

Intervention

du Professeur Catherine LUBETZKI,
Neurologue à l'Hôpital de La Pitié Salpêtrière à Paris (75),
Membre de la Fédération de Neurologie,
Présidente du Comité Médico-Scientifique de l'ARSEP

N° 1251

LES PROGRÈS DE LA NEURO-IMMUNOLOGIE

LA NEURO-IMMUNOLOGIE

C'est l'étude des modifications du système immunitaire au sein du système nerveux.

Chez les patients atteints de Sclérose En Plaques, il existe des perturbations du système immunitaire qui contribuent au processus pathologique.

Il est nécessaire de bien les comprendre, pour envisager de nouvelles pistes thérapeutiques d'immunothérapie.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Il est constitué par des cellules lymphocytaires et des anticorps.

Le rôle du système immunitaire est de permettre la destruction des antigènes étrangers. C'est grâce au système immunitaire que l'organisme peut lutter contre les infections, virales ou bactériennes, mais c'est aussi à cause du système immunitaire qu'existe le phénomène de rejet de greffes, lorsque les tissus du donneur et du receveur ne sont pas compatibles.

En revanche, il est tout à fait indispensable que le système immunitaire reconnaisse comme «tolérable» les antigènes de l'organisme (on les appelle les antigènes du soi). Ces antigènes du soi ne doivent donc pas être reconnus comme étrangers. C'est ce que l'on appelle la tolérance immunitaire. Cette tolérance s'étend aussi à d'autres antigènes et notamment :

- ◆ les antigènes du fœtus : cette tolérance est en effet indispensable au déroulement normal de la grossesse, qui représente la croissance d'un organisme étranger au sein de l'utérus de la mère
- ◆ les antigènes de l'alimentation absorbés par voie orale.

LA RUPTURE DE LA TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

Les données récentes démontrent qu'une rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis de certains antigènes du soi est à l'origine de certaines maladies auto-immunes :

◆ c'est le cas du diabète insulino-dépendant, dans lequel survient une rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis des cellules du pancréas (cellules qui synthétisent l'insuline) ;

◆ c'est le cas de la polyarthrite rhumatoïde, qui est une maladie rhumatologique fréquente et dans laquelle il existe une rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules de l'os et du cartilage, responsable de destructions ostéo-articulaires ;

◆ c'est enfin, très probablement, le cas de la Sclérose En Plaques.

Dans la Sclérose En Plaques, on envisage actuellement qu'il existe une rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis de certains antigènes de la myéline du système nerveux central.

C'est cette rupture de tolérance immunitaire vis-à-vis de certains constituants de la myéline qui est à l'origine de la destruction de la gaine de myéline. La destruction de la gaine de myéline va être à l'origine d'un trouble de la conduction de l'influx nerveux qui va entraîner l'apparition de symptômes neurologiques.

COMMENT SE DÉVELOPPE CETTE RÉACTION AUTO-IMMUNE ?

De façon simplifiée, on admet qu'un antigène de la myéline est reconnu « à tort » comme étranger par le système immunitaire. Pourquoi est-il reconnu à tort ? Ceci est probablement la conséquence d'un phénomène que l'on appelle mimétisme moléculaire ; c'est-à-dire qu'une partie de l'enveloppe du virus ressemble à cet antigène de la myéline ; du fait de cette ressemblance (de ce mimétisme), le système immunitaire va «se tromper» et reconnaître comme «étranger» la protéine de la myéline.

Cet antigène est reconnu par une cellule spécialisée, la cellule présentatrice d'antigènes qui va le «présenter» à sa surface, en liaison avec une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité. Cette présentation permet à l'antigène d'être reconnu par le récepteur (TCR) d'une cellule lym-

phocytaire, le lymphocyte T. Cette rencontre va transformer le lymphocyte T «naïf» en lymphocyte T «activé» ou «agressif».

Récemment, ce système s'est encore complexifié car on sait qu'il est nécessaire, pour que le lymphocyte T naïf se transforme en lymphocyte T agressif, qu'il existe à la surface du lymphocyte T et de la cellule présentatrice d'antigènes des molécules particulières que l'on appelle des molécules de co-stimulation. Ces données sont récentes et pourraient déboucher sur de nouvelles pistes thérapeutiques.

QUE DEVIENT LE LYMPHOCYTE T ACTIVÉ ?

Le lymphocyte T activé va pénétrer dans le système nerveux central en franchissant la barrière entre le sang et le cerveau (barrière hémato-encéphalique). Dans le système nerveux central il va proliférer avec un phénotype pro-inflammatoire. Ces lymphocytes T pro-inflammatoires (aussi appelés lymphocytes TH1) secrètent des molécules appelées cytokines. Ces cytokines sont probablement directement responsables, en association avec les anticorps, de la destruction de la gaine de la myéline.

COMMENT LIMITER CETTE RÉACTION AUTO-IMMUNE ?

Actuellement, les immunomodulateurs disponibles (Interféron Béta, Copaxone) et les immunosuppresseurs, limitent cette réaction auto-immune mais leur action est partielle et surtout elle n'est pas spécifique (c'est-à-dire qu'elle ne cible pas uniquement les lymphocytes agressifs vis-à-vis de la myéline).

Une nouvelle voie de recherche, très prometteuse, est l'immunothérapie spécifique. Pour obtenir une immunothérapie spécifique, on peut envisager deux possibilités : d'une part, bloquer les cellules T activées (cellules T agressives), d'autre part, induire une tolérance de ces cellules T vis-à-vis de l'antigène déclenchant.

Deux types de stratégies sont à l'étude pour bloquer les cellules T activées, la vaccination par des fragments de protéines (les peptides) du récepteur des cellules T. (TCR) et le blocage des molécules de co-stimulation.

Des expériences préliminaires de vaccinations dans des modèles expérimentaux étaient très encourageantes mais, malheureusement, les résultats des études réalisées chez l'homme se sont avérés décevants.

En ce qui concerne le blocage des molécules de co-stimulation, une étude de phase II débute avec une nouvelle molécule dont l'action est de bloquer l'un des facteurs du complexe de co-stimulation.

L'INDUCTION DE TOLÉRANCE

La tolérance immunitaire repose sur la suppression de la prolifération (de la division) des lymphocytes T actifs (c'est l'anergie), ou sur leur déviation d'un phénotype pro-inflammatoire vers un phénotype anti-inflammatoire (c'est la déviation immunitaire).

Pour obtenir une tolérance immunitaire, différentes stratégies de recherches sont à l'étude, avec des administrations d'antigènes, soit par voie orale, soit par voie nasale.

Outre ces stratégies d'immunothérapie proprement dites, une piste intéressante est représentée par le natalizumab (ANDEGREN) qui est un anticorps monoclonal qui bloque l'entrée du lymphocyte T activé dans le système nerveux central. Une étude de phase III, qui inclura 600 patients vient de débuter après les résultats encourageants des études préliminaires.

LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE PEUT-ELLE ÊTRE BÉNÉFIQUE ?

Des travaux de recherche extrêmement intéressants ont suggéré que certaines cytokines (les molécules sécrétées par les lymphocytes T) pouvaient avoir un effet protecteur sur le neurone et même aussi un effet activateur de la myélinisation. Il apparaît donc ainsi que, à côté d'une réponse immunitaire néfaste, qui conduit à la libération de cytokines délétères et à la destruction de la myéline, il existe à un moment donné de l'évolution de la maladie, des cytokines protectrices.

Ces mesures sont d'une importance cruciale pour tenter de mieux cibler le mode et la chronologie de l'intervention d'immunothérapie.

CONCLUSION

Le domaine de la neuro-immunologie est en pleine expansion.

Des stratégies d'immunothérapies ciblées sont en cours de développement, il s'agit d'une approche complexe, à l'interface entre les domaines de l'immunologie et de neurobiologie.

Cette immunothérapie pourrait permettre une intervention thérapeutique plus spécifique, plus ciblée dans le traitement de la Sclérose En Plaques.