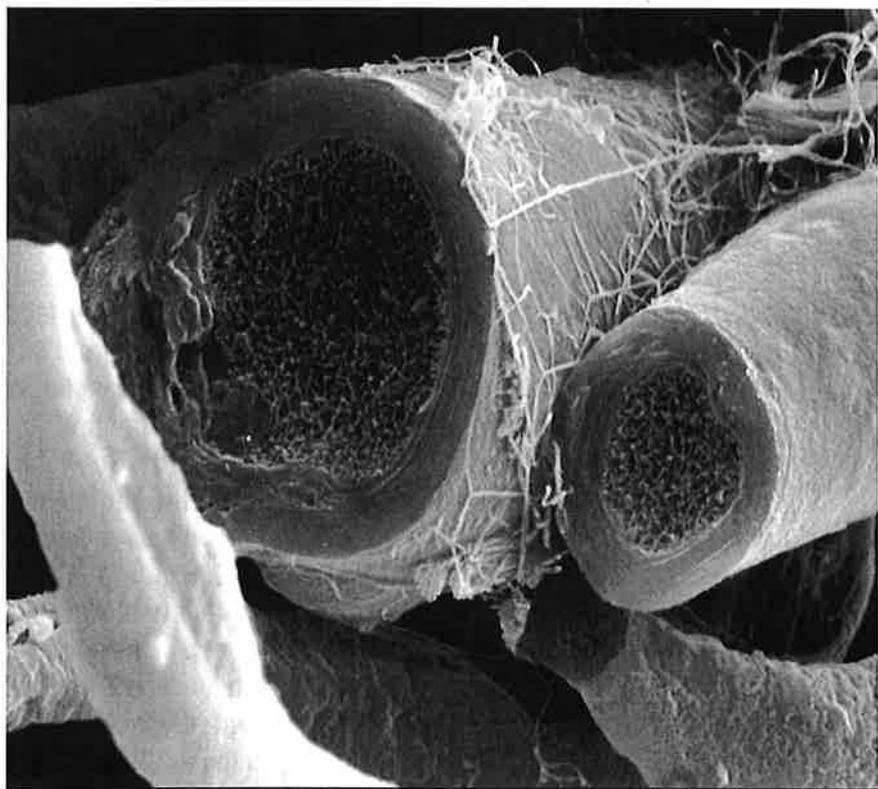


1432

Remyélinisation : des avancées

Depuis quelques années, les recherches concernant la remyélinisation dans la sclérose en plaques se multiplient avec des perspectives encourageantes sur le plan thérapeutique. Catherine Lubetzki ⁽¹⁾ et Anne Baron-Van Evercooren ⁽²⁾, chercheuses à l'Inserm et spécialistes de la question, reviennent sur les derniers travaux.

La sclérose en plaques (Sep) est généralement définie comme une maladie inflammatoire auto-immune qui provoque une dégradation de la myéline dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Les traitements disponibles aujourd'hui ciblent majoritairement l'inflammation. Ils permettent une diminution de la fréquence des poussées dans les formes rémittentes mais restent sans influence sur le pronostic à long terme qui semble davantage lié à la disparition de la myéline, comme l'explique Catherine Lubetzki : « La myéline a deux rôles essentiels : elle protège l'axone ⁽³⁾ et augmente la vitesse de conduction du message nerveux. Dans la Sep, elle est attaquée par le système immunitaire. Sa disparition perturbe la transmission



Dans la Sep, la myéline (en rose) qui protège l'axone (en brun) chargé de transmettre le message nerveux est attaquée par le système immunitaire. Conséquences : une transmission nerveuse perturbée et une destruction de neurones.

nerveuse et induit une souffrance du neurone qui finit par mourir. » Pour limiter la perte neuronale, donc la progression de la maladie, une nouvelle stratégie thérapeutique serait de reconstituer la gaine de myéline. Les

recherches actuelles s'articulent autour de deux grandes approches. La première, dite endogène, vise à favoriser la remyélinisation naturelle qui existe mais reste insuffisante pour compenser les pertes. ➔

(1) Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (CRICM), équipe "Mécanismes de myélinisation et remyélinisation du SNC", neurologue à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP, Paris).

(2) CRICM, équipe "Approches moléculaires et cellulaires de la réparation myélinique".

(3) Prolongement du neurone qui transmet le message nerveux.

☞ La deuxième, exogène, utilise des cellules extérieures.

FAVORISER LA REMYÉLINISATION SPONTANÉE

Dans le système nerveux central (SNC), la myéline est fabriquée par les oligodendrocytes qui enroulent leurs prolongements autour des axones alentour. « *La démyélinisation, telle qu'elle se produit dans la Sep, réveille des cellules immatures, les précurseurs d'oligodendrocytes, présents en petit nombre dans le SNC*, détaille Catherine Lubetzki. *Lorsqu'elles sont activées, ces cellules se multiplient puis migrent vers la lésion où elles se différencient en oligodendrocytes matures, capables de remplacer la myéline disparue.* » Bien qu'elle soit légèrement différente, la nouvelle gaine de myéline restaure la conduction nerveuse et prévient la dégénérescence de l'axone. Les travaux menés chez l'animal montrent qu'elle permet aussi une récupération motrice. Cependant, cette remyélinisation spontanée varie d'un sujet à l'autre et est le plus souvent insuffisante.

Les chercheurs tentent donc de l'optimiser en ciblant chacune de ses étapes. Plusieurs molécules, capables de stimuler ou, au contraire, de freiner la prolifération, la migration et la maturation des précurseurs d'oligodendrocytes, ont déjà été mises en évidence. Elles constituent autant de cibles sur lesquelles agir dans le cadre d'une perspective de développement thérapeutique. Une étude internationale de phase II devrait débuter très prochainement avec un anticorps (anti-Lingol1) favorisant la diffé-

renciation des précurseurs d'oligodendrocytes. « *Il s'agit de la première étude ciblant directement la remyélinisation* », note Catherine Lubetzki. Si les résultats sont positifs, ce candidat médicament sera évalué au long terme en phase III avec l'espoir d'infléchir le cours de la maladie.

RECOURIR AUX THÉRAPIES CELLULAIRES

Jusqu'à la fin des années 90, les chercheurs pensaient que les précurseurs d'oligodendrocytes n'existaient que dans le SNC immature. Ils ont donc d'abord tenté d'apporter des cellules extérieures pour remyéliniser. Anne Baron-Van Evercooren remarque : « *Les cellules choisies doivent aussi résister à l'inflammation et se déplacer facilement pour atteindre les lésions disséminées dans le SNC.* »

Les premières cellules testées ont été des précurseurs d'oligodendrocytes, isolés de fœtus ou de cerveaux immatures, et des cellules de Schwann, cellules myélinisantes du système nerveux périphérique. Une fois greffées dans le SNC d'animaux atteints d'encéphalite allergique expérimentale, le modèle d'étude de la Sep, elles remyélinisent et améliorent les signes cliniques. Ces cellules déjà relativement différenciées – un précurseur d'oligodendrocytes ne peut donner que des oligodendrocytes – ont toutefois un inconvénient majeur : elles sont peu disponibles et migrent difficilement dans le SNC.

Les chercheurs se tournent donc désormais vers les cellules souches, caractérisées par leur capacité à s'autorenouveler, proli-

férent et se différencier en plusieurs types de cellules spécialisées. Une cellule souche embryonnaire, par exemple, est capable de produire tous les types cellulaires qui existent dans l'organisme. Selon Anne Baron-Van Evercooren, les cellules souches neurales, intermédiaires entre les cellules embryonnaires et les précurseurs d'oligodendrocytes, semblent les plus prometteuses dans un avenir proche : « *Elles induisent une remyélinisation et une amélioration du profil clinique lorsqu'elles sont greffées dans le SNC, mais aussi, ce qui a beaucoup surpris, lorsqu'elles sont amenées par voie veineuse. Un essai clinique de phase I, basé sur la transplantation intracérébrale de cellules souches neurales, est en cours pour une autre maladie de la myéline (Pelizeus Merzbacher Disease).* »

D'autres cellules souches sont à l'étude, notamment les cellules souches pluripotentes induites, issues de cellules différenciées, génétiquement reprogrammées pour retrouver les capacités de cellules souches embryonnaires. Ces dernières présentent tous les avantages des cellules souches embryonnaires sans leurs inconvénients (incompatibilité immunitaire, variabilité liée à leur provenance, questions éthiques...). Grâce à elles, une personne atteinte de Sep pourrait, à partir d'un simple prélèvement de peau, obtenir des cellules remyélinisantes parfaitement immunocompatibles, notamment des cellules souches neurales administrables en injections. ●



À LIRE
Les brochures *Mieux comprendre le système nerveux central - SNC et Thérapie par cellules souches dans la sclérose en plaques, à télécharger sur le site de l'Arsep - <http://www.arsep.org/fr/120-brochures-et-publications.html>.*