

Des cellules traîtresses dans le système immunitaire

# Polar à la barrière hémato-encéphalique

**Dans la sclérose en plaques, le système immunitaire attaque des structures dans le cerveau comme s'il s'agissait d'un corps étranger, causant ainsi de graves lésions. Notre équipe de recherche a dernièrement réussi à identifier sur la barrière hémato-encéphalique des «cellules traîtresses» inconnues à ce jour, qui indiquent au système immunitaire les points d'attaque dans le cerveau. Pour notre part, l'affaire est entendue: ce n'est que si nous comprenons parfaitement les mécanismes fondamentaux qui conduisent à l'apparition d'une SEP que nous pourrions réfléchir à des approches thérapeutiques spécifiques et intelligentes.**



Texte: Prof. Burkhard Becher et Dr. Melanie Greter, service de neuro-immunologie, clinique neurologique de l'hôpital universitaire de Zurich

**N**ormalement, le système immunitaire est du côté des «bons». Il protège l'organisme contre les intrus, élimine les corps étrangers, combat les microbes et empêche les virus de se reproduire. Il arrive toutefois, même si ce n'est qu'à de rares occasions, que quelque chose ne joue plus, que les cellules immunitaires se muent en malfaiteurs et attaquent le corps qu'elles devraient protéger. C'est précisément ce qui semble se produire dans le cas de la SEP. Généralement, on part aujourd'hui du principe qu'une réaction de défense fatale, déclenche la maladie chez les personnes atteintes de SEP: pour des raisons encore inconnues à ce jour, le système immunitaire catégorise des structures du cerveau comme des corps étrangers et les attaque. L'isolation du nerf, qu'on appelle la myéline, est particulièrement affectée par l'attaque immunitaire. Il se produit en conséquence des inflammations dans le cerveau et la moelle épinière, ce qui peut entraîner des handicaps considérables chez les personnes atteintes. Il existe diverses hypothèses sur la manière dont le système immunitaire arrive à cette erreur de jugement. L'hypothèse la

plus fréquemment retenue est que des microbes (probablement des virus) induisent le système immunitaire en erreur et provoquent ce faisant la perte de tolérance envers le cerveau lui-même.

Les auteurs proprement dits de l'attaque immunitaire lancée sur le cerveau sont une certaine sorte de globules blancs (les cellules T auxiliaires). On trouve de telles cellules autoréactives chez tout le monde, par exemple aussi dans le sang, peu importe que l'on ait ou non la SEP. Toutefois, en règle générale, ces cellules ne causent pas de grand malheur et tolèrent notre cerveau. Mais une fois celles-ci activées, elles utilisent les cellules traîtresses qui leur désignent leurs victimes dans le cerveau et la moelle épinière. Les cellules T malignes sont en effet tributaires de traîtres professionnels qui leur présentent leurs structures cibles.

## Sans traîtres, les auteurs du délit sont aveugles

Ce principe de base s'applique au système immunitaire de tous les mammifères (dont nous autres humains faisons également partie), tant dans l'auto-immunité que dans la réponse immunitaire à des corps étrangers effectifs et des microbes.

Les traîtres, qui déclenchent l'apparition de la SEP, sont des cellules dites «présentant les antigènes». Notre équipe de recherche, de même que d'autres groupes internationaux, les ont cherchées dans le cerveau – là où les chercheurs en matière de SEP supposent leur présence depuis bientôt 20 ans. En éprouvette, ces cellules du cerveau (dites cellules «glia») ont pu être amenées à se comporter comme des cellules traîtresses. Or, nous avons voulu prouver ceci également dans l'expérimentation animale, toutefois sans succès: nous n'avons tout simplement pas trouvé de traîtres dans le tissu cérébral.

Finalement, notre attention a été attirée par des cellules dites «dendritiques», qui se rencontrent dans d'autres tissus comme la peau ou les ganglions lymphatiques, par exemple, sous forme de cellules présentant des anti-

gènes. Elles avaient déjà été trouvées en petit nombre également dans la barrière hémato-encéphalique – cette découverte de l’an 2000 avait toutefois été mise en doute par de nombreux scientifiques (dont nous étions), car on partait jusqu’alors du principe que le cerveau ne recelait pas de cellules dendritiques. Nous avons toutefois pu démontrer à présent que ces cellules traîtresses existent effectivement à la frontière entre le cerveau et le sang et qu’elles indiquent même le chemin aux cellules T auxiliaires. Ainsi nous avons en même temps

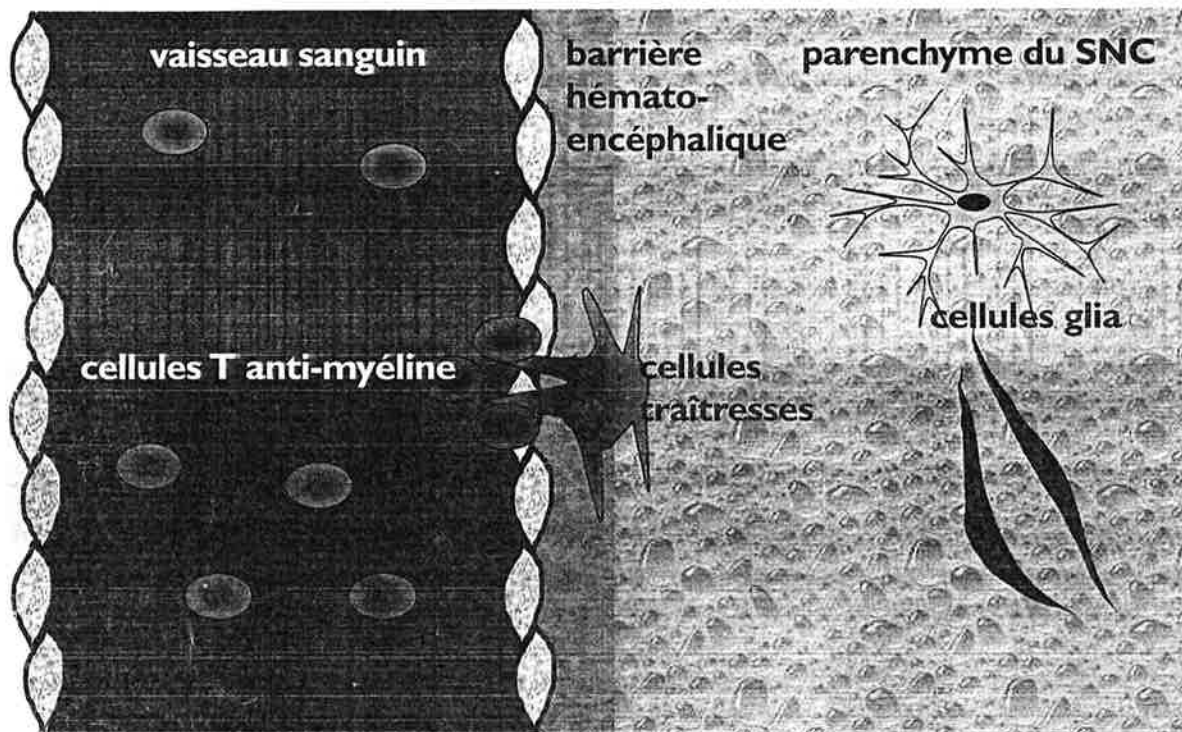
relativement bien protégé contre les infections. Les cellules dendritiques sur la barrière hémato-encéphalique pourraient jouer un rôle important à cet égard.

### Comprendre les effets secondaires dangereux

Grâce à ces découvertes, les problèmes rencontrés lors de l’étude Tysabri phase III (Tysabri a dû être retiré aux Etats-Unis en raison de deux décès, nous en avons parlé dans forte 1) sont apparus sous une lumière un peu différente. Le système immunitaire doit

ment à l’université de Zurich, on a pu démontrer que la progression de cette maladie peut être freinée par une vaccination contre les dépôts cérébraux. Toutefois, des inflammations du cerveau sont survenues en tant qu’effet secondaire grave. C’est en principe une réaction auto-immune aux dépôts d’Alzheimer, artificiellement déclenchée, qui est responsable des effets secondaires. Là aussi, des traîtres doivent être à l’œuvre, commandant les inflammations dans le cerveau.

Il s’agit à présent de manipuler les cellules traîtresses de manière



Des traîtres dans la barrière hémato-encéphalique

contredit l’opinion, répandue parmi les chercheurs en matière de SEP, selon laquelle les cellules glia agissent en traîtres. Le travail publié dans la revue spécialisée «Nature Medicine» montre que les cellules dendritiques sont absolument nécessaires pour que la maladie apparaisse. Plus précisément: nous avons pu démontrer que sans cellules traîtresses, la maladie ne peut pas être déclenchée. Mais la découverte des cellules traîtresses mène plus loin. Au contraire des autres organes dans lesquels le système immunitaire cherche sans cesse des corps étrangers, on admet que, dans le cas du cerveau, la barrière hémato-encéphalique empêche largement de telles inspections. Malgré tout, le cerveau semble

aussi pouvoir faire de l’ordre dans le cerveau pour empêcher les infections. Quelques patients traités au Tysabri ont développé une leuco-encéphalopathie multifocale progressive. L’agent pathogène est un virus dit virus JC, qui peut déclencher cette maladie uniquement chez des patients immuno-affaiblis (et immuno-supprimés). Une compréhension plus profonde de l’immunité du cerveau et des cellules traîtresses importantes dans cette immunité faciliterait la lutte contre les infections et autres maladies cérébrales.

Les découvertes portant sur les cellules dendritiques aident aussi à expliquer les résultats provisoires concernant la vaccination contre la maladie d’Alzheimer: dans des essais cliniques, notam-

ment à ce que le système immunitaire induit en erreur ignore dorénavant le cerveau. C’est là un objectif ambitieux et nous craignons qu’il nous faille encore poursuivre longtemps nos recherches pour l’atteindre. Pour la recherche, cette nouvelle découverte est à notre avis une étape importante, qui aide à comprendre considérablement mieux la maladie. Pour les personnes atteintes de SEP, elle n’est toutefois pour le moment qu’une pièce d’un puzzle, donnant une lueur d’espoir que nous réussirons bientôt à développer une nouvelle approche thérapeutique. Nous y travaillons dur et le soutien du public ainsi que l’intérêt témoigné au projet de recherche nous sont d’une énorme importance. ■