

## Les cytokines dans la SEP

### Pourquoi parler des cytokines ?

La réponse est simple: les cytokines sont des petites protéines produites par la plupart de nos cellules (sinon toutes), surtout lorsqu'il existe une inflammation dans un tissu. Ces petites protéines, qui sont multiples et variées, jouent un rôle considérable dans toutes les pathologies qui s'accompagnent de lésions et de destruction de tissus, ainsi que dans tous les processus de croissance, de développement et de réparation des tissus. La SEP représente certainement un bel exemple de pathologie dans laquelle on peut suspecter que des cytokines bien déterminées jouent un rôle très important.

Une deuxième raison d'aborder ce sujet tient au fait que le terme « cytokine » est appelé à devenir dans un avenir proche aussi familier que l'est le terme « hormone » depuis le siècle dernier. Les médecins seront très bientôt amenés à mentionner l'une ou l'autre cytokine chaque fois qu'ils s'adresseront à un malade pour lui donner des explications sur sa maladie éventuelle. De même que l'homme de la rue a appris hier à connaître les hormones, il est temps qu'il apprenne aujourd'hui à se familiariser avec la notion de cytokine.

### Quel est le rôle des cytokines ?

Rappelons que les cytokines sont des petites protéines produites par la plupart des cellules de l'organisme. Rappelons également que les cytokines sont aussi multiples que variées.

Il en va tout naturellement de même en ce qui concerne leurs rôles: les diverses cytokines exercent des effets multiples et une même cytokine peut elle-même exercer une variété d'effets différents. Il s'ensuit qu'il est devenu pratiquement impossible de répondre en quelques mots à cette question relative aux rôles des cytokines. C'est pourquoi nous nous contenterons de donner ici quelques indications générales en ce qui concerne la SEP et les cytokines, afin que le lecteur puisse se faire une idée approximative de la question.

### Cytokines impliquées dans la SEP

On sait que de nombreuses cellules sont impliquées dans les processus d'inflammation, de destruction cellulaire et de réparation qui se produisent dans le système nerveux central des personnes atteintes de SEP: il s'agit principalement des lymphocytes T et B, des leucocytes, des macrophages, des cellules dendritiques, des astrocytes, des cellules gliales et des oligodendrocytes. Toutes ces cellules sont capables de produire des cytokines, parmi lesquelles on trouve l'INF- $\gamma$ , l'INF- $\beta$ , le TNF- $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-3, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-12, le TGF- $\beta$ , l'OPN, le BDNF, ... et la liste n'est pas exhaustive ! Voyez ci-dessous la signification de toutes ces abréviations :

INF: Interféron;

TNF: Tumour Necrosis Factor;

IL: Interleukine (il en existe une grande variété);

TGF: Transforming Growth Factor;

OPN: Ostéopontin;

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor.

Une cytokine libérée par une cellule déterminée aura souvent pour effet de stimuler l'activité d'autres cellules se trouvant dans son voisinage. Une fois stimulées, ces autres cellules vont à leur tour produire d'autres cytokines stimulatrices, et l'on comprend ainsi comment une inflammation peut se propager de proche en proche sous forme d'une cascade de réactions en chaîne qui impliquent un nombre élevé de cellules variées.

On commence à collecter, à propos de ces différentes cytokines, une série d'informations intéressantes en ce qui concerne la SEP. En voici quelques exemples :

Il est aujourd'hui bien démontré que l'INF- $\beta$  exerce un effet favorable sur l'évolution de la SEP.

- > Il a été démontré que l'administration d'INF- $\gamma$  aggrave l'évolution de la SEP.
- > Certaines cytokines sont augmentées dans le liquide céphalo-rachidien en cas de SEP. Il s'agit principalement de l'IL-1 $\beta$ , du TNF- $\alpha$ , de l'INF- $\gamma$ , de l'IL-6 et de l'IL-8.
- > Lors d'une rechute de SEP ou en cas de SEP progressive accompagnée d'invalidité significative, on observe une production diminuée d'IL-10.

Toutes ces observations, qui montrent que certaines cytokines sont produites en excès ou de manière insuffisante selon qu'une SEP s'aggrave ou s'améliore, suggèrent naturellement qu'il existe, dans la SEP, des cytokines pouvant être considérées comme favorables ou défavorables.

On s'accorde ainsi souvent à estimer que la SEP peut résulter d'une production excessive d'INF- $\gamma$ , accompagnée d'une production insuffisante d'INF- $\beta$  et d'IL-10.

Dans le même ordre d'idées, on peut être tenté de croire qu'il suffira, dans un avenir proche, d'administrer telle ou telle cytokine favorable (l'IL-10 par exemple) pour voir une SEP s'améliorer, ou qu'il suffira de mettre au point des médicaments capables d'antagoniser des cytokines supposées défavorables (le TNF- $\alpha$  par exemple) pour juguler la maladie.

Mais cette façon de concevoir les choses pourrait s'avérer un peu simpliste. Dans la réalité, les tissus et les cellules baignent dans un cocktail de cytokines et ces protéines peuvent très bien avoir des effets différents quand elles se trouvent dans un cocktail, par rapport à leurs effets quand elles sont isolées.

Le travail de la recherche d'aujourd'hui et de demain sera certainement de mieux connaître la composition de ces cocktails de cytokines qui caractérisent les états d'aggravation et d'amélioration de la SEP.

En d'autres mots, les chercheurs ont encore beaucoup de pain sur la planche !

## Et dans l'avenir ...

En attendant d'en savoir plus sur les effets néfastes ou bénéfiques de certaines cytokines, l'étude approfondie de ces substances nouvelles peut conduire à des pistes de recherche concrètes et intéressantes pour les médecins et les malades.

Une meilleure connaissance des cytokines impliquées dans la SEP permet d'élucider petit à petit les mécanismes qui sont à la base des épisodes d'aggravation et de rémission de la maladie. Cette connaissance permettra aussi de mieux comprendre quelles conditions doivent

être réunies pour permettre et pour favoriser les processus de réparation et de reconstruction des tissus cérébraux lésés lors de poussées de la maladie.

Les hormones découvertes au siècle dernier ont permis à la médecine de faire un bond en avant. Les médicaments à base d'hormones ont changé la vie de nombreux malades. On peut à coup sûr prédire que ce qui s'est passé hier pour les hormones se produira aussi en ce qui concerne les cytokines. Ce n'est qu'une question de temps.

*Dr J.-P. Rihoux*