

AUTO-IMMUNE

n'est pas une fatalité

Au final, il est admis que les symptômes sont dus à la perte de la gaine de myéline et à la mort d'une partie des axones, probablement en raison de la perte du support nutritionnel que la gaine de myéline leur apporte. Lors du développement d'une plaque, les altérations induites sur la myéline bloquent le passage de l'information provoquant ainsi la poussée caractérisant la SEP. La repousse de certains oligodendrocytes et la réorganisation de molécules à la surface des axones permettent ensuite une récupération partielle des capacités perdues. Cependant la perte des quelques axones morts est irréversible.

Les causes probables du dérèglement immunitaire

Plusieurs hypothèses susceptibles d'expliquer les causes de ce dérèglement immunitaire ont été évoquées au fil du temps : les infections, l'ensoleillement et vitamine D, le tabac et peut-être la vaccination contre l'hépatite B. En ce qui concerne les infections, si on a mis en évidence le rôle d'un certain nombre de facteurs infectieux dans le déclenchement de la SEP, aucun facteur de causalité directe n'a pu être démontré.

Il est cependant clair qu'une susceptibilité génétique favorise le développement de cette maladie. En effet des études épidémiologiques ont montré que 5% des personnes ayant un parent du premier degré atteint de sclérose en plaques en souffriront et un peu moins 25% des vrais jumeaux subiront la maladie si leur frère ou sœur est atteint. Si la maladie était purement génétique les jumeaux développeraient la maladie ensemble dans presque tous les cas, ce qui laisse à penser qu'un facteur environnemental (un virus, une bactérie ?) influence le développement de la réponse auto-immune provoquant les dommages caractéristiques de la maladie.

Les infections, notamment ORL, participeraient au déclenchement des poussées avec d'autres co-facteurs, sans pourtant en être la cause. Actuellement, plusieurs virus sont étudiés sans pour autant que le rôle d'aucun d'entre eux puisse être retenu. Le rôle d'une infection par le virus d'Epstein-Barr a été avancé dans plusieurs publications, de même que celui de rétrovirus.

L'ensoleillement est une des hypothèses qui pourrait expliquer le gradient nord-sud de prévalence de la SEP par le biais du mécanisme de la vitamine D. Les études les plus intéressantes sur le sujet ont été menées en Australie mais ces résultats restent préliminaires. Pour ce qui est du tabac, plusieurs études ont mis en relation une augmentation du risque de déclenchement d'une SEP avec la consommation de tabac et/ou le tabagisme passif. De même, le tabagisme parental semblerait accroître le risque de SEP durant l'enfance. Quant à la vaccination contre l'hépatite B, il existe actuellement un consensus scientifique établissant que la vaccination contre l'hépatite B n'est pas une cause de la SEP, comme l'ont notamment démontré les études épidémiologiques. Pour l'heure, la connaissance des facteurs environnementaux reste insuffisante pour pouvoir envisager une prévention de la SEP.

Les traitements actuels de la SEP et les perspectives les plus prometteuses de la recherche

Nous évoquerons, successivement, les traitements actuels et ensuite les perspectives de la recherche, en particulier concernant les nouveaux traitements médicamenteux, la greffe de cellules souches et la mise au point d'un anticorps monoclonal contre un rétrovirus (MSRV) impliqué dans le déclenchement de la SEP.

Il n'existe pas de traitement spécifique contre la sclérose en plaques mais 3 catégories de traitements sont utilisés à ce jour : ceux qui agissent sur la durée et la sévérité des poussées, ceux qui traitent les symptômes et la gêne quotidienne et enfin les trai-

tements de fond (qui agissent notamment sur l'immunité). Il y a une dizaine d'années, seuls les corticoïdes permettaient de traiter la SEP, en agissant uniquement sur la durée des poussées. Aujourd'hui, les avancées thérapeutiques sont réelles et il existe plusieurs traitements :

- les immunomodulateurs (Avonex®, Betaferon®, Rebif® - acétate de glatiramer) qui agissent sur la phase inflammatoire et sont efficaces sur les formes rémittentes (2/3 des cas de SEP au début).

Ils permettent en effet de diminuer de 30% en moyenne la fréquence des poussées et semblent aussi réduire le handicap à moyen terme. Mais il a été observé que certains patients répondaient mieux à ces traitements que d'autres, des études en cours tentent de trouver une explication à ce fait. Il n'y a pas d'effet secondaire grave pour ces médicaments qui s'administrent par voie intramusculaire ou sous-cutanée :

- les immunosuppresseurs (Elsep®) sont des traitements plus «agressifs» et sont prescrits en deuxième choix et pour une durée courte, dans des formes très inflammatoires.

Le Natalizumab (Tysabri®), un anticorps monoclonal humanisé, est disponible en France, en milieu hospitalier depuis juin 2007. Ce traitement permet de bloquer le passage du lymphocyte activé dans le sang. Une réduction de 68% du taux de poussées et un retard du handicap clinique ont été observés en phase III de l'essai thérapeutique. Traitement très prometteur, il comporte néanmoins un risque de complication opportuniste puisqu'il bloque le trafic des cellules immunitaires. L'indication du Natalizumab est donc réservée aux formes très actives de la maladie où l'on observe encore beaucoup de poussées et/ou une activité à l'IRM malgré un traitement de fond, et en première intention dans certaines formes très agressives avec poussées multiples.

Les formes progressives n'ont toujours pas de traitement adapté et efficace à l'heure actuelle mais des études sont en cours et un essai thérapeutique devrait voir le jour prochainement. La rééducation fait partie intégrante du traitement. Elle est indispensable en dehors des poussées pour prévenir rétractions, limitations articulaires, attitudes vicieuses. L'indication d'une prise en charge en rééducation justifiée dès que la fatigue (parfois seul symptôme) devient invalidante ou dès qu'une gêne apparaît (boiterie, maladresse d'un membre supérieur, troubles de l'attention ou de la mémoire, troubles urinaires, visuels, de l'élocution). Quant à la recherche, elle a permis la mise au point de nouveaux traitements en cours d'essai. En effet, une trentaine de molécules sont aujourd'hui testées en traitement de la SEP dans le cadre d'essais cliniques, la plupart en traitement des formes rémittentes. Les deux principaux essais concernent un anticorps dirigé contre les lymphocytes responsables de l'inflammation (Campath), au Royaume-Uni, et une molécule empêchant le passage des lymphocytes T dans le système nerveux : le FTY 720. Parmi les autres molécules en cours d'étude, on trouve notamment des statines, des antibiotiques, des immunosuppresseurs ou des immuno-

modulateurs. L'intérêt de la greffe de moelle n'est pas établi, mais une étude européenne est en cours. La piste prometteuse de la remyélinisation (régénération de la gaine de myéline détruite), grâce à la greffe de cellules souches est une avancée scientifique capitale. Depuis une dizaine d'années, de nombreuses recherches visent à mieux comprendre le processus de remyélinisation. La réparation de la myéline survient souvent de manière spontanée. Ainsi, deux tiers des lésions sont spontanément re-myélinisées en totalité ou partiellement. Soit beaucoup plus que ce qu'on estimait jusqu'à présent. Mais les patients ne sont pas «égaux» face à la remyélinisation car elle ne se produit pas toujours. Les recherches actuelles visent à comprendre ce phénomène et les facteurs qui entrent en jeu. On suppose qu'il existe en effet des facteurs favorisant ce processus et d'autres l'empêchant. En se reformant, la myéline protège l'axone fragilisé, ce qui prévient la dégénérescence. Deux cibles sont donc à l'étude : l'une consistant à favoriser la remyélinisation spontanée en stimulant les facteurs favorables et en inhibant les autres ; l'autre consiste à remyéliniser par la transplantation de cellules souches par exemple. Les recherches actuelles, menées par plusieurs équipes françaises, étudient la meilleure cellule souche et la voie de remyélinisation la plus adaptée.

Les chercheurs espèrent ainsi que les cellules souches pourraient aider à reconstruire les fibres nerveuses perdues. Cette approche permettrait de réparer les dommages provoqués dans les stades progressifs de la maladie et qui conduisent à une aggravation du handicap. Cependant, actuellement, il n'existe pas assez de preuves scientifiques pour affirmer que les cellules souches agissent dans ce sens.

Les chercheurs du monde entier sont d'accord sur le fait qu'il est nécessaire d'acquérir des données supplémentaires dans ce domaine compliqué et compétitif avant de lancer des essais cliniques dont l'objectif serait de reconstruire les fibres nerveuses.

La rééducation fait partie intégrante du traitement. Elle est indispensable en dehors des poussées pour prévenir rétractions, limitations articulaires, attitudes vicieuses. L'indication d'une prise en charge en rééducation justifiée dès que la fatigue (parfois seul symptôme) devient invalidante ou dès qu'une gêne apparaît (boiterie, maladresse d'un membre supérieur, troubles de l'attention ou de la mémoire, troubles urinaires, visuels, de l'élocution).

Plusieurs types de cellules souches ont montré un bénéfice potentiel. On peut citer les cellules souches hématopoïétiques (HSCs), les cellules souches neurales (NSCs), les cellules souches embryonnaires (ESCs) et les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) qui pourraient être utilisées en fonction des différents types de SEP. Ces différents types ont tous été largement étudiés chez les animaux. Certains d'entre eux sont dans les stades initiaux d'essais cliniques (essais incluant des personnes). Tant que les essais ne sont pas terminés, nous ne pouvons être certains qu'ils sont efficaces et sans danger. En ce qui concerne l'hypothèse de la piste virale, cette dernière a été mise à profit, dans notre laboratoire, pour la mise au point d'un anticorps monoclonal contre un rétrovirus (MSRV) impliqué dans le déclenchement de la SEP. En effet, depuis quelques années déjà, on se demande si l'apparition de la sclérose en plaques ne pourrait pas être liée à certains virus. On invoque à ce propos un sous-groupe particulier de virus appelés «rétrovirus endogènes» (appelés aussi «gènes ancestraux »).

Ces derniers font partie de notre génome mais restent le plus souvent inactifs, autrement dit, ils ne forment aucune protéine et ne se multiplient pas. On a mis en évidence la présence marquée d'un rétrovirus endogène particulier (MSRV, rétrovirus associé à la

sclérose en plaques) chez 80% des patients atteints de SEP. Ce rétrovirus semble capable de produire une certaine protéine d'enveloppe (env Protein) retrouvée dans le sang et dans le cerveau des patients atteints de SEP. Dans le modèle animal de la SEP, on s'est aperçu qu'une administration supplémentaire de cette protéine d'enveloppe accentuait les symptômes chez les animaux.

La stimulation du système immunitaire induit par cette protéine d'enveloppe est l'une des hypothèses avancées pour la pathogenèse (déclenchement et déroulement) de la SEP. Cette protéine se lie à certains récepteurs à la surface des monocytes (cellules du système immunitaire qui circulent dans le sang) dont la fonction est de reconnaître des structures d'agents pathogènes comme les virus ou les composants des parois des cellules bactériennes.

Une fois la protéine d'enveloppe liée à ces récepteurs, les monocytes sont stimulés. A leur tour, ils activent les lymphocytes T qui, à terme, endommagent le tissu cérébral. Une telle stimulation du système immunitaire pourrait, estime-t-on, influencer négativement l'évolution de la SEP.

Une stimulation préjudiciable du système immunitaire. Un anticorps, «protecteur» et «régulateur», a été ainsi mis au point en tant que nouvelle thérapie qui tenterait de combattre ces mécanismes pathogènes. L'anticorps fabriqué en laboratoire lie la protéine d'enveloppe (env Protein) du MSRV et inhibe son interaction avec les récepteurs des cellules immunitaires.

La «stimulation excessive» du système immunitaire induite par la protéine d'enveloppe devrait ainsi être atténuée. L'anticorps n'ayant aucune influence directe sur la réponse immunitaire normale et s'attaquant uniquement à la stimulation excessive du système immunitaire par le MSRV.

Il est espéré qu'il ne perturbera pas les réponses immunitaires classiques contre virus et bactéries. En conclusion, le XXI^e siècle s'ouvrira certainement sur des perspectives thérapeutiques très intéressantes,

mais nous ne pouvons pas répondre aujourd'hui à la question essentielle que posent les malades, à savoir quand pourront-ils disposer d'un traitement efficace ? Pour un tiers d'entre eux (les formes ambulatoires) et pour les personnes chez qui le diagnostic de SEP sera posé dans les années à venir, l'interféron bêta est à ce jour le seul traitement reconnu et il sera suivi d'autres, plus efficaces et moins contraignants dans les années qui viennent.

Pour les patients en phase progressive, dont l'invalidité augmente insidieusement, nous disposons de substances susceptibles d'être efficaces, mais la rapidité avec laquelle nous trouverons les meilleurs d'entre elles, dépend des moyens disponibles pour organiser des essais cliniques avec la rigueur scientifique indispensable.

Si les moyens nécessaires sont mis en œuvre avec diligence et persévérance, on peut espérer que la médecine pourra, dans peu de temps, maîtriser, ne fut-ce que partiellement, les deux problèmes cliniques qui donnent à la SEP son caractère si pénible : la fréquence imprévisible des poussées et la progression inéluctable du handicap.

K. S.

(*) Professeur des universités, directeur de recherches service d'immunologie des transplantations CHU de Lyon, France.