

Les métalloprotéases de la matrice (MMP)

# Une nouvelle approche pour le traitement de la SP

**Les métalloprotéases de la matrice (MMP) sont les précurseurs d'une réaction immunitaire excessive au niveau cérébral. Une équipe de chercheurs de Bâle et de Berne a entrepris de caractériser la fonction des différentes MMP, afin de rendre possible l'utilisation d'anti-inflammatoires spécifiques (les inhibiteurs des MMP), notamment pour le traitement de la sclérose en plaques.**

Texte: Andrea Gerfin

**L**es vaisseaux sanguins qui irriguent les structures hautement vulnérables de l'encéphale sont particulièrement étanches et ne laissent passer vers les tissus nerveux que des substances «triées sur le volet». Cette étanchéité sélective, appelée barrière hémato-encéphalique, est abolie dans certaines pathologies cérébrales afin de permettre la pénétration dans le tissu nerveux des lymphocytes qui vont combattre l'infection. Mais cette réaction immunitaire, bénéfique en elle-même, peut parfois être excessive et entraîner des lésions permanentes du tissu nerveux: c'est ce qui arrive dans les affections auto-immunes chroniques comme la sclérose en plaques, mais aussi dans certaines infections aiguës telles que la méningite bactérienne. Les métalloprotéases de la matrice (MMP) jouent un rôle déterminant dans ce dérèglement des mécanismes immunitaires.

## Qu'est-ce que les métalloprotéases de la matrice?

Les MMP (de l'anglais matrix metalloproteases) sont des enzymes, membres d'une grande famille de protéines impliquées dans tous les processus métaboliques impliquant une migration cellulaire et la modification des tissus. Les enzymes jouent aussi un rôle important dans les processus pathologiques, par exemple la croissance des tumeurs et la for-

mation de métastases, la sténose coronarienne ou encore l'arthrose et l'arthrite. Le neurologue David Leppert, médecin-chef de la Clinique Universitaire de Neurologie de Bâle, et l'infectiologue bernois Stephen Leib, ont récemment démontré que les MMP favorisent aussi les processus inflammatoires. Si l'on administre des médicaments inhibant les MMP à de jeunes rats atteints de méningite, les lésions cérébrales sont moins étendues, l'inflammation moins forte, et le taux de survie s'améliore.

Les métalloprotéases de la matrice semblent aussi impliquées dans la sclérose en plaques. Les chercheurs ont en effet démontré que les interférons  $\beta$ , qui peuvent espacer et atténuer les poussées de sclérose en plaques, inhibent la production de certaines MMP. Il semble donc que ces enzymes participent activement au processus inflammatoire dans la sclérose en plaques. On relève d'ailleurs constamment des taux augmentés de certaines MMP dans le liquide céphalo-rachidien et le tissu cérébral des patients atteints de cette maladie.

On peut donc en conclure que l'activité inflammatoire se poursuit «à bas bruit» au niveau du système nerveux central (encéphale et moelle épinière) dans la sclérose en plaques, même en dehors des phases de poussée aiguë. Les perspectives de recherche qu'ouvre cette découverte ont valu à David Leppert le prix 1999 pour la recherche sur la sclérose

en plaques, décerné par le laboratoire Hoechst Marion Roussel.

## Prédire et empêcher les poussées de sclérose en plaques?

Cette activité pathologique de fond nécessite donc un traitement chronique, pour lequel les inhibiteurs des MMP seraient des candidats extrêmement intéressants. Les corticoïdes et les interférons  $\beta$  utilisés actuellement pour le traitement de la sclérose en plaques agissent eux aussi, en grande partie, par suppression des métalloprotéases de la matrice, mais des modèles animaux et in vitro de la sclérose en plaques montrent que les inhibiteurs des MMP sont plus efficaces pour prévenir les effets nocifs de la migration cellulaire à travers la barrière hémato-encéphalique. Autre constatation intéressante: dans la sclérose en plaques, le taux de MMP est augmenté non seulement dans le LCR, mais aussi dans le sérum sanguin. Etant donné que ces taux présentent un pic avant l'apparition de nouveaux foyers inflammatoires (identifiables à l'IRM), des analyses de sang régulières pourraient signaler à temps une recrudescence de l'activité inflammatoire. L'utilisation précoce d'inhibiteurs des MMP permettrait alors de réprimer la poussée inflammatoire aiguë avant l'apparition de symptômes subcliniques (foyers de sclérose) ou cliniques manifestes. Les inhibiteurs des MMP constituent donc une famille de substances très prometteuses pour le traitement de la sclérose en plaques.

## Des effets secondaires potentiellement dangereux

Des essais cliniques sont déjà en cours pour tester l'utilisation de certains inhibiteurs des MMP dans le traitement de diverses maladies, par exemple la polyarthrite rhumatoïde et le cancer. Si l'utilisation des préparations existantes pour un traitement de courte durée, par exemple en cas d'infection, ne pose quasiment pas de problème, leur administration à long terme peut entraîner des effets secondaires. En effet, les in-

hibiteurs des MMP disponibles actuellement agissent sans discernement sur toutes les métalloprotéases, même celles qui ne sont pas impliquées dans des processus pathologiques et participent à des fonctions physiologiques importantes. Il en résulte des effets secondaires qui interdisent pour l'instant l'utilisation prolongée de ces médicaments dans la sclérose en plaques.

### **Des recherches spécifiques s'imposent**

Les études effectuées à ce jour ne permettent pas d'identifier, parmi les 21 MMP connues, celles qui sont impliquées dans les destructions de la sclérose en plaques. Il reste à définir le profil d'activité précis d'un inhibiteur des MMP susceptible d'aider au traitement de cette affection. Par ailleurs, on connaît très mal le réseau de transmetteurs qui régule la synthèse et l'activation des MMP. Or l'analyse complète des interactions entre tous les facteurs est indispensable pour pouvoir développer un test de dépistage de «l'activité sclérose» qui puisse

éventuellement être utilisé à des fins de pronostic. Deux projets de recherche vont tenter d'apporter une réponse à ces questions au cours des deux prochaines années. Le premier a pour objet de caractériser les MMP impliquées dans la sclérose en plaques, et les transmetteurs correspondants (cytokines comme l'interleukine, prostaglandines), à partir de biopsies de tissu cérébral prélevées sur des patients décédés, aussi bien dans le tissu normal que dans différents types de foyers inflammatoires («plaques»).

### **Un bénéfice pour les patients atteints de sclérose en plaques**

L'autre projet mesurera l'évolution de certaines MMP et de leurs régulateurs à partir de prises de sang. Cette étude portera sur des patients atteints de sclérose en plaques, traités ou non à l'interféron  $\beta$ , qui subiront une prise de sang au début de l'étude puis trois et six mois plus tard. Les chercheurs auront ainsi la possibilité de relever des taux mesurables de métalloprotéases non seulement

dans le système nerveux central mais aussi dans les lymphocytes, qui participent eux aussi à leur synthèse. L'étude s'intéressera également à l'influence possible de l'administration d'interférons  $\beta$ .

Dès que les profils d'activité des différents inhibiteurs des métalloprotéases disponibles seront connus, on pourra envisager d'utiliser les substances appropriées pour traiter les poussées et mettre en place un traitement préventif dans l'intervalle entre les poussées. Les nouveaux inhibiteurs des MMP, ceux qui auront le profil approprié, pourraient ensuite faire l'objet d'essais cliniques chez des patients atteints de sclérose en plaques. Le traitement par les inhibiteurs des métalloprotéases pourrait réduire la fréquence clinique des poussées, et limiter les lésions cérébrales irréversibles qui s'ensuivent (progression secondaire). Mais la recherche pharmacologique étant ce qu'elle est, il faudra probablement attendre quelques années pour que les premiers inhibiteurs de MMP soient autorisés pour le traitement de la sclérose en plaques. ●