vivo des déficits fonctionnels, l'immunofluorescence à 5 couleurs et l'enregistrement électrophysiologiques ex vivo. Nous avons démontré que la PBMT non invasive dorsoventrale diminuait largement l'inflammation et la perte axonale, prévenait l'hyperexcitabilité neuronale et améliorait les déficits fonctionnels. De façon intéressante, par les effets spinaux observés à au niveau dorsal et ventral, nos résultats suggèrent une action systémique de la PBMT. De plus, son action, aussi bien sur les composantes inflammatoires précoces que tardives, prétend à un intérêt thérapeutique de son application à tous les stades de la maladie. Cette étude préclinique fournit donc une démonstration solide de l'efficacité de la PBMT appliquée de façon non invasive et sans effets secondaires dans un contexte de SEP. Présentant l'avantage majeur de moduler l'inflammation sans immunosuppression complète préjudiciable, elle pourrait facilement être transférée en clinique. La PBMT représente donc une option thérapeutique innovante pour la SEP, mais aussi pour d'autres maladies inflammatoires. Mots clefs : SEP, PBMT non invasive, EAE, neuro-inflammation, neurodégénérescence, déficits fonctionnels, électrophysiologie, imagerie fluorescente, microscopie intravitale

LE DOYEN

Georges LEONETTI

RESUME

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique auto-immune neurodégénérative qui touche plus de 2,8 millions de personnes dans le monde. La maladie conduit à un handicap irréversible causé par l'apparition progressive d'incapacités fonctionnelles et cognitives. Les progrès significatifs dans l'identification des acteurs cellulaires de la SEP ont permis le développement d'une quinzaine de traitements modificateurs de la maladie (DMT). Ces DMTs applicables essentiellement aux formes Rémittente-Récurrente permettent de soulager les symptômes de la SEP mais présentent le risque d'induire de nombreux effets indésirables parfois lourds. Il existe donc une réelle nécessité de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la physiopathologie de la SEP pour développer de nouvelles modalités thérapeutiques plus efficaces et avec un profil d'innocuité plus favorable.

La thérapie par photobiomodulation (PBMT), qui utilise des longueurs d'onde de lumière proche infrarouge pour stimuler les tissus biologiques et réduire l'inflammation, a récemment attiré l'attention pour traiter les troubles neurologiques. Dans le cadre de cette thèse, nous avons évalué son intérêt thérapeutique non invasif et ses effets sur les interactions cellulaires impliquées dans la neuroinflammation et la neurodégénérescence dans le contexte de la SEP.

Nous avons mené une étude longitudinale et multimodale sur le modèle murin de SEP d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) en combinant : l'imagerie intravitale sur une lignée unique de souris transgéniques multi fluorescentes, l'évaluation *in vivo* des déficits fonctionnels, l'immunofluorescence à 5 couleurs et l'enregistrement électrophysiologiques *ex vivo*. Nous avons démontré que la PBMT non invasive dorsoventrale diminuait largement l'inflammation et la perte axonale, prévenait l'hyperexcitabilité neuronale et améliorait les déficits fonctionnels. De façon intéressante, par les effets spinaux observés à au niveau dorsal et ventral, nos résultats suggèrent une action systémique de la PBMT. De plus, son action, aussi bien sur les composantes inflammatoires précoces que tardives, évoquent un intérêt thérapeutique de son application à tous les stades de la maladie.

Cette étude préclinique fournit donc une démonstration solide de l'efficacité de la PBMT appliquée de façon non invasive et sans effets secondaires dans un contexte de SEP. En présentant l'avantage majeur de moduler l'inflammation sans immunosuppression complète préjudiciable, elle pourrait facilement être transférée en clinique. La PBMT représente donc une option thérapeutique innovante pour la SEP, mais aussi pour d'autres maladies inflammatoires.

Mots clefs : SEP, PBMT non invasive, EAE, neuro-inflammation, neurodégénérescence, déficits fonctionnels, électrophysiologie, imagerie fluorescente, microscopie intravitale

ABSTRACT

Translation: Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune neurodegenerative disease that affects more than 2.8 million people worldwide. The disease leads to irreversible disability caused by the progressive onset of functional and cognitive impairments. Significant advances in identifying the cellular players in MS have led to the development of around fifteen disease-modifying treatments (DMTs). These DMTs, mainly applicable to Relapsing-Remitting forms, help alleviate MS symptoms but carry the risk of inducing numerous, sometimes severe, adverse effects. There is thus a real need to better understand the underlying mechanisms of MS pathophysiology to develop new, more effective therapeutic modalities with a more favourable safety profile.

Photobiomodulation Therapy (PBMT), which employs near-infrared light wavelengths to stimulate biological tissues and reduce inflammation, has recently garnered attention for treating neurological disorders. During this 3 years work, we aimed to evaluate its non-invasive therapeutic potential in the context of MS and understand its effects on the cellular interactions involved in neuroinflammation and neurodegeneration.

We conducted a longitudinal and multimodal study on the murine model of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), combining intravital imaging on a unique line of multi-fluorescent transgenic mice, *in vivo* assessment of functional deficits, five-colour immunofluorescence, and *ex vivo* electrophysiological recordings. We demonstrated that non-invasive dorsoventral PBMT substantially reduced inflammation and axonal loss, prevented neuronal hyperexcitability, and improved functional deficits. Interestingly, through observed spinal effects at both dorsal and ventral levels, our results suggest a systemic action of PBMT. Furthermore, its action on both early and late inflammatory components evokes a therapeutic potential for its application at all stages of the disease.

This preclinical study thus provides solid evidence of the effectiveness of non-invasive PBMT without side effects in the context of MS. With the major advantage of modulating inflammation without harmful complete immunosuppression, it could easily be translated into clinical practice. PBMT thus represents an innovative therapeutic option for MS, as well as for other inflammatory diseases.

Key words: SEP, non-invasive PBMT, EAE, neuroinflammation, neurodegeneration, functional deficits, electrophysiology, fluorescent imaging, intravital microscopy.