



ES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DE RÉPARATION DE LA GAINE DE MYÉLINE DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

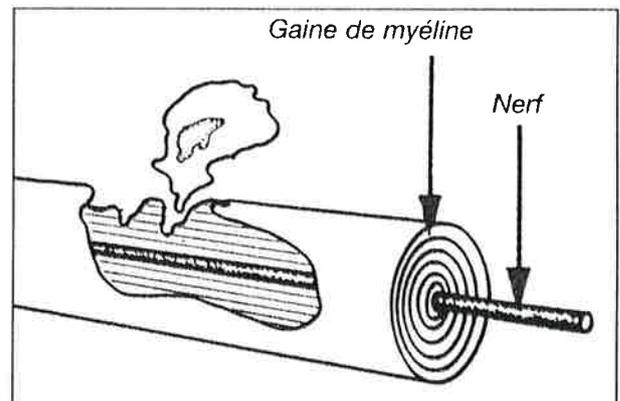
De nouvelles perspectives thérapeutiques, encore expérimentales, se développent depuis quelques années dans la sclérose en plaques. Elles ont pour but, non pas de traiter la cause de la maladie mais d'essayer d'en réparer ou en tout cas d'en limiter les conséquences, c'est à dire de lutter contre la démyélinisation (la destruction de la gaine de myéline) et la souffrance de l'axone (le prolongement du neurone) qui peut faire suite à une démyélinisation prolongée. L'importance de cette nouvelle approche conceptuelle et thérapeutique a été soulignée lors de la dernière réunion de l'ARSEP*.

Ces différentes approches de réparation se répartissent selon 3 axes différents, mais complémentaires :

LA GREFFE DE CELLULES MYÉLINISANTES

Les cellules myélinisantes sont les oligodendrocytes dans le système nerveux central et les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique. On sait depuis plusieurs années qu'il est possible de transplanter (c'est à dire de greffer) ces cellules dans le cerveau d'un animal receveur. Ces cellules transplantées peuvent survivre dans le système nerveux central de l'hôte : elles peuvent aussi migrer à l'intérieur du cerveau et myéliniser.

Ces expériences de transplantation sont réalisées sur des rongeurs mais aussi, plus récemment, sur des primates. Les animaux receveurs sont soit des animaux normaux, soit des animaux présentant une démyélinisation inflammatoire (encéphalite allergique expérimentale) ou une lésion chimique de démyélinisation (démyélinisation à la lyso-lécithine).



Les questions qui se posent actuellement dans ce type d'approche sont les suivantes :

- Quel est le type cellulaire qui est le meilleur candidat à la réparation (cellule du système nerveux central, cellule du système nerveux périphérique, cellule adulte ou cellule immature, dire cellule précurseur) ?
- Est-il possible de favoriser la multiplication, la différenciation, la maturation et la myélinisation de ces cellules en les traitant, soit avant la greffe soit après la greffe par des facteurs de croissance ?

L'intérêt considérable de cette stratégie de recherche est de permettre l'étude du comportement des cellules myélinisantes transplantées et l'influence des facteurs de croissance sur leurs capacités de myélinisation.

Néanmoins, cette approche se heurte à la nature même de la maladie : la sclérose en plaques est en effet responsable de lésions disséminées dans le système central. C'est surtout une maladie à l'évolutivité persistante. Ces caractéristiques de multifocalité et d'évolutivité sont un des obstacles majeurs dans cette stratégie thérapeutique de réparation myélinique par transplantation de cellules

myélinisantes. Il n'y a pas actuellement de stratégie thérapeutique en cours chez l'homme par greffe de cellules myélinisantes.

LES FACTEURS DE CROISSANCE

Ce type d'approche, encore tout à fait expérimental, vise à favoriser la remyélinisation spontanée des lésions du système nerveux central :

Il a en effet été démontré depuis plusieurs années, par des études anatomo-pathologiques, qu'il existait des possibilités de réparation spontanée des lésions de démyélinisation. Cette remyélinisation spontanée ou endogène, a pu être montrée par la mise en évidence, dans des lésions de sclérose en plaques, de gaines de myéline anormalement fines, témoignant d'une remyélinisation en cours.

On commence à connaître les cellules qui sont responsables de cette remyélinisation spontanée. Ce sont d'une part, les oligodendrocytes matures, qui ont survécu en partie au processus pathologique ; ce sont aussi des cellules immatures, encore appelées cellules précurseurs, et qui pourraient être recrutées vers le site de la lésion de démyélinisation ; en outre, dans les lésions de la moelle épinière, les cellules de Schwann peuvent participer à la répartition d'une partie des lésions de démyélinisation, par coopération entre le système nerveux central et le système nerveux périphérique.

Cette notion d'une épargne relative de la cellule myélinisante au cours de la sclérose en plaques et de la possibilité d'une remyélinisation spontanée ouvre bien entendu un très vaste champ de recherche thérapeutique. En effet, il est tentant de se dire que l'on pourrait favoriser la multiplication et la différenciation de ces différents types cellulaires pour augmenter les possibilités de remyélinisation spontanée.

Différents facteurs de croissance sont à l'étude. Certains agissent en stimulant la division des cellules, d'autres en évitant leur apoptose (c'est à dire leur disparition), d'autres enfin en favorisant leur différenciation. Ces facteurs pourraient agir en synergie. De nombreux groupes étudient la faisabilité de cette approche, avec notamment tout un champ de recherche sur les différents modes d'administration de ces facteurs.

LA PROTECTION DU NEURONE

Depuis peu, l'existence d'une souffrance de l'axone a été mise en évidence dans la sclérose en plaques. Cette notion était connue depuis de très nombreuses années, mais des travaux récents ont montré que la souffrance de l'axone était peut-être plus précoce et plus importante qu'on ne le pensait classiquement.

Le mécanisme qui conduit à cette atteinte de l'axone est mal élucidé. Il pourrait s'agir d'une souffrance liée à une démyélinisation chronique, ou à la libération de molécules de l'inflammation (cytokines) qui pourrait aller directement léser leur neurone. Cette souffrance axonale peut jouer un rôle important dans l'installation du déficit neurologique ; elle peut également jouer un rôle délétère en empêchant la remyélinisation car un certain nombre de travaux

suggèrent que la myélinisation normale et peut être aussi remyélinisation serait dépendante, au moins en partie, des facteurs liés aux neurones.

Des stratégies expérimentales se développent donc actuellement pour essayer de comprendre quelles sont les interactions entre les neurones et les cellules myélinisantes au cours de la myélinisation et de la remyélinisation. Ceci permet d'envisager des approches thérapeutiques nouvelles (mais qui sont encore du domaine expérimental), visant à protéger le neurone par l'utilisation d'agent dit neurotrophiques.

Au total plusieurs approches favorisant la remyélinisation se développent dans différents groupes de recherches français, européens et internationaux. Ces différents types d'approche réparatrices ne sont pas exclusives les unes les autres. On peut en effet tout à fait envisager des approches combinées de stimulation de la remyélinisation d'une part, et de protection du neurone d'autre part.

Il est clair que ces approches thérapeutiques ne peuvent se concevoir sans un traitement associé de la cause de la maladie, et doivent être envisagées comme des stratégies complémentaires de traitement.

Pr Catherine LUBETZKI
Hôpital de la Salpêtrière



* ARSEP : Association de Recherches pour la Sclérose en Plaques