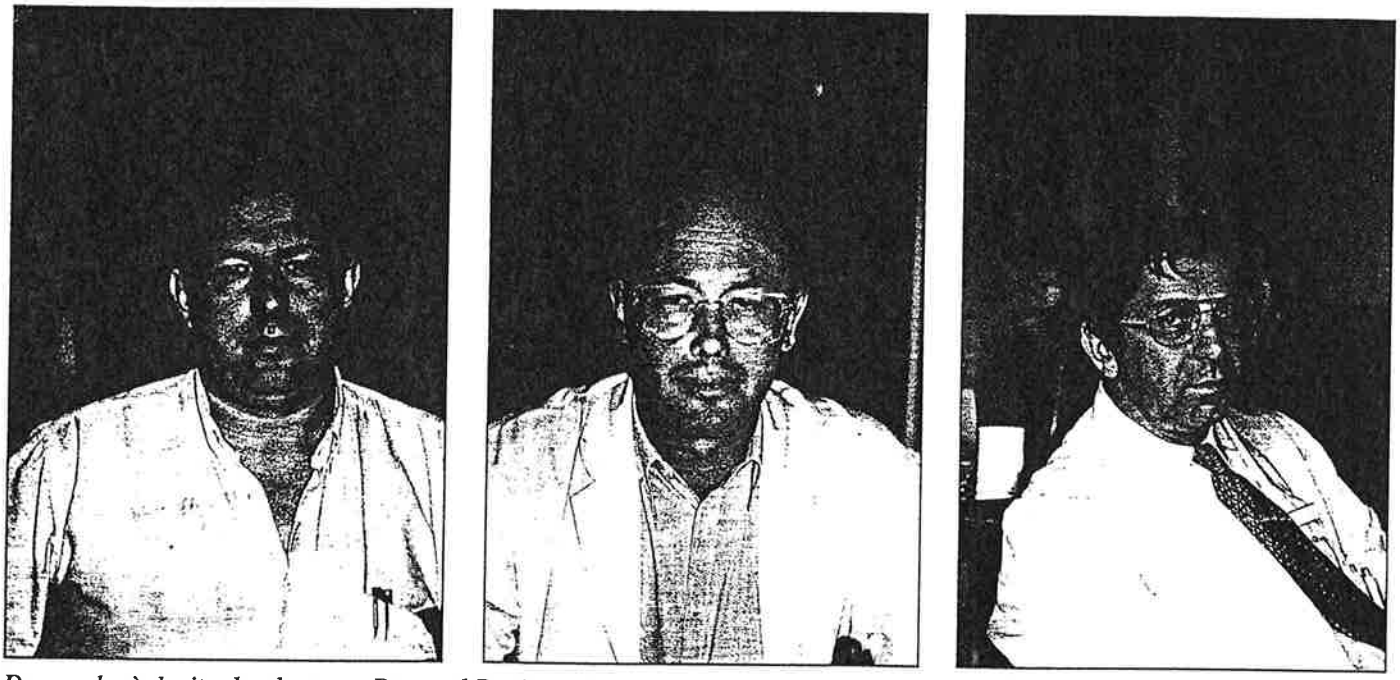
N° 1170



De gauche à droite: les docteurs Bernard Rogister, Bernard Sadzot et Christian Sindic. (Photo Sema Press).

La nébuleuse de la sclérose en plaques

Chez les patients atteints de sclérose en plaques, la myéline, substance indispensable à la bonne vitesse de conduction de l'influx nerveux, est attaquée par endroits dans le système nerveux central (SNC): elle disparaît partiellement ou totalement de certaines zones cérébrales ou médullaires, tandis que s'y forme, en réponse à la lésion, une cicatrice fibreuse sous l'action des astrocytes, cellules de soutien du tissu nerveux remplissant entre autres un rôle régulateur de l'environnement cérébral. Naissent ainsi dans la substance blanche (2) des «plaques» dont la localisation varie d'un sujet à l'autre, sans que l'on sache pourquoi.

La dissémination des lésions explique le polymorphisme des symptômes présentés par les malades. Si le système moteur est atteint, une paralysie, une augmentation des réflexes ou de la spasticité sont notamment possibles. Si c'est le système sensitif qui est lésé, le patient peut présenter des zones d'endormissement ou éprouver des sensations anormales, éventuellement de caractère douloureux. Une altération de la sensibilité profonde risque d'entraîner corrélativement des troubles de la marche et de la coordination des mouvements. Il en va de même quand est touché le cervelet, partie de l'encéphale gérant l'équilibration, l'ensemble des mouvements automatiques et le tonus de posture. Une névrite optique - le nerf optique est considéré comme une «excrois-

La sclérose en plaques (SEP) touche 10.000 à 12.000 personnes en Belgique. Souvent considérée comme une maladie immunitaire avant d'être une maladie neurologique, elle est due à une destruction progressive de la gaine de myéline qui entoure les axones (1) des neurones du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Cette démyélinisation a pour conséquence de ralentir, parfois même d'interrompre, l'influx nerveux. Le point sur la recherche avec trois spécialistes: les docteurs Bernard Rogister, Bernard Sadzot et Christian Sindic.

(1) Axone: prolongement unique du neurone, où circule l'influx nerveux; c'est en quelque sorte le câble de sortie de la cellule nerveuse.

(2) Région d'aspect blanchâtre du système nerveux central, qui occupe la périphérie de la moelle épinière et du tronc cérébral, ainsi que le centre du cervelet et du cerveau. Elle contient essentiellement des axones qui assurent la conduction de l'influx nerveux. Son aspect blanchâtre est dû à la présence de gaines de myéline autour des axones.

sance» du système nerveux central - ou une diplopie (vision double) résultant d'une démyélinisation des faisceaux issus des noyaux oculomoteurs cérébraux constituent également des manifestations fréquentes de la maladie, au même titre que des pertes d'équilibre et des vertiges (lésion du système vestibulaire central), des troubles urinaires (incontinence ou rétention découlant d'un atteinte, au niveau médullaire, des centres qui régulent le fonctionnement de la vessie).

L'éventail n'est malheureusement pas clos, et l'on pourrait encore citer, par exemple, des troubles du sphincter anal ou la névralgie du trijumeau, qui se traduit par des douleurs suraiguës au niveau facial. En outre, toutes les combinaisons sont possibles, de sorte que la sclérose en plaques adopte, chez chaque individu, une forme que l'on pourrait qualifier de personnalisée. Et parfois même occulte sur le plan symptomatologique. *«Quatre-vingts pour cent des plaques actives ne donnent lieu à aucun symptôme clinique»*, précise le professeur Christian Sindic, chef de clinique au service de neurologie des cliniques universitaires Saint-Luc, à Woluwé-Saint-Lambert (Bruxelles).

La sclérose en plaques est considérée comme une pathologie du jeune adulte, car deux tiers des patients présentent leurs premiers symptômes entre 20 et 40 ans - pour la majorité d'entre eux, entre 25 et 35 ans. Avant 10 ans et au-delà de 60 ans, l'apparition de premières manifestations cliniques est exceptionnelle.

En soi, la sclérose en plaques n'affecte le pronostic vital que dans moins de 0,5% des cas. Nonobstant, elle rend plus sensible à certaines infections, notamment respiratoires et urinaires. Le plus souvent, elle procède par «poussées», périodes au cours desquelles se manifestent des signes d'atteinte neurologique nouveaux. *«On parle de poussée, lorsque ceux-ci subsistent au moins 24 heures»*, précise le docteur Bernard Sadzot, neurologue, chef de clinique associé au Centre hospitalier universitaire de Liège (Chu). Bref, c'est à un jeu de flux et de reflux que l'on assiste alors. La vague et le ressac, la poussée et la rémission. Mais selon les cas, et selon son stade d'évolution, la sclérose en plaques peut suggérer une mer relativement calme ou, au contraire, déferlante. Vingt à trente pour cent des patients souffrent d'une forme bénigne de la maladie.

L'épidémie des Féroé

Ils ne connaîtront dans leur existence que quelques poussées, dont ils ne garderont pratiquement pas de séquelles. Chez d'autres personnes (30% environ), les poussées sont un peu plus nombreuses et de plus forte intensité. Ces malades conservent néanmoins une bonne autonomie et une vie sociale satisfaisante, même si, à terme, de légers handicaps sont à redouter - fatigue fréquente, claudication ou autres. Malheureusement, pour un tiers des patients, la sclérose en plaques va adopter un visage beaucoup plus contraignant. Chez eux, les poussées sont importantes et laissent des séquelles. Au bout d'un certain temps, ils entrent dans la chronicité, la maladie progressant alors en continu. Cette forme de la sclérose en plaques débouche sur des handicaps majeurs, fait même des grabataires.

Pour un faible pourcentage des malades (10 à 15%), il n'est cependant pas question de poussées. Dès l'apparition des premiers signes cliniques, la sclérose en plaques accomplit son travail de sape en continu. D'où, en l'occurrence, son appellation de chronique évolutive. Pourquoi ce cheminement marginal? *«Peut-être parce que les premières poussées sont passées inaperçues, en l'absence de symptômes subjectifs»*, avance le professeur Christian Sindic. Par rapport au schéma classique, la distinction serait alors de nature formelle. Une autre hypothèse suggère qu'il y a sclérose en plaques et sclérose en plaques, deux maladies voisines mais non identiques en tout point, l'une évoluant par poussées, l'autre pas.

Dans le premier cas, le patient peut recouvrer tout ou partie de ses capacités perdues. A une poussée succède en effet une période de rémission durant laquelle la gaine de myéline tend à se régénérer. Ce qui explique l'atténuation, voire la disparition, des symptômes cliniques ressentis par le malade. La reconstruction de la myéline est toujours imparfaite, cependant, notamment en raison de la formation de la cicatrice fibreuse générée par les astrocytes. Par ailleurs, si les crises se succèdent ou que leur intensité est telle que la gaine de myéline est totalement détruite, et par là même les oligodendrocytes chargés de la synthétiser, la régénération myélinique devient une vue de l'esprit - formes sévères de la maladie.

La sclérose en plaques est une affection à prépondérance féminine, les femmes étant une fois et demie à deux fois plus exposées que les hommes. Pourquoi? Sans doute, en raison du contexte hormonal. Un indice important semble d'ailleurs apporter du crédit à cette thèse: les risques qu'encourt une femme enceinte d'être en proie à une poussée durant sa grossesse sont faibles, alors que, en revanche, ils sont multipliés dans les six mois suivant l'accouchement. *«On peut soupçonner une influence du système hormonal sur le système immunitaire»*, indique le docteur Bernard Sadzot.

La sclérose en plaques revêt apparemment une composante raciale. D'une part, la maladie se manifeste rarement au sein de la race noire et exceptionnellement au sein de la race jaune. D'autre part, les études épidémiologiques montrent qu'elle sévit essentiellement dans les régions tempérées, entre 45° et 60° de latitude nord, soit aux Etats-Unis et en Europe, et ce avec un gradient nord-sud: elle est plus fréquente dans le Nord européen que dans le bassin méditerranéen, par exemple.

Deux explications ont été avancées pour expliquer ces phénomènes. Primo, l'existence de gènes de susceptibilité ou, au contraire, de résistance. *«On n'a jamais décelé de sclérose en plaques chez les Bantous ou chez les Esquimaux*, souligne le docteur Christian Sindic. *Sans doute, possèdent-ils des gènes de résistance, alors que la race blanche, caucasienne, serait affectée de gènes de susceptibilité à la maladie.»* Autre hypothèse, probablement complémentaire: l'existence d'un agent infectieux spécifique des régions tempérées. Des études portant sur des sujets migrants semblent d'ailleurs montrer que le risque théorique de développer la sclérose en plaques se moule sur le profil statistique de la région où l'on a passé les quinze premières années de sa vie. En d'autres termes, un Belge ayant vécu son enfance en Afrique, avant de regagner l'Europe, aura moins de chances de souffrir un jour de sclérose en plaques qu'un autre Belge élevé au pays, émigrant ou non ensuite en Afrique. Et un raisonnement analogue vaudrait en princi-

pe pour un Africain qui aurait suivi un parcours identique. *«Il faut toutefois relativiser les choses,* insiste Christian Sindic. *Nous manquons de données épidémiologiques sur certaines populations.»* Il est donc probable que la vérité se situe au carrefour de ces deux hypothèses, à la croisée d'une susceptibilité génétique particulière à la maladie et d'un agent infectieux présent dans certains environnements déterminés.

Un épisode singulier, que les épidémiologistes qualifient d'«épidémie des Féroé», conforte l'idée selon laquelle un facteur environnemental serait impliqué dans l'apparition de l'affection. Avant 1940, aucun cas de sclérose en plaques n'avait jamais été recensé dans les îles Féroé, cet archipel danois situé à 350 kilomètres au Nord de l'Ecosse. Or, à l'aube des années 50, quelques insulaires furent frappés par la maladie. Fallait-il parler d'un phénomène de contagion pour autant? Apparemment non. Les Féroé ayant accueilli sur leur sol des troupes britanniques durant la guerre, il paraît vraisemblable que celles-ci aient importé un facteur de risque exogène qui, au contact d'individus génétiquement prédisposés, a fait émerger la sclérose en plaques dans l'archipel.

Pour l'heure, la sclérose en plaques demeure mal connue. De cette zone d'ombre, s'extrayent pourtant quelques certitudes. D'une part, la maladie est plurifactorielle, son éclosion nécessitant vraisemblablement la conjonction de facteurs de deux ordres: exogènes, c'est-à-dire rencontrés dans l'environnement, et endogènes - plus précisément génétiques. Autre élément établi: bien que son action délétère se concentre sur le seul système nerveux central, la sclérose en plaques est une affection du système immunitaire. «*Toutefois,* écrivent F. Van de Wyngaert, B. Guillaume et C. Sindic (3), *les causes exactes de la défaillance immunitaire à l'origine de l'atteinte neurologique restent mystérieuses et les mécanismes conduisant à la destruction de l'organecible, à savoir la gaine de myéline du système nerveux central (SNC), ne sont que partiellement élucidés.»*

Autrement dit, la cause première de la maladie est coiffée d'un point d'interrogation, dans les méandres duquel s'affrontent traditionnellement deux approches: la théorie auto-immune (l'organisme produit des lymphocytes et/ou des anticorps dirigés contre ses propres constituants) et la théorie infectieuse. Les départager s'avère actuellement impossible. Peut-être conviendra-t-il d'ailleurs de les réconcilier, car nombre de neurologues et d'immunologistes pensent que la sclérose en plaques serait une maladie auto-immune postinfectieuse. Tout viendrait alors d'une «erreur d'appréciation» du système immunitaire qui, après s'être mobilisé contre un agent infectieux, s'attaquerait erronément à la myéline. Pourquoi? Parce qu'il ne parviendrait pas à différencier un des constituants de l'agent pathogène ayant suscité la production initiale d'anticorps et un constituant, structurellement proche, de la myéline.

Entre éthique et controverse

Mais, à défaut d'éléments irréfutables, nous sommes toujours au royaume des hypothèses. *«Dans l'état actuel des connaissances, nous ne pouvons pas encore affirmer que nous sommes en face d'une maladie auto-immune, puisque nous n'avons jamais pu mettre le doigt sur un ou plusieurs auto-antigènes spécifiques de la sclérose en plaques»*, souligne le docteur Christian Sindic. De même, comme l'indique Bernard Sadzot, on a cherché de façon exhaustive quel virus pourrait bien déclencher l'affection, dans l'éventualité d'un processus infectieux. En vain. Du moins sans que l'on puisse dégager une quelconque certitude.

En réalité, tous les agents infectieux ont été incriminés à un moment ou à un autre. Le virus rougeoleux fut longtemps dans la ligne de mire des chercheurs, mais cette piste s'est enfoncée dans un cul-de-sac. Chez les malades atteints de sclérose en plaques, le taux des anticorps anti-rougeole présents dans le sang et dans le liquide céphalorachidien (LCR) est généralement plus élevé que chez les sujets en bonne santé. Généralement, mais pas toujours! Dans 70% des cas environ. D'autre part, ces anticorps spécifiques ne constituent qu'une faible fraction de l'ensemble des immunoglobulines oligoclonales (4) du liquide céphalorachidien des patients souffrant de sclérose en plaques.

A vrai dire, ceux-ci possèdent dans des proportions anormalement élevées des

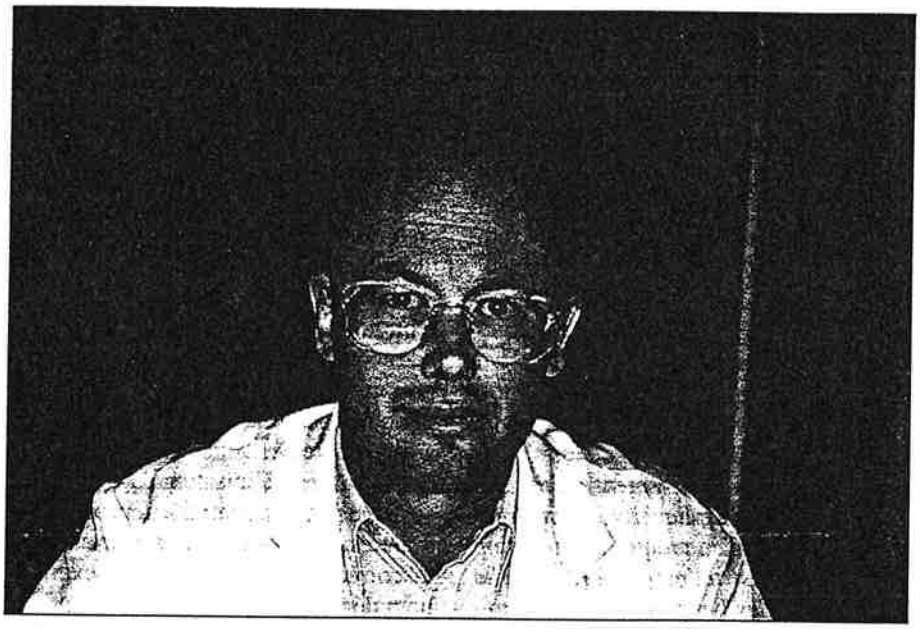
Christian Sindic: «Il faut relativiser les choses car nous manquons de données épidémiologiques sur certaines populations.»

(3) La sclérose en plaques, dans Louvain Med., n° 115, 1996.

(4) Il s'agit d'IgG (voir 6 et 7) qui migrent en électrophorèse sous la forme de «bandes» restreintes provenant de quelques (oligo, *en grec) clones de lymphocytes B.*

anticorps contre de nombreux virus. «*Par exemple, 50 à 60% d'entre eux fabriquent des anticorps contre la rubéole et 40%, des anticorps contre la varicelle,* précise Christian Sindic. *Il s'agit d'un signe d'hyperactivité du système immunitaire, qui ne permet cependant pas d'établir une relation de cause à effet.*» Dans ces conditions, et bien que rien ne soit encore prouvé, beaucoup pensent qu'il n'existe pas un agent infectieux unique propre à la sclérose en plaques, mais que cette dernière pourrait trouver sa source dans des infections variées auxquelles le système immunitaire aurait eu à répondre préalablement.

C'est dans ce contexte de doutes et d'hypothèses qu'il faut replacer l'annonce faite le 13 mars 1997, par la clinique pour la sclérose en plaques d'Overpelt, en province de Limbourg, d'une découverte décisive quant à la responsabilité du virus herpès-6 dans la maladie. Une annonce à laquelle la Ligue belge de la sclérose en plaques (5) tint à réagir vigoureusement. Notamment en ces termes: «*L'éthique médicale n'a pas été respectée. L'équipe d'Overpelt n'a pas jugé nécessaire de soumettre et de faire reconnaître par des chercheurs scientifiques indépendants les résultats obtenus sur un petit groupe de patients. Cette règle est pratiquée sans exception par le monde scientifique national et international. La Ligue nationale belge de la sclérose en plaques regrette vivement ces affirmations prématurées, celles-ci pouvant donner de faux espoirs à un groupe de personnes potentiellement très vulnérables: les malades atteints de sclérose en plaques et leur famille. Ces données sont susceptibles d'inquiéter sans raison des centaines de parents dont l'enfant présente une infection banale due au virus herpès-6.*»



Bernard Sadzot: «Depuis de nombreuses années, on sait reproduire chez le rat et le cobaye de laboratoire une maladie assez similaire à la sclérose en plaques.»

La mise en cause de ce virus n'est pas nouvelle. La preuve en est que Elisabeth Merelli et Patricia Sola, à Modène, en Italie, ont déjà publié sur le sujet en 1993. Et que des études américaines sur des personnes décédées ont montré que certaines cellules inflammatoires situées autour des plaques de démyélinisation contenaient le génome du virus herpès-6. «*Mais il y en a d'autres qui renferment celui de l'herpès simplex ou de la varicelle, par exemple,* insiste le docteur Christian Sindic. *De toute façon, une fois encore, le virus n'est pas présent chez tous les patients. Par ailleurs, il est probable que nous abritions tous des virus latents dans quelques-unes de nos cellules cérébrales; cela fait partie de la flore normale du cerveau. Rien n'est donc prouvé.*»

L'ennemi reste masqué

Qu'une composante génétique influe sur la susceptibilité à développer la sclérose en plaques est plus que probable. D'abord, la fréquence de la maladie varie selon les ethnies. Ensuite, d'après une étude réalisée en 1986 par le chercheur canadien Ebers, 26% des jumeaux homozygotes (jumeaux vrais) sont affectés simultanément par la sclérose en plaques, contre 2,3% des jumeaux dizygotes et 1,9% des membres d'une même fratrie.

Ce n'est pas tout. En découvrant le système *HLA* (*Human Leucocyte Antigens*), appelé aussi complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), le professeur français Jean Dausset, prix Nobel de médecine en 1980, a permis la définition d'une véritable carte génétique propre à chaque individu. Les gènes d'histocompatibilité sont regroupés sur des sites bien particuliers de la sixième paire de chromosomes; ils codent pour des antigènes, dont une des caractéristiques principales est de participer à la spécification de chaque être humain sur le plan immunologique. On distingue les gènes de classe I (HLA-A, B et C), qui commandent la synthèse des antigènes d'histocompatibilité présents sur toutes les cellules nucléées de l'organisme, et les gènes de classe II (HLA-DR, DQ et DP), auxquels correspondent des antigènes présents uniquement sur certaines cellules du système immunitaire - lymphocytes B, monocytes et macrophages. Vu le jeu des combinaisons, la probabilité que deux sujets non apparentés possèdent des groupes HLA rigoureusement identiques est infime.

Quel rapport avec la sclérose en plaques? On sait que l'appartenance à certains groupes HLA témoigne d'une sensibilité génétique particulière à telle ou telle affection. Or, dans les populations blanches européennes et nord-américaines, il semble qu'il puisse exister une association significative entre la présence de l'antigène HLA-DR2 et le risque de développer la sclérose en plaques. Toutefois, ce lien n'est ni constant ni spécifique. Il en va de même de l'antigène HLA-DR4, suspecté au sein des populations arabes.

Depuis plus de trente ans, différents arguments ont dessiné le profil de la sclérose

---

(5) Zoning artisanal, rue des Linottes, 6 à 5100 Naninne. Téléphone: 081/40.15.55. Télécopie: 081/40.06.02.

en plaques: une maladie du système immunitaire, qui devient secondairement une affection neurologique. Le premier, et le plus décisif, tient à la présence anormale d'immunoglobulines (6), plus particulièrement d'IgG (7), dans le liquide céphalorachidien de 95% des patients, ce qui témoigne d'anomalies immunitaires ayant touché leur système nerveux central. «*Malheureusement,* commente le docteur Christian Sindic, *nous ignorons toujours contre quel agent les anticorps IgG sont dirigés. Le fait qu'un petit nombre d'entre eux le soient contre le virus de la rougeole, de la rubéole ou des oreillons, par exemple, n'est probablement qu'un épiphénomène qui s'expliquerait comme suit: dans la sclérose en plaques, la réaction immunitaire est tellement forte qu'elle réactiverait des lymphocytes de mémoire relatifs à des maladies plus anciennes.*»

Reste que 5% des malades souffrant de sclérose en plaques échappent à la règle, qu'une production anormale d'immunoglobulines n'a pu être décelée chez eux. Selon le neurologue des Cliniques universitaires Saint-Luc, la tendance actuelle serait de considérer que ces personnes ont été victimes de formes plus avortées de la maladie.

On le constate, en matière de sclérose en plaques, la certitude absolue est un vain mot. Du moins dans l'état actuel des connaissances. Pour l'heure, le diagnostic de la maladie reste clinique. Pourquoi? Parce que, au-delà des symptômes de l'affection et de signes objectifs relevés à l'examen neurologique, il n'existe aucune anomalie biologique ou neurophysiologique, aucune lésion détectable en imagerie médicale, qui lui soit spécifique. Ainsi, la démyélinisation des axones du système nerveux central se rencontre dans d'autres pathologies. Il faut donc miser sur la convergence de différents examens pour dégager une quasi-certitude. A l'approche clinique et à l'analyse du liquide céphalorachidien, viennent se greffer la résonance magnétique nucléaire (RMN), qui permet de visualiser les plaques de démyélinisation, et l'enregistrement des potentiels évoqués (8), qui rend compte d'une vitesse éventuellement ralentie dans la conduction de l'influx nerveux.

Réaction en chaîne

Les immunoglobulines, déjà évoquées, sont des anticorps sécrétés par les plasmocytes, eux-mêmes issus des lymphocytes B - une catégorie de globules blancs. Elles relèvent de ce qu'on appelle l'immunité humorale. Aujourd'hui, l'intérêt des chercheurs se porte principalement sur l'immunité dite cellulaire, où entrent en jeu les lymphocytes T. Ces derniers agissent tantôt par le biais de la sécrétion de différents peptides baptisés cytokines (cas des lymphocytes T CD4 auxiliaires, T «helper» et T4), tantôt en exerçant leurs propriétés cytotoxiques (9) afin de tuer les cellules infectées par un virus (lymphocytes T CD8).

On a longtemps cru que le système nerveux central, réfugié derrière la barrière hémato-encéphalique (BHE), échappait aux mécanismes de défense immunitaire. Or, dans la sclérose en plaques, on retrouve des lymphocytes et des monocytes sanguins (10) dans le parenchyme (tissu fonctionnel) cérébral. Il est acquis désormais que seuls des lymphocytes et des monocytes activés peuvent franchir le cap, s'immiscer là où on ne les attendait pas. De surcroît, ils pénètrent dans le système nerveux central indépendamment de la reconnaissance d'un antigène déterminé. Bref, ils effectuent une sorte de ronde. «*Le système nerveux central est donc sous haute surveillance immunitaire, puisque lors d'une activation de lymphocytes contre un antigène quel qu'il soit, une fraction de ces cellules activées migre dans le système nerveux central,* insiste Christian Sindic. Le trafic lymphocytaire y est donc quantitativement faible, mais qualitativement «*bien armé*».

Comme l'indique Bernard Sadzot, le problème surgit quand, dans le système nerveux central, les lymphocytes T activés reconnaissent certains constituants de la myéline (en particulier, croit-on, la protéine basique de la myéline) comme leur antigène spécifique et, partant, entament leur action délétère en libérant des cytokines, dont le *tumor necrosis factor alpha* (TNF alpha), qui a montré *in vitro* une action destructrice sur des cultures de myéline, ou encore l'interféron gamma, lequel va potentialiser le processus morbide en provoquant un recrutement plus intense des lymphocytes. Des monocytes qui se transforment en macrophages (11) participent aussi très certainement au phénomène, pas tant en englobant et détruisant par phagocytose des débris myéliniques, mais en libérant des facteurs myélinotoxiques variés, tels des radicaux libres, des cytokines, du monoxyde d'azote, etc.

«*On assiste à une réaction en chaîne,* insiste Christian Sindic. *En outre, on sait désormais qu'une plaque de sclérose en plaques commence toujours autour d'une veinule, là où la barrière hémato-encéphalique est la plus fragile. Des études récentes montrent que c'est l'état d'activation même des lymphocytes qui leur autorise l'expression de molécules d'adhérence (baptisées intégrines) leur permettant de se fixer sur les cellules endothéliales d'une veinule, avant d'en tra-*

---

(6) Protéine du sérum sanguin sécrétée par les plasmocytes, issus des lymphocytes de type B en réaction à l'introduction dans l'organisme d'une substance étrangère (antigène) - d'après le Larousse médical.

(7) IgG: une des cinq classes d'immunoglobulines. Les IgG sont produites lors d'un contact avec un antigène qui se prolonge ou lors d'un second contact de l'organisme avec un antigène. C'est la réponse mémoire, principe selon lequel fonctionnent l'immunité acquise et les vaccins - d'après le Larousse médical.

(8) Technique utilisée pour l'étude de l'activité électrique des voies nerveuses (audition, vision, sensibilité corporelle).

(9) Cytotoxique: toxique pour la cellule.

(10) Globule blanc de grande taille produit par la moelle osseuse et remplissant un rôle important dans les défenses immunitaires.

(11) Après avoir séjourné quelques jours dans le sang, les monocytes gagnent les tissus, où ils se transforment en macrophages. Ceux-ci sont doués du pouvoir d'englober et de détruire par phagocytose des corps étrangers.

verser la paroi. Autour du vaisseau va se développer une lésion inflammatoire - on parle de périvascularite - qui s'étendra à la fois de manière centrifuge et le long de la veinule pour former une plaque.»

Une fraction importante des lymphocytes activés qui franchissent la barrière hémato-encéphalique s'attaquerait à la protéine basique de la myéline. Il ne s'agirait pourtant pas de sa seule cible: d'autres constituants de la myéline seraient également reconnus comme des antigènes: la protéine protéolipidique ou la *myelin oligodendrocyte protein (MOG)*, par exemple. «*Au gré de l'avancement de la maladie, on a l'impression que le spectre de reconnaissance s'élargit, ce qui pourrait expliquer la multiplication des poussées chez certains patients*», précise encore le docteur Christian Sindic. De surcroît, le service de neurologie des cliniques universitaires Saint-Luc s'intéresse de près aux glycoprotéines, des protéines mineures sur le plan quantitatif - elles ne représentent que 0,05% de l'ensemble des constituants de la myéline -, mais dont il soupçonne qu'elles puissent néanmoins jouer un rôle majeur dans la réaction immunitaire propre à la sclérose en plaques. Ces recherches sont en cours, de même que des études sur les cytokines pro-inflammatoires - TNF alpha, interféron gamma, etc. - et anti-inflammatoires - interféron bêta et interleukine 10, notamment.

Traitements: une lente progression

La sclérose en plaques ne se rencontre pas chez l'animal. D'où écueil expérimental. Que faire, sinon s'en remettre à un modèle alternatif qui la mime? «*Depuis de nombreuses années, on sait reproduire chez le rat et le cobaye de laboratoire une maladie assez similaire à la sclérose en plaques, notamment en administrant à l'animal des broyats de cerveau ou de moelle épinière d'un congénère*, explique le docteur Bernard Sadzot. *Cette affection, appelée encéphalite auto-immune expérimentale, se manifeste par des foyers inflammatoires et de démyélinisation. Cette dernière est cependant moindre que dans la sclérose en plaques. Par ailleurs, une fois inoculée, la maladie ne procède pas par poussées.*»

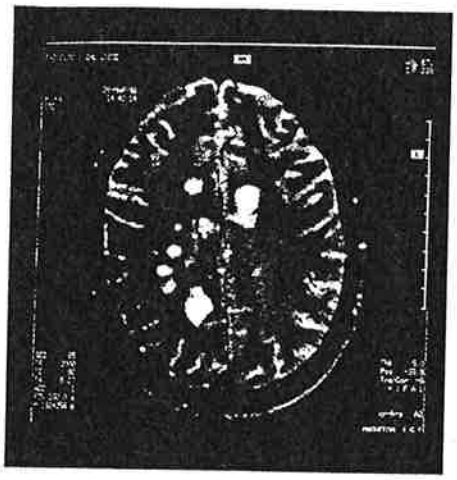
C'est donc de ce modèle - de ce succédané, diront certains - que doivent se contenter les chercheurs. Bien que comparaison ne soit pas raison, il est toutefois d'une utilité indéniable, en particulier pour tester *in vivo* les nouvelles molécules susceptibles d'être prescrites en clinique humaine. Par ailleurs, l'avancée des travaux sur le neuro-sida ont conduit à une meilleure compréhension des mécanismes qui régissent le système immunitaire. Tout profit pour la recherche sur la sclérose en plaques, dans la mesure où il existe des traits d'union entre les deux affections. Ainsi, dans l'une comme dans l'autre, des lymphocytes activés franchissent la barrière hémato-encéphalique.

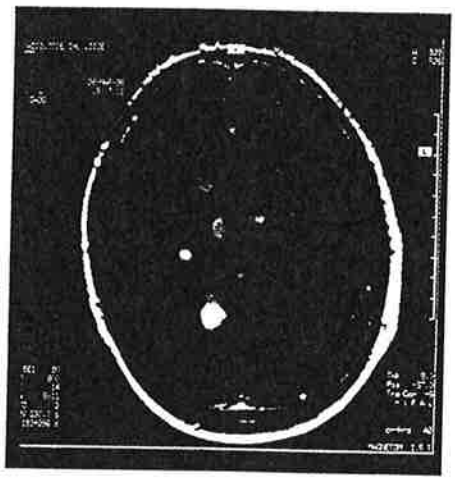
Au niveau clinique, la lutte contre la sclérose en plaques s'articule autour de deux axes: le traitement des poussées et le traitement de fond. Le premier repose sur l'administration massive de corticoïdes durant une période limitée. Bénéfice escompté: une diminution de la réaction inflammatoire et une accélération de la récupération. Le second vise à modifier l'activité du système immunitaire. Comment? Plusieurs voies sont explorées. Historiquement, celle des immunosuppresseurs non spécifiques fut la première. Elle a pour but une «mise au repos» de l'ensemble du système immunitaire. Le cyclophosphamide et l'azathioprine, les deux molécules les plus couramment employées à cette fin, n'ont cependant montré qu'une efficacité marginale. D'autres substances (notamment la mitoxantrone) font toujours l'objet d'études cliniques, avec des résultats encourageants. Déprimant le système immunitaire, les immunosuppresseurs accroissent les risques d'infections. En outre, leur toxicité n'est pas négligeable, que ce soit au niveau sanguin ou hépatique, par exemple.

Autre voie: les immunomodulateurs. «*De plus en plus*, indique Bernard Sadzot, *on s'efforce de n'agir que sur certains aspects du système immunitaire, de mettre au repos des sous-populations déterminées de lymphocytes T, tout en en stimulant d'autres. L'interféron bêta et le copolymer-1 (12) font partie de cette famille de médicaments. Ils diminuent la gravité et la fréquence des poussées de 30 à 50%. Si la progression du handicap est ralentie, elle n'est pas arrêtée pour autant. Cela dit, pour une raison que l'on ignore encore, le bénéfice de ces traitements se révèle plus sensible sur le plan radiologique (lésions observées par résonance magnétique nucléaire) que sur le plan clinique. En outre, leurs effets secon-*

Bernard Rogister: «Célébrera-t-on le culte de la sérotonine ou d'un autre neurotransmetteur? En cas de succès, le passage à l'expérimentation humaine devrait se réaliser rapidement.»

(12) Les différents types d'interférons sont des cytokines. Le copolymer-1 est un petit peptide.





A gauche: examen par résonance magnétique nucléaire (RMN) cérébrale chez un patient présentant des lésions de sclérose en plaques (taches blanches). A droite: examen par résonance magnétique nucléaire (RMN) cérébrale après injection d'un produit de contraste, le gadolinium; celui-ci se concentre au niveau des lésions inflammatoires actives (taches blanches), signes d'une poussée de la maladie.

daires sont relativement bénins (une réaction inflammatoire au point d'injection et, dans le cas de l'interféron bêta, un syndrome grippal qui s'estompe au fil du traitement).»

Selon une hypothèse qui recueille de nombreux suffrages, les lymphocytes T activés ayant franchi la barrière hémato-encéphalique reconnaîtraient la protéine basique de la myéline comme l'antigène immunodominant de cette dernière - en quelque sorte, «l'ennemi à abattre». D'où l'idée de réduire l'agresseur au silence, de détruire sélectivement ces populations de lymphocytes, soit par l'administration d'anticorps spécifiques, soit, comme s'y sont attelés les docteurs Jef Raus et Zhang Jinjwu, de la clinique pour la sclérose en plaques d'Overpelt, par vaccination. «*La méthode consiste à retirer certains lymphocytes T du sang, à les irradier, puis à les réinjecter au malade dans l'espoir qu'il développe une réaction immunitaire non seulement contre eux, mais également contre les lymphocytes responsables de la maladie*», précise le docteur Bernard Sadzot. Ces recherches n'en sont néanmoins qu'à leurs premiers pas. Elles demeurent même nimbées d'incertitude quant à leur hypothèse de départ, qui n'est pas pleinement démontrée.

A l'université de Liège, l'Institut de physiologie humaine et de physiopathologie dirigé par le professeur Gustave Moonen s'intéresse à une question d'un autre type: après une poussée de sclérose en plaques, est-il possible d'optimaliser la régénération de la myéline en stimulant par des moyens pharmacologiques les cellules chargées de la produire, c'est-à-dire les oligodendrocytes? «*Etant donné que ceux-ci doivent entourer les axones d'une gaine de myéline, nous avons pensé qu'il devait exister un dialogue neurono-oligodendroglial, une communication entre le neurone et l'oligodendrocyte,* explique le docteur Bernard Rogister, neurologue, chercheur au *Fonds national de la recherche scientifique (13). En quelque sorte, le premier dirait au second:* «Je n'ai plus de myéline, il faudrait que tu en fabriques».

Les chercheurs liégeois sont partis de la normalité pour étudier la pathologie. Aussi se sont-ils efforcés de déterminer si, au cours du développement embryonnaire et postnatal, période riche en production de myéline, les neurones ne communiquaient pas avec les oligodendrocytes en recourant au même moyen que pour communiquer entre eux: la libération de neurotransmetteurs. «*Cette hypothèse n'avait de sens que si nous démontrions que la membrane des oligodendrocytes est dotée de récepteurs à des neurotransmetteurs,* souligne Bernard Rogister. *Primo, nous avons pu confirmer la présence, déjà évoquée par d'autres équipes, de récepteurs au gaba et au glutamate. Secundo, nous avons également mis en évidence des récepteurs à la sérotonine, à la glycine et à certains neuropeptides.»*

En étudiant le développement de l'oligodendrocyte, les neurologues de l'université de Liège ont montré par ailleurs que ses récepteurs à la sérotonine sont particulièrement exprimés quand il devient mature, c'est-à-dire au moment où il va devoir fabriquer de la myéline. La sérotonine serait-elle le «dopant» de la production myélinique? Il paraît légitime d'en formuler l'hypothèse.

Pour l'heure, les chercheurs essaient de débusquer d'autres récepteurs éventuels, afin de disposer d'un «catalogue» exhaustif. L'étape suivante consistera à placer des oligodendrocytes de rat en culture et à tester l'impact, sur la fabrication de myéline, de neurotransmetteurs agonistes et antagonistes de leurs récepteurs. Cette production sera mesurée par des sondes moléculaires récemment mises au point à Liège.

Célébrera-t-on alors le culte de la sérotonine? Ou d'un autre neurotransmetteur? Peut-être. «*En cas de succès, le passage à l'expérimentation humaine devrait se réaliser rapidement,* dit Bernard Rogister. *D'une part, les oligodendrocytes de rat sont semblables aux oligodendrocytes humains. D'autre part, on trouve déjà sur le marché de nombreux médicaments (antidépresseurs, neuroleptiques, etc.) qui ont le pouvoir de modifier les concentrations de certains neurotransmetteurs.»*

Pour que l'édifice reconstruit ne s'écroule pas sans cesse, il restera néanmoins à stopper le processus morbide et, d'abord, à cerner son origine.

Philippe LAMBERT

(13) Bernard Rogister entame de nouveaux travaux à l'Institut Pasteur, à Paris. Ils portent sur les précurseurs des oligodendrocytes.