

L'effet du miconazole et du azathioprine sur la névrite optique

Alexandre Chen, Samuel Drake, Julian Bourgoïn

École secondaire catholique Pierre-Savard

F9

Compétition d'innovation scientifique d'Ottawa

10 décembre 2023

Résumé de recherche

La névrite optique est une inflammation du nerf optique qui cause une perte de vision rapide et douloureuse.¹ Les corticostéroïdes sont souvent utilisés comme traitement rapide pour cette maladie.² Ceci étant dit, ils peuvent nuire à la vision et n'empêchent pas le retour de la névrite, car ils ne s'adressent pas à la cause.^{2, 3, 4} La névrite optique est causée par la démyélinisation. Une injection qui combine la miconazole et l'azathioprine va être injectée directement dans le nerf optique pour rémyéliser le nerf. Le test va être produit sur 39 souris qui vont recevoir une maladie très similaire au SEP qui va causer une inflammation du nerf optique. Le test prendra le cours de quelques mois pour déterminer une solution valable pour la névrite optique. Le but de cette étude est de voir si le miconazole est un meilleur traitement à long terme pour la névrite optique que les corticostéroïdes.

Introduction

La névrite optique (NO) est une maladie caractérisée par l'inflammation du nerf optique qui mène à la douleur et une perte de vision rapide.¹ Le but de cette étude est de trouver un traitement à long terme pour la NO. Le traitement actuelle est l'administration d'un corticostéroïde de manière intraveineuse.² Les corticostéroïdes sont des médicaments anti-inflammatoires et des immunosuppresseurs qui ont été dérivés d'une hormone naturelle nommée le cortisol.⁵ Les corticostéroïdes peuvent raccourcir la durée des symptômes de la NO, par contre, ils causent des effets secondaires sévères, tel qu'une endommagement à la vision.^{2, 3, 4} De plus, les corticostéroïdes n'empêchent pas le retour de la NO, car ils ne traitent pas la source de l'inflammation.² Entre 43% à 20% des cas de la NO sont causés par une maladie démyélinisante comme la sclérose en plaques (SEP), une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central.⁶ L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) est une maladie artificielle qui est souvent utilisée comme un modèle pour tester des

médicaments contre la SEP.⁷ Ces maladies causent la destruction de la myéline et mènent à l'inflammation du nerf optique.^{1,8} L'endommagement de la myéline est visible dans un examen IRM et l'inflammation est identifiable par une tomographie par cohérence optique (TCO).^{6,9} Le miconazole est capable de renverser la démyélinisation en activant la protéine ERK, ce qui force les cellules oligodendrocytes à maturer.¹⁰ Par contre, le miconazole est inefficace quand la myéline se fait détruite d'une manière constante.¹¹ L'azathioprine est un anti-inflammatoire et immunosuppresseur qui diminue la production de certaines cellules, comme les précurseurs hématopoïétiques.¹²

Idée de recherche

Le but de cette recherche est d'identifier un traitement pour la NO qui pourra arrêter le retour de cette maladie dans le futur en reversant la démyélinisation. Est-ce qu'un mélange de miconazole et d'azathioprine peut permettre la régénération de la myéline et éviter le retour du NO? Au cours de ces 2 mois, la myéline de toutes les souris sera endommagée et le nerf optique deviendra inflammaé. Les souris qui reçoivent du miconazole et de l'azathioprine pourront régénérer la myéline détruite et le nerf optique retournera à la normale.

Justification

Le SEP et le EAE causent le système immunitaire à détruire la myéline.¹³ Ces dommages à la myéline causent une inflammation du nerf optique.⁸ L'azathioprine réduit l'inflammation et réprime le système immunitaire.¹² Ceci pourra retourner le nerf optique à sa taille initiale et arrêter les attaques du système immunitaire.¹³ La miconazole remyélinisera le nerf optique.^{10, 11}

Importance de l'idée de recherche

Si un mélange d'azathioprine et de miconazole peut régénérer la myéline dans le nerf optique, cela peut arrêter le retour du NO. De plus, cette capacité de remyélinisation pourrait aussi être utilisée pour combattre des maladies auto-immunes démyélinisantes, telles que la SEP.

Méthodologie

La variable indépendante est la présence de EAE chez les souris et si un traitement est fourni. La variable dépendante est la condition de la myéline. Un modèle de 30 souris SJL sera utilisé car ils sont susceptibles à la EAE.¹⁴ 20 souris femelles et 10 souris mâles seront utilisées car les femelles sont plus susceptibles à la NO.¹⁵ Les sujets auront un poids de 20g et la même nutrition et âge. Ils seront infectés avec la EAE. Deux groupes seront formés: A et B. Chaque groupe reçoit 10 femelles et 5 mâles, et chaque souris recevra un numéro. Le groupe A sera infecté avec le EAE et le groupe B sera infecté avec le EAE et recevra du traitement. Pour assurer la santé des souris, un test IRM sera utilisé pour voir la myéline.¹⁶ Voici les étapes pour affliger les sujets avec le EAE:¹⁷

1. Préparer l'adjuvant complet de Freund (ACF) haute en concentration de tuberculose à mycobacterium (TAM) en mélangeant 10 ml d'adjuvant incomplet de Freund avec 40 mg de TAM.
2. Faire une émulsion de neuro antigène et de l'ACF en mélangeant 1 ml d'une solution de neuro antigène avec l'ACF et ensuite transférer ce nouveau mélange dans un tube polystyrène de 13 ml avec une aiguille 18-G attachée à une seringue 1 ml.
3. Extraire l'émulsion dans la seringue 1 ml encore une fois avec l'aiguille 18-G et s'assurer de ne pas introduire des bulles d'air.
4. Remplacer l'aiguille 18-G avec une de 25-G pour l'injection.
5. Razer les dos des rats.

6. Injecter 0.1 ml à travers de trois endroits du dos de la souris (Donc ~0.0333 ml par site). Le premier endroit est aligné avec le milieu du dos, entre les épaules du rat. Les deux autres endroits sont vers le bas du dos, un de chaque côté du rat

2 semaines après l'infection des souris, le groupe B recevra des injections d'azathioprine et du miconazole. Le dosage recommandé pour l'azathioprine est 2mg/kg, alors les souris seront injectées avec 0,1mg d'azathioprine chaque jour.^{18, 19} Le dosage recommandé pour la miconazole est 20mg/kg, alors les sujets seront injectés avec 1mg de miconazole chaque jour.^{19, 20} Chaque injection sera faite directement dans le nerf optique. Pour observer les changements dans les souris, il y aura des tests TCO et IRM. La TCO va prendre une photo de l'arrière de l'œil pour déterminer si le nerf est encore enflammé.²¹ Un IRM déterminera s'il y a des endommagements de la myéline.²² Cette évaluation déterminerait si les médicaments ont pu régénérer la myéline du nerf optique. Une limite de la méthodologie est que l'EAE affecte tous les nerfs du corps et non seulement le nerf optique. Ceci peut impacter l'efficacité du traitement d'une manière inattendue.

Conclusion

Pour conclure, cette recherche vise à identifier si un mélange de miconazole et d'azathioprine peut arrêter le retour de la NO. Si la combinaison des deux médicaments peut myéliniser le nerf optique, cette étude pourra mener à des essais cliniques. De plus, ces résultats peuvent donner une piste pour trouver un traitement pour les maladies auto-immunes démyélinisantes, telles que la SEP.

Glossaire

1. Cellules oligodendrocytes: Les cellules responsables pour la production de myéline.¹⁰
2. Cortisol: C'est une hormone dont le rôle est de contrôler le système immunitaire en temps de stress.²³
3. Imagerie par résonance magnétique (IRM): Une imagerie par résonance magnétique est un type d'examen qui utilise des forces magnétiques et des ondes radiomagnétiques pour produire des photos 3D des différents tissus du corps.²⁴
4. Kinase extracellulaire régulée par signal (ERK): Les protéines ERK sont des kinases activées par les mitogènes et sont responsables de la traduction de certaines informations qui voyagent entre les cellules.²⁵
5. Myéline: Une couche grasseuse qui entoure et protège chaque nerf du corps. Sans cette couche grasseuse, les nerfs deviennent moins efficaces ou arrêtent de fonctionner entièrement.²⁶
6. Précurseurs hématopoïétiques: Les précurseurs hématopoïétiques sont des cellules qui peuvent se développer en n'importe quelle cellule sanguine.²⁷
7. Souris SJL: Une chaîne de souris avec des protéines très susceptibles à l'EAE.¹⁴
8. Tomographie par cohérence optique (TCO): La tomographie par cohérence optique est une façon de détecter la névrite optique. C'est un test qui utilise des ondes lumineuses pour prendre des images de la rétine. Ces images peuvent détecter un changement du nerf optique, ce qui est utile pour la détection du glaucome ou peut-être la névrite optique.⁹

Bibliographie

1. CHU de Lyon. (s.d.). Neuropathie Optique Inflammatoire (Névrite Optique).
<https://www.chu-lyon.fr/neuropathie-optique-inflammatoire-nevrite-optique>; Péréon, Y., & Uro-Coste, E. (2010). Évaluation des neuropathies optiques inflammatoires. *La Revue de Médecine Interne*, 31(10), 696–705.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0035378710004145>
2. Barraquer. (s.d.). Névrite Optique et Sclérose en Plaques.
<https://www.barraquer.com/fr/pathologie/nevrite-optique-et-sclerose-en-plaques>
3. Beck, R. W., & Trobe, J. D. (1992). High-dose corticosteroids for treatment of vision loss due to central retinal artery occlusion. *JAMA Ophthalmology*, 110(1), 43–44.
<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/640249>
4. Arthritis Foundation. (s.d.). Corticosteroids.
<https://www.arthritis.org/drug-guide/corticosteroids/corticosteroids>
5. Pharmacomedicale. (s.d.). Corticoïdes : Les points essentiels.
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
6. Wilhelm, H., & Schabet, M. (2015). The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4581115/>
7. Pharmacol, J. E. (2015). Animal models of Multiple Sclerosis.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094661/>
8. Mayo Clinic. (s.d.). Demyelinating disease.
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/expert-answers/demyelinating-disease/faq-20058521>

9. Rockland Eye Clinic. (s.d.). Tomographie par Coherence Optique.
<https://rocklandeyeclinic.com/fr/sante-oculaire-francais/tomographie-par-coherence-optique/>
10. NCBI. (2018). Protective effect of miconazole on rat myelin sheaths following premature infant cerebral white matter injury.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5795799/>
11. Société de la SP Canada. (s.d.). Two Drugs Used to Treat Non-MS Conditions Promote the Disease.
<https://spcanada.ca/recherche-sur-la-sp/nouvelles-sur-la-recherche/two-drugs-used-to-treat-non-ms-conditions-promote>
12. National Health Service (NHS). (s.d.). About Azathioprine.
www.nhs.uk/medicines/azathioprine/about-azathioprine/; Winkelstein, A. (s.d.). The effects of azathioprine and 6 MP on immunity.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/401430/>; Johns Hopkins Arthritis Center. (s.d.). Azathioprine (Imuran).
www.hopkinsarthritis.org/patient-corner/drug-information/azathioprine-imuran/
13. NCBI. (s.d.). Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3229753/>
14. The Jackson Laboratory. (s.d.). C57BL/6J. <https://www.jax.org/strain/000686>
15. Johns Hopkins Medicine. (s.d.). Multiple Sclerosis: Why Are Women More at Risk?
<https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/multiple-sclerosis-multiple-sclerosis-why-are-women-more-at-risk#:~:text=According%20to%20the%20National%20Multiple,more%20women%20are%20developing%20it.>
16. NCBI. (2013). Health Evaluation of Experimental Laboratory Mice.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399545/>

17. NCBI. (2010). Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in the Mouse.
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2915550/#:~:text=Experimental%20autoimmune%20encephalomyelitis%20\(EAE\)%20can, and%20PLP178-191](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2915550/#:~:text=Experimental%20autoimmune%20encephalomyelitis%20(EAE)%20can, and%20PLP178-191)
18. NCBI. (2019). Azathioprine Has a Deleterious Effect on the Bone Health of Mice with DSS-Induced Inflammatory Bowel Disease.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816823/>
19. NCBI. (1982). Murine B-lymphocyte colony formation: the effects of cyclophosphamide and azathioprine.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1555482/>; NCBI. (2020). Antifungal drug miconazole ameliorated memory deficits in a mouse model of LPS-induced memory loss through targeting iNOS.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7429861/>
20. NCBI. (2019). Miconazole alleviates peripheral nerve crush injury by mediating a macrophage phenotype change through the NF- κ B pathway.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6790322/>
21. Centre Ophtalmologique Saint-Smart - Paris. (s.d.). Tomographie en Cohérence Optique.
<https://www.coss-ophtalmologie.paris/le-centre/plateau-technique/tomographie-en-coherence-optique/>
22. UpToDate. (s.d.). Optic neuritis: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis.
<https://www.uptodate.com/contents/optic-neuritis-pathophysiology-clinical-features-and-diagnosis/>
23. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). (s.d.). Corticostéroïdes. Atlas médical thématique.

<https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/patients-et-familles/specialites-medicales/atlas-medical-thematique/traitements/corticosteroides>

24. Société Canadienne du Cancer. (s.d.). Imagerie par résonance magnétique (IRM).

<https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/magnetic-resonance-imaging-mri>

25. NCBI. (2014). Extracellular signal-regulated kinase phosphorylation in forebrain neurones contributes to osmoregulatory mechanisms.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492838/>

26. Concilio. (s.d.). Sclérose en plaques et autres maladies démyélinisantes.

<https://www.concilio.com/neurologie-sclerose-en-plaques-et-autres-maladies-demyelinisantes/>

27. Gout, O., Perrier, J., Roux, F. X., Gaud, C., & Lyon-Caen, O. (2015). Neuropathies optiques inflammatoires. *La Revue du Praticien*, 65(1), 78–81.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7119209/