

LA SCLEROSE EN PLAQUES ET LE MONDE DES CYTOKINES.

Comme tout le monde le sait, la SEP est une affection auto-immunitaire dans laquelle des lymphocytes T auto réactifs gagnent le système nerveux central et s'attaquent aux tissus nerveux eux-mêmes.

Ce que tout le monde sait beaucoup moins, c'est la manière dont cette attaque du tissu nerveux est effectuée par les globules blancs que sont les lymphocytes : comment les lymphocytes T gagnent le système nerveux, et surtout quelles substances chimiques les lymphocytes sont capables de libérer au contact de ces tissus.

Or, la recherche médicale a précisément fait beaucoup de progrès en ce qui concerne le fonctionnement de ces cellules, et c'est pourquoi il nous paraît intéressant de tenter de résumer ici l'état actuel de la science en cette matière afin de mieux faire comprendre la nature et la portée de ces progrès qui seront vraisemblablement demain à la base de traitements nouveaux de la SEP .

La grande révolution des 15 dernières années en ce qui concerne les lymphocytes, c'est la découverte des CYTOKINES qui sont des petites protéines libérées par ces cellules au moment de leur stimulation. Les lymphocytes sont effectivement capables de fabriquer et puis de libérer une variété étonnante de cytokines (comme d'ailleurs la plupart des cellules de l'organisme) et ces petites protéines, une fois libérées, vont exercer une multitude d'effets qui vont conduire finalement aux lésions nerveuses caractéristiques de la SEP, à savoir la destruction de la myéline, et la destruction partielle ou totale de certains neurones.

UNE VARIETE DE CYTOKINES.

Il existe une telle variété de cytokines qu'il est absolument illusoire de vouloir en établir la liste exhaustive. Ces petites protéines aux effets multiples sont fabriquées et libérées par les lymphocytes, mais aussi par toutes les cellules qui jouent un rôle déterminant dans les processus de destruction et de réparation au niveau du système nerveux central, à savoir les macrophages, les cellules dendritiques, les globules blancs, les cellules gliales et astrocytaires, les oligodendrocytes etc. ...

Parmi les premières cytokines à avoir été identifiées, on trouve l'interleukine-2 (IL - 2), l'interféron γ (INF- γ), l'interleukine 4 (IL - 4) l'interleukine 5 (IL - 5), l'interleukine 10 (IL - 10) et l'interleukine 13 (IL - 13).

On sait aujourd'hui que ces cytokines sont produites par les lymphocytes, mais on a pu aussi établir qu'une population particulière de lymphocytes fabriquent l'IL - 2 et l'INF - γ (**on les appelle lymphocytes Th 1**) tandis qu'une autre population de lymphocytes fabriquent l'IL - 4, l'IL - 5, l'IL - 10 et l'IL - 13 (**on les appelle Th 2**).

On sait aussi que les lymphocytes des sujets allergiques produisent beaucoup d'IL - 4, l'IL - 5, l'IL - 10 et l'IL - 13 et fort peu d'INF - γ , et on sait aussi que dans la SEP , c'est exactement l'inverse qui se produit, c'est à dire que les lymphocytes produisent beaucoup d'INF - γ et peu d'IL - 10. On en arrive ainsi à concevoir que dans la SEP, il existe probablement une stimulation anormale de lymphocytes Th 1, tandis que dans l'allergie, il existe une stimulation anormale d'une autre population de lymphocytes, les Th 2.

Ceci n'est pas sans intérêt pour comprendre le mécanisme d'une affection comme la SEP, et surtout pour essayer de trouver des thérapeutiques nouvelles. Le schéma ci-dessous va faciliter la compréhension de ces processus complexes :

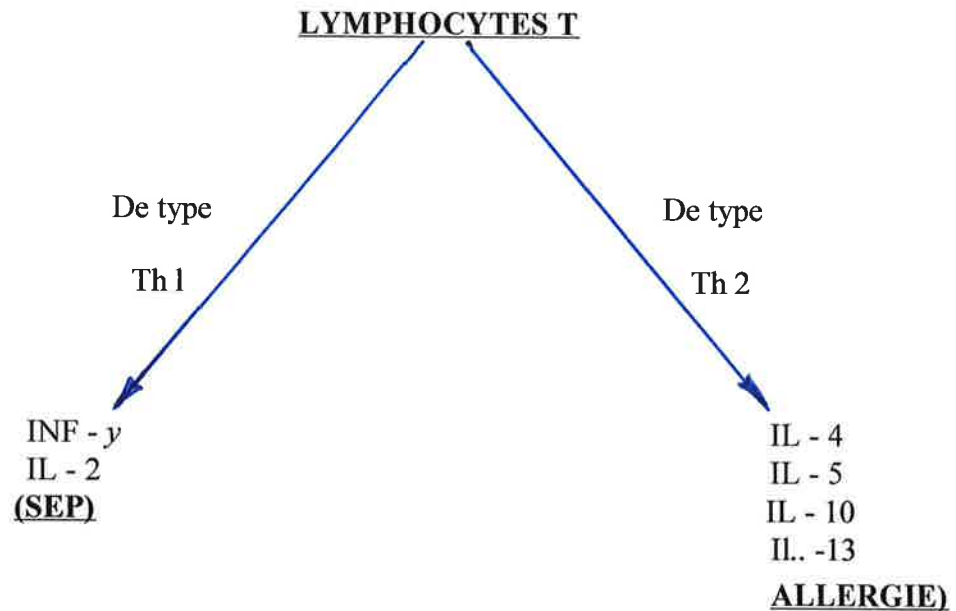


Schéma simplifié montrant essentiellement 2 choses :

- * Il existe des sous populations différentes de lymphocytes T produisant des cytokines différentes.
- * Les lymphocytes T impliqués dans la SEP et dans l'allergie semblent appartenir à des populations différentes.

Si la SEP se caractérise par un déséquilibre Th1 / Th2 (c.à d. une stimulation excessive des lymphocytes Th1 accompagnée d'une stimulation réduite des lymphocytes Th2), on peut comprendre que ce déséquilibre conduit à une production excessive d'INF - γ et à une carence en IL - 10.

Or, il semble bien établi aujourd'hui que l'INF- γ est nocif pour le patient atteint de SEP, tandis que l'IL - 10 peut, tout au contraire, jouer un rôle bénéfique dans les processus inflammatoires.

On pourrait résumer ce qui a été dit jusqu'ici de cette façon :

des données récentes relatives aux cytokines font penser que la SEP résulte d'un déséquilibre Th1 / Th2 c.à d. d'un déséquilibre INF - γ / IL - 10

AUTRES CYTOKINES

On n'a mentionné jusqu'ici que des cytokines produites par des lymphocytes, que ces cellules soient Th1 ou Th2.

Mais il existe beaucoup d'autres cytokines produites par d'autres cellules et qui peuvent jouer un rôle majeur dans la SEP , ce rôle pouvant être par ailleurs nocif ou bénéfique.

A titre d'exemples, citons :

Le TNF α (tumeur necrosis factor) est une cytokine qui peut apparaître en abondance au niveau de tout tissu qui est le siège d'une inflammation. C'est une substance hautement pro inflammatoire et potentiellement cyto toxique (c.à d. toxique pour les cellules et les tissus).

Les CHEMOKINES sont des cytokines dont les effets majeurs sont d'attirer et d'activer dans les tissus sièges d'inflammation, de multiples cellules qui vont envahir ces tissus et aggraver l' inflammation préexistante.

L' IL-12 (interleukine -12) est une cytokine pro inflammatoire spécialement produite par les macrophages et les monocytes, dont le taux est particulièrement élevé chez les personnes atteintes de SEP.

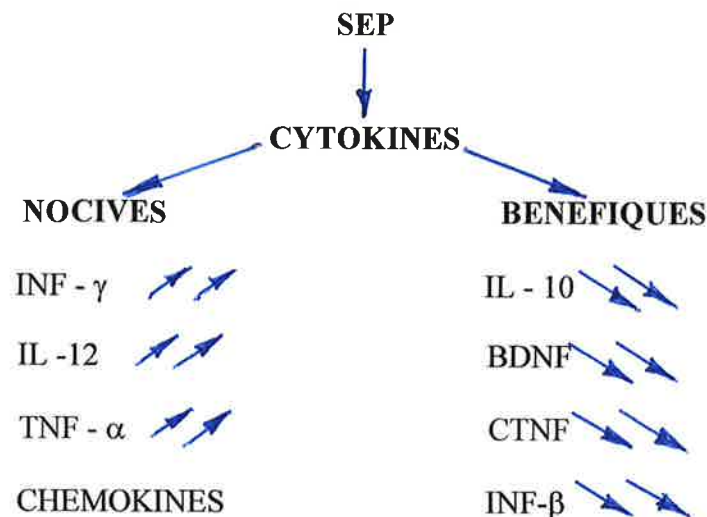
Les MMPs (Matrix Metallo Protéinase) sont des enzymes (cytokines) libérées dans les tissus enflammés et qui facilitent la migration des cellules inflammatoires. Ces cytokines sont augmentées dans les lésions nerveuses chez les patients atteints de SEP.

Le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) est une cytokine anti-inflammatoire produite par une variété de cellules.

Le CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) est une cytokine capable d'activer un phénomène de myélinisation.

L'INF - β . L'interféron β est une cytokine naturelle qui exerce un effet modulateur (c.à d. modérateur) sur le phénomène inflammatoire qui caractérise la lésion tissulaire de la SEP .

La découverte de ces cytokines potentiellement nocives ou bénéfiques nous permet de proposer un schéma un peu plus complet de la SEP dans lequel on peut supposer que la maladie résulte vraisemblablement d'un excès de certaines cytokines nocives, et d'une carence en cytokines favorables



Il s'agit bien sûr d'un schéma hypothétique, mais ces données récentes permettent aux chercheurs de concevoir des traitements nouveaux de cette affection. Parmi ces traitements, on trouve des ANTAGONISTES de l'IL -12, du TNF - α et des CHEMOKINES, des inhibiteurs de métallo protéinases, et tout aussi logiquement on cherche des molécules qui pourraient mimer les effets de l'IL -10, du BDNF et du CTNF, et pourquoi pas aussi de l'INF- β . Il existe déjà, sur le marché des médicaments, un antagoniste du TNF - α utilisé en rhumatologie. L'utilité éventuelle de cette molécule a été envisagée pour le traitement de la SEP.

AUTRES MEDIATEURS

Si la SEP semble résulter d'un déséquilibre dans la production de cytokines variées, il existe aussi dans cette maladie une production anormalement élevée dans le tissu nerveux de substances chimiques qui ne sont pas des protéines, mais des dérivés du métabolisme de l'oxygène tels que les radicaux libres et les peroxy-nitrates. De telles substances sont toujours produites dans les tissus enflammés, et ces substances peuvent exercer des effets toxiques directs sur le tissu nerveux proprement dit.

La recherche se penche aussi sur cet aspect des choses, et espère pouvoir découvrir des substances qui pourraient neutraliser les radicaux libres et les peroxy-nitrates.

Récemment on a pu établir que l'administration d'acide inosinique favorise, dans l'organisme, la formation d'acide urique qui pourrait protéger les tissus nerveux en s'opposant aux effets toxiques des peroxy-nitrates. L'acide inosinique fait actuellement l'objet d'une étude contrôlée chez des malades atteints de SEP .

AUTRES APPROCHES

Les progrès récents réalisés en biologie moléculaire ouvrent la voie à de nombreuses possibilités originales et intéressantes pour le traitement de la SEP. Il est évidemment impossible de donner ici tous les détails de ces recherches, mais on peut quand même citer quelques domaines particulièrement étudiés tels que :

- * Les récepteurs cellulaires des cytokines,
- * Les récepteurs cellulaires des chémokines,
- * Les protéines d'adhésion,
- * Les récepteurs cellulaires de l'apoptose, etc. ...

Toutes ces recherches permettent de mieux comprendre tous les mécanismes cellulaires impliqués dans le phénomène d'inflammation observé dans le tissu nerveux des personnes atteintes de SEP. Elles permettent de mieux comprendre comment se développent les lésions nerveuses, mais aussi et fort heureusement comment la réparation de ces tissus peut s'organiser .

A titre d'exemple, on pourrait citer ici la recherche entreprise dans le domaine des protéines d'adhésion. Les protéines d'adhésion sont des protéines disposées en surface sur les membranes des cellules. Ces molécules permettent aux cellules d'adhérer les unes aux autres, en agissant à la manière de points d'ancrage. Il est intéressant de savoir que pour migrer vers le cerveau, les lymphocytes T auto réactifs qui circulent dans le sang utilisent ces protéines pour adhérer aux cellules qui tapissent les vaisseaux capillaires, l'adhésion à ces cellules constituant la première étape de la migration proprement dite. La recherche en biologie moléculaire permet aujourd'hui de produire des molécules capables de se lier à ces protéines d'adhésion, ce qui entraîne automatiquement et le blocage de cette protéine et le blocage de la migration d'un

lymphocyte vers le cerveau. Une molécule de ce type (antegren) est actuellement à l'étude chez plusieurs centaines de malades atteints de SEP. Les résultats de cette étude sont attendus pour fin 2005.

D'autres approches thérapeutiques sont également soit envisagées, soit testées chez l'animal d'expérience ou chez l'homme.

Mentionnons ici :

- * Les cellules souches,
- * La vaccination aux lymphocytes T,
- * La recherche de peptides pouvant interférer avec la reconnaissance de la myéline par les lymphocytes auto réactifs,
- * La recherche de molécules susceptibles de modifier l'équilibre Th1 / Th2. On a récemment rapporté que certaines statines (molécules utilisées chez les patients ayant trop de cholestérol) pourraient modifier cet équilibre de manière favorable chez les patients atteints de SEP ..
- * La mise au point d'une mitoxantrone dénuée d'effet toxique cardiaque,
- * Etc...

CONCLUSION.

A la lecture de ce texte, on peut se rendre compte que la SEP est une maladie qui fait l'objet de très nombreux travaux de recherche. Les approches sont multiples, et elles sont extrêmement variées. Les progrès réalisés à ce jour suggèrent que le traitement de la SEP sera, dans quelques années, une polythérapie. Ils laissent aussi espérer que l'affection sera mieux contrôlée qu'elle ne l'est aujourd'hui. En un mot, les chercheurs sont raisonnablement optimistes, tout en restant prudents : s'il existe aujourd'hui beaucoup d'idées nouvelles en ce qui concerne le traitement de cette maladie, il faut plusieurs années pour tester chez les malades la validité d'une seule d'entre elles.

La conclusion logique de la situation telle qu'elle se présente pourrait être :

OPTIMISME et PATIENCE

Exposé du Dr J.P. Rihoux le 31/3/03 aux Assistantes Sociales.

