

## S

# CLÉROSE EN PLAQUES ET SYSTÈME IMMUNITAIRE

## APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES



Le système immunitaire dans ses trois composantes, cellulaire, humorale et non spécifique, a pour rôle principal la lutte contre les agents étrangers. Au cours du développement, il existe une véritable éducation des composants de l'immunité, les **lymphocytes T (LT)** subissant leur maturation dans le thymus. Ainsi, existe-t-il chez l'adulte des clones de LT dirigés contre des antigènes divers, qu'ils soient étrangers ou appartenant au « soi » **autoantigènes**. Lors de la reconnaissance d'un antigène étranger, les LT sont activés ou réactivés, alors que les LT spécifiques des autoantigènes sont réprimés en permanence. Pour des raisons qui restent hypothétiques, il existe dans la SEP une dysrégulation du système immunitaire telle que les composants de l'immunité reconnaissent les autoantigènes ou les détruisent.

Il existe en effet plusieurs sous-types de LT identifiés par leurs fonctions ou par les antigènes exprimés à leur surface. Certains sont dits auxiliaires, soit activateurs, soit suppresseurs. Ils activent ou répriment d'autres cellules T qui seront à leur tour activatrices ou suppressives. D'autres LT auxiliaires vont activer ou réprimer les lymphocytes B qui, se transformant en plasmocytes, vont produire des **anticorps** (immunoglobulines). Ainsi, en présence d'un antigène, il existe un véritable **réseau de communication intercellulaire** dans lequel les **cytokines** jouent un rôle primordial. Celles-ci appartiennent soit au réseau d'activation des LT (IL2, TNF, IFN $\gamma$ ), soit au réseau de suppression (IL4, IL10, TGF $\beta$ ).

A l'état normal, un petit nombre de LT activés circulent en permanence entre le compartiment sanguin et le système nerveux central (SNC). Ils semblent y jouer un rôle de **surveillance immune**.

Au cours de la SEP, ce phénomène pourrait être amplifié. Comment ? Le premier phénomène est probablement l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cela tient à deux facteurs : d'une part l'augmentation, sous l'influence du TNF $\alpha$ , de l'expression des **molécules d'adhésion** situées à la surface des cellules endothéliales et d'autre part, l'expression à leur surface des **antigènes d'histocompatibilité de classe II (HLAII)**, induite par l'IFN $\gamma$ . Ainsi, un grand nombre de LT activés dirigés contre les anti-

gènes myéliniques passent-ils la BHE. Ils sont accompagnés de macrophages, de lymphoplasmodocytes, d'anticorps et de fractions du complément. Arrivés dans le SNC, les **LT activés reconnaissent les antigènes de la myéline** présentés par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), c'est-à-dire les astrocytes, les macrophages et les cellules endothéliales. Cette reconnaissance implique la constitution d'un complexe trimoléculaire formé par le récepteur de l'antigène situé à la surface des LT (TCR, qui peut être variable), un groupe HLAII compatible, et l'expression de l'antigène CD4. Cette reconnaissance a 3 conséquences : elle autorise les LT à rester dans le SNC; elle entretient la perméabilité de la BHE; elle s'accompagne ou est suivie de la destruction myélinique par les macrophages ou la fraction lytique du complément. Les débris myéliniques peuvent à leur tour activer d'autres clones de LT et/ou de lymphoplasmodocytes sécrétant des anticorps dirigés contre les antigènes myéliniques. D'autres fibres myéliniques et des cellules myélinisantes sont alors détruites.

Ainsi, au cours de la SEP, il existe une **dysrégulation** du système immunitaire, se traduisant par une augmentation des fonctions lymphocytaires activatrices et une diminution des fonctions suppressives. L'augmentation du nombre des LT et l'élévation des immunoglobulines dans le LCR des patients atteints de SEP pourraient être l'une des expressions de ce déséquilibre. La modification de la perméabilité de la BHE peut être observée lors d'un examen en IRM même en dehors de tout épisode clinique. L'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, celle des antigènes de classe II à la surface des CPA, comme celle de l'expression de l'IFN $\gamma$  et du TNF $\alpha$  peuvent être montrées en immunohistochimie.

Il faut noter ici que **aucune spécificité antigénique n'a été montrée dans la SEP**. De plus, certains antigènes étrangers non myéliniques (enveloppes virales, superantigènes bactériens,...) ayant une parenté structurale avec certains antigènes de la myéline, pourraient (ré)activer les LT spécifiques de ces derniers.

Les thérapeutiques à venir visent chacun des constituants de la cascade d'événements qui vien-

ment d'être décrits. Elles sont plus ou moins **spécifiques d'antigènes**.

Des anticorps bloquants pourraient intervenir à divers niveaux. Des anticorps anti-TNF $\alpha$  pourraient s'opposer à l'augmentation de la perméabilité de la BHE, alors que des anticorps dirigés contre les molécules d'adhésion diminueraient, eux, le passage des LT activés vers le SNC. Des isotypes particuliers de TCR ont été impliqués, et de manière restreinte, dans la reconnaissance de l'antigène par les LT. Ainsi, des anticorps anti-TCR bloqueraient de manière plus ou moins spécifique la reconnaissance par les LT de l'antigène présenté par les CPA. Les thérapeutiques anti-CD4 interdisent quant à elles, et de manière non spécifique, toute reconnaissance d'antigène par les LT dans le SNC.

D'autres thérapeutiques visent à augmenter l'activité lymphocytaire suppressive. Cela pourrait être le cas pour le copolymère 1, la vaccination par des LT irradiés, ou l'ingestion de myéline orale.

L'augmentation des fonctions suppressives pourrait aussi être favorisée par la manipulation de diverses cytokines. L'IFN $\beta$ , déjà à l'étude, diminue notamment la sécrétion d'IFN $\gamma$ . La pentoxifylline ayant une activité anti-TNF $\alpha$ , pourrait diminuer la perméabilité de la BHE et protéger les cellules myélinisantes de l'action toxique de cette cytokine. Quant à l'utilisation de l'IL4 et de l'IL10, elle se heurte encore à des difficultés techniques.

D'une manière générale, ces perspectives, si elles sont prometteuses, se heurtent à deux obstacles : non spécifiques d'antigène, elles diminuent alors la surveillance immune dans le SNC; spécifiques d'antigène, elles risquent d'avoir une efficacité limitée.

*Dr Ayman TOURBAH  
Service de Neuroradiologie, CNO des XV-XX, Paris,  
Fédération de Neurologie,  
Hôpital de la Salpêtrière, Paris,  
INSERM, U134, Hôpital de la Salpêtrière, Paris.*