

LES BASES IMMUNITAIRES DE LA SEP

Sclérose en plaques : maladie auto-immunitaire ?

Les hypothèses actuelles concernant l'origine de la SEP opposent les partisans d'une cause infectieuse (virale notamment) et ceux d'une maladie auto-immunitaire au sens propre, mais elles se rejoignent pour admettre que, dans les deux cas, les lésions qui la caractérisent sont provoquées par un état d'hyperimmunité dont le point d'impact est la gaine des nerfs et/ou les cellules qui la fabriquent.

On considère également que les anomalies immunitaires ne sont pas limitées au SNC mais existent également en périphérie, au niveau des organes gérant les lymphocytes (thymus, ganglions lymphatiques, moelle osseuse, etc...). Cette notion est importante sur le plan du traitement, car la plupart des médicaments ne passant pas dans le SNC, il est heureux que nous puissions agir sur les lymphocytes anormaux avant qu'ils ne pénètrent dans le cerveau.

Si l'immunité joue incontestablement un rôle capital dans le développement et l'évolution de la SEP, on peut douter cependant qu'elle appartienne aux maladies auto-immunitaires au sens propre du terme.

Certes, elle partage avec ces dernières des caractères communs. En premier lieu, une prédominance dans le sexe féminin mais qui reste toutefois comparativement faible (F:H = 2:1 dans la SEP et 10:1 dans la maladie de Sjögren). Ensuite, comme les maladies auto-immunes à prédominance féminine, la SEP est fréquemment associée aux groupes CMH de classe II. Enfin comme dans ce groupe d'affections, il est fréquent de constater une diminution des poussées pendant la grossesse et, au contraire, une augmentation sensible au cours des trois premiers mois qui suivent la délivrance.

Mais contrairement aux maladies auto-immunes les premiers signes cliniques de la SEP s'observent à l'âge adulte, et non dans l'enfance ou chez des personnes âgées. De même, il n'existe aucun trouble important de la sécrétion des hormones sexuelles, notamment des oestrogènes et de la testostérone. L'argument le plus sérieux contre la nature auto-immune de la SEP repose sur le fait que non seulement il n'a jamais été possible de mettre en évidence un antigène unique responsable des réactions immunitaires, mais que nous avons au contraire de plus en plus de raisons de croire que plusieurs antigènes, et non un seul, sont impliqués. De même que la

prédisposition à la SEP est liée à des anomalies concernant plusieurs gènes, les réactions immunitaires peuvent être provoquées par divers antigènes, soit isolément, soit simultanément.

Même si la SEP n'est pas une affection auto-immunitaire, personne ne conteste le rôle capital joué par l'immunité. Cette notion est basée sur les anomalies immunitaires qui lui sont associées et dont le nombre ne cesse de croître au fur et à mesure que nos méthodes d'investigation se perfectionnent. Ces anomalies concernent aussi bien les mécanismes qui stimulent les réactions immunitaires que ceux qui les freinent. On sait en effet qu'un état d'immunité normale résulte du maintien permanent d'un équilibre, obtenu grâce à des interventions successives et alternées de ces deux mécanismes. Les cellules et les médiateurs chimiques impliqués dans le maintien de cet équilibre sont particulièrement nombreux et ce système de régulation est d'une grande complexité. Il s'avère malheureusement que dans la SEP, de très nombreux circuits immunitaires sont perturbés, ce qui complique la recherche d'une substance pouvant les corriger. Dans l'état actuel de nos connaissances, les efforts s'orientent donc vers des médicaments agissant sur plusieurs mécanismes, donc peu spécifiques, ou vers l'association de plusieurs substances.

Que se passe-t-il dans la sclérose en plaques ?

Même si les mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP paraissent complexes, il est possible d'imaginer la succession des événements qui aboutissent à la destruction de la gaine des nerfs, et qui sont sans doute proches de la réalité.

L'histoire commence dans l'enfance. Dans les premières années de la vie, nous sommes tous confrontés aux maladies infantiles, le plus souvent d'origine virale. Au cours de leur évolution, le système immunitaire élimine progressivement l'hôte indésirable et surtout, il garde en mémoire ses particularités, notamment les séquences des diverses protéines qui composent son enveloppe. Cette information, cette "photographie", est stockée dans des lymphocytes "à mémoire" ayant une longue durée de vie. Ils séjournent dans certains tissus et restent disponibles pour intervenir à la moindre alerte. Même après plusieurs années, si le même virus se représente, il est immédiatement identifié. Le système immunitaire se mobilise en masse et le détruit presque instantanément. C'est le principe de l'immunisation, phénomène très utile quand il fonctionne correctement et grâce auquel nous sommes désormais protégés contre la plupart des maladies infantiles.

Chez les enfants prédisposés à développer plus tard la SEP, c'est-à-dire chez qui la programmation génétique du système immunitaire est défectueuse, la mise en mémoire de la structure du virus est mal exécutée, la "photographie" est floue. Or il existe des similitudes entre les séquences des protéines de la membrane virale et celles des gaines des nerfs (mimétisme moléculaire). Si ces lymphocytes à mémoire pénètrent dans le cerveau, ils confondent ces deux structures, autrement dit reconnaissent la myéline comme étant un virus. Cette fausse reconnaissance donne l'alarme et le système immunitaire se mobilise pour attaquer la myéline.

En principe, ces lymphocytes à mémoire ne pénètrent pas dans le tissu cérébral protégé par une barrière au niveau des capillaires. Dans certaines circonstances, encore mal connues, les lymphocytes sont "activés", c'est-à-dire qu'ils deviennent agressifs. Ils sont alors capables en sécrétant certains médiateurs chimiques, de s'attacher à la paroi des vaisseaux cérébraux et de briser la barrière qui les empêchait d'entrer. Ils migrent dans le tissu cérébral et déclenchent une cascade de réactions immunitaires dirigées contre divers composants de la myéline.

Certaines cellules du système immunitaire (lymphocytes suppresseurs), capables de maîtriser et d'arrêter ces mécanismes d'agression, interviennent alors et mettent fin à la progression de la plaque. Cependant chaque fois que certaines conditions sont réunies, la même succession de phénomènes se produit et une ancienne plaque se réactive ou une nouvelle plaque se forme. C'est ce qui donne à la maladie son caractère clinique si particulier, d'évolution par poussées et rémissions.

Ce scénario explique pourquoi les plaques sont centrées sur un petit vaisseau, car c'est toujours lui le point de départ. Il explique également la diffusion d'un produit de contraste autour du vaisseau grâce à la rupture de la barrière, permettant de repérer les plaques "actives" à l'IRM, c'est-à-dire celles au niveau desquelles les lymphocytes sensibilisés à la PBM peuvent pénétrer momentanément dans le cerveau.