

# APPROFONDIR

ses connaissances

N°96 texte complet  
Fév. 2017

  
**arsep**  
fondation

## IMMUNOLOGIE

### et sclérose en plaques

**légende : lymphocytes T**  
@Inserm et Deguine Jacques



# IMMUNITÉ

## et sclérose en plaques (SEP)

L'immunité correspond à l'ensemble des mécanismes de défense dont le rôle est d'empêcher l'entrée et le développement d'un corps étranger dans l'organisme. L'efficacité du système immunitaire repose sur sa capacité à faire la différence entre les cellules propres à l'organisme et les éléments qui lui sont étrangers. En présence d'un antigène (substance étrangère à l'organisme), le système immunitaire fait intervenir des cellules appartenant aux globules blancs comme les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages. Les lymphocytes B sont responsables de la fabrication des anticorps.

Quand un antigène pénètre dans l'organisme, il est reconnu par les lymphocytes B. Il sera ensuite présenté aux lymphocytes T qui vont produire des médiateurs chimiques et activer 2 types de lymphocytes T : l'un déclenche la cascade de réactions immunitaires, l'autre est chargé de maintenir cette réaction dans certaines limites et de l'arrêter. **L'immunité est donc sous le contrôle de ces deux types de lymphocytes, qui dans des conditions normales sont en équilibre.**

Dans les maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques, les **lymphocytes T ne fonctionnent pas correctement** : ils ne sont plus capables de faire la différence entre les cellules « physiologiques » et les cellules « étrangères ». **Ils ne reconnaissent plus la gaine de myéline et l'attaquent** comme s'il s'agissait d'un virus envahissant.

Cette réaction auto-immune provoque la production des médiateurs chimiques, responsables de l'inflammation chronique. Cette réaction inflammatoire endommage non seulement la myéline, mais aussi les oligodendrocytes qui sont les cellules qui produisent la myéline dans le système nerveux central.

## APPROFONDIR ses connaissances

La cause de la SEP est inconnue à ce jour. Toutefois, elle est considérée comme une maladie auto-immune puisque le système immunitaire de l'individu se dérègle et considère la gaine de myéline (qui entoure le prolongement des neurones, l'axone) comme un corps étranger.

Au niveau physiopathologique, la maladie est caractérisée par l'apparition de plaques de démyélinisation (zone sans myéline), appelées « lésions » au sein de la substance blanche (zone du cerveau et de la moelle épinière où passent les axones) et dans lesquelles des cellules immunitaires sont présentes. Celles-ci proviennent du système immunitaire adaptatif et sont essentiellement des macrophages et en moindre quantité des lymphocytes T.

# Définitions

**SYSTÈME IMMUNITAIRE** : ensemble des mécanismes de défense de l'organisme. Il repose sur un système de communication qui doit discerner, dans l'organisme, les intrus pour les éliminer et ses propres composants afin de les ignorer. Il existe 2 types de système : l'inné et l'adaptatif.

**SYSTÈME IMMUNITAIRE INNÉ** : constitué de multiples barrières externes (ex : la peau) ou internes (ex : les muqueuses) qui communiquent et se complètent. Il répond aux intrusions de toute nature, de manière large et peu ciblée et joue un rôle dans l'activation de l'immunité adaptative. Les cellules qui interviennent dans la réponse immune innée sont les leucocytes (globules blancs), produites dans la moelle osseuse et présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes (ganglions, rate, amygdale) et dans de nombreux tissus de l'organisme. Les leucocytes sont différenciés en granulocytes (polynucléaires), en lymphocytes, en cellules dendritiques et en monocytes, qui, eux, se différencieront pour être capable d'infiltrer les tissus.

**SYSTÈME IMMUNITAIRE ADAPTATIF** : spécialisation des organismes supérieurs. La réponse immune adaptative est spécifique et douée de mémoire et fait intervenir les lymphocytes B, responsables de la production d'anticorps et dont la différenciation se fait dans la moelle osseuse et les lymphocytes T produits dans le thymus et capables de reconnaître spécifiquement un antigène donné.

**CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNE** : ce sont les monocytes, macrophages, lymphocytes B et les cellules dendritiques. Elles ont pour rôle de présenter un fragment d'antigène aux lymphocytes T.

**LYMPHOCYTES T CD4<sup>+</sup>** (lymphocytes T auxiliaires), agissent comme des intermédiaires de la réponse immunitaire et ne sont pas cytotoxiques (non toxiques pour les autres cellules).

Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> sont appelés ainsi car ils présentent une protéine : la CD4 et se reconnaissent des antigènes présentés par des cellules spécialisées via le Complexe majeur d'Histocompatibilité de classe II, entraînant une liaison spécifique, une prolifération et une différenciation des lymphocytes T CD4. Ils sécrètent alors une cytokine : l'interleukine 2 qui permettra d'activer des cellules qui agiront plus directement sur

la réponse immunitaire. Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ainsi activés peuvent se différencier en lymphocytes Th1, Th2 et Th17, selon les cytokines produites.

**LYMPHOCYTES T RÉGULATEURS** : sous-population de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ayant la propriété de bloquer la prolifération d'autres lymphocytes T. Ils ne sécrètent pas d'interleukine 2, mais ils inhibent les réponses des autres lymphocytes T CD4 et T CD8. Ils sont donc nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire.

**LYMPHOCYTES CD4<sup>+</sup> À MÉMOIRE** : ils sont spécifiques de l'antigène qu'ils ont rencontré initialement.

**LYMPHOCYTES T CD8<sup>+</sup>** ou lymphocytes T cytotoxiques : ils détruisent les cellules cancéreuses ou étrangères à l'organisme (comme lors d'une greffe) et les cellules infectées par un pathogène intracellulaire (virus, bactéries...). Ils sont cytotoxiques : ils peuvent détruire des cellules cibles présentant des antigènes spécifiques. On les appelle ainsi car ils présentent à leur surface une protéine, la CD8. Ils reconnaissent des antigènes présentés via le Complexe majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I, entraînant une liaison spécifique. Une fois activés, ils libèrent des protéines qui entraîneront la mort de la cellule cible. Lorsque les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> ont fini leur action, certains meurent, d'autres deviennent des lymphocytes T à mémoire.

**COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ**, appelé aussi HLA (Human Leukocyte Antigen). Les molécules HLA, situées à la surface des cellules présentatrices d'antigène (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B activés), présentent l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer. Cette rencontre initiale avec l'antigène donne lieu à la réponse primaire qui se développe en 1 à 2 semaines entraînant la naissance de lymphocytes B et T mémoires. Ces derniers pourront être réactivés lors d'une rencontre avec l'antigène conduisant à une réaction immunitaire en 1 à 3 jours, appelée réponse secondaire.

**LES INTERFÉRONS** sont des protéines (de la famille des cytokines) produites naturellement par les cellules de l'organisme. Ils stimulent les défenses immunitaires qui interviendront dans la réponse immune.

# Généralités

**LE PROCESSUS PATHOLOGIQUE DE LA SEP** implique une migration anormale de lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui est imperméable et qui sépare le sang du cerveau et de la moelle épinière, rendant ainsi le système nerveux central immuno-privilegié.

**LES LYMPHOCYTES** doivent être activés pour franchir cette barrière rendue perméable par un mécanisme non encore défini. Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer l'activation des lymphocytes. Mais la plus probable semble être que les lymphocytes T reconnaîtraient 2 antigènes, l'un d'un agent infectieux et l'autre de la myéline. Ils pourraient être activés en périphérie lors d'une infection, ce qui les rendrait capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'entraîner une inflammation au sein du système nerveux central. L'agent infectieux le plus cité dans le cadre de la SEP est l'Epstein Barr Virus (EBV).

**LES ANTIGÈNES MYÉLINIQUES** sont principalement des fragments de protéines constitutives de la myéline, mais certains sont non myéliniques et exprimés par les oligodendrocytes (cellules qui fabriquent la myéline). Ainsi, il n'existerait pas un seul mais plusieurs antigènes impliqués dans la SEP, variables d'un individu à l'autre et au cours du temps. La spécificité des anticorps retrouvés dans les lésions et le liquide céphalo-rachidien des personnes atteintes de SEP est incertaine. Certains anticorps reconnaissent des protéines de la myéline, d'autres se lient à des protéines associées à des cellules présentes dans le système nerveux central, comme les neurones ou les astrocytes (cellules appartenant aux cellules gliales et qui entourent les neurones). Récemment une étude controversée a montré qu'un canal potassique exprimé sur les cellules gliales était la cible d'auto-anticorps trouvés chez la moitié des malades.

- **lymphocytes T CD4<sup>+</sup> activés** de type Th1 et Th17 : ils jouent vraisemblablement un rôle important dans les mécanismes lésionnels.
- **lymphocytes TCD8<sup>+</sup>** : ils prédominent dans le système nerveux central suggérant une stimulation antigénique locale.
- **lymphocytes B du liquide céphalo-rachidien (LCR)** : ils subissent aussi une prolifération et une spécialisation de la protéine qui permet de reconnaître les antigènes.
- **cytokines pro-inflammatoires** : elles favorisent l'activation des cellules microgliales (cellules immunitaires du cerveau et de la moelle épinière, de type macrophages) et l'amplification de la réponse immunitaire en participant au recrutement des lymphocytes T, des lymphocytes B et aux macrophages.

Au sein du système nerveux central, sont réunis des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et des lymphocytes B capables de reconnaître des molécules de la myéline.

Sous l'action des cytokines produites par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> activés, les lymphocytes B et les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> anti-myélines deviennent des cellules effectrices, dont l'action contribue à la destruction de la myéline.

Un défaut des mécanismes d'immuno-régulation permet certainement le développement de cette cascade inflammatoire. En particulier, les lymphocytes T CD4 régulateurs (Treg) de patients atteints de SEP inhibent de manière moins efficace les lymphocytes T pathogènes.

# Les lymphocytes B dans la SEP

Ils **produisent des anticorps**. Ils présentent aussi des antigènes aux lymphocytes T, entraînant la production d'anticorps. Ainsi, les lymphocytes B et les anticorps jouent un rôle dans la physiopathologie de la SEP.

Des bandes oligoclonales d'immunoglobulines (soulignant la présence d'anticorps) sont présentes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez plus de 95% des personnes atteintes de SEP. Par ailleurs, les lymphocytes B et les anticorps sont présents dans les lésions actives et en bordure des lésions chroniques actives, alors qu'elles sont quasiment inexistantes dans les lésions inactives. De plus, le rituximab et l'ocrelizumab (anticorps dirigés contre la protéine CD20 présente sur les lymphocytes B), entraînent une destruction des lymphocytes B, permettant de réduire les lésions inflammatoires décelées par IRM ainsi que les poussées chez les personnes atteintes de la forme rémittente de SEP.

Une étude montre qu'un certain type de lymphocytes B, normalement associés aux personnes âgées et ayant des caractéristiques pro-inflammatoires, étaient augmentés chez les personnes SEP de - 60 ans comparativement à des témoins en bonne santé. De même, le nombre de ces lymphocytes B était augmenté dans le LCR par rapport au sang circulant. Ainsi, ces lymphocytes B associés aux personnes âgées pourraient contribuer à l'inflammation par l'induction des réponses des lymphocytes T et la production de cytokines pro-inflammatoires.

# Les lymphocytes T dans la SEP

Des études ont montré la présence de lymphocytes T dirigés contre des molécules de la myéline dans le sang de personnes atteintes de SEP. Par ailleurs, plusieurs données scientifiques, obtenues aussi bien chez l'homme que dans le modèle animal de la maladie, suggèrent que les lymphocytes T interviennent dans la physiopathologie de la SEP.

# Implication des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>

La SEP fait principalement intervenir les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et plus particulièrement la **sous-population Th1** qui coordonneraient la réaction inflammatoire **en ouvrant la barrière hémato-encéphalique**. Cependant, cette sous-population ne semble pas être la seule impliquée dans la SEP.

Chez l'homme, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> Th17 (lymphocytes T auxiliaires exprimant l'interleukine 17), sont augmentés dans le sang des personnes atteintes de SEP par rapport aux témoins. Il existe une corrélation positive entre le nombre de ces lymphocytes Th17 et l'activité clinique de la maladie : leur représentation est plus importante dans le liquide céphalo-rachidien des malades durant les poussées que lors des rémissions. Le nombre de lymphocytes T produisant de l'interleukine 17 est aussi augmenté dans le cerveau des personnes malades par rapport aux témoins, plus particulièrement dans les lésions actives ou en bordure des lésions chroniques actives. De plus, le fingolimod (Gilénia®) entraînerait une baisse des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> de type Th17. Enfin, un anticorps spécifiquement dirigé contre l'IL17 (Secukinumab) permet de diminuer l'inflammation cérébrale chez les patients SEP.

Mais, il est encore **difficile d'attribuer un rôle précis aux sous-populations** de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> Th1 et Th17. La complexité de leurs interactions et leurs implications respectives dans la physiopathologie de la SEP restent à déterminer avec précision.

# Implication des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>

Ces lymphocytes par leurs effets cytotoxiques peuvent induire directement des lésions au sein du système nerveux central. Chez l'homme, ils sont plus nombreux au sein des lésions que les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. Leur présence est associée à la destruction neuronale dans les lésions. On ne connaît pas les antigènes reconnus par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> qui pénètrent dans le cerveau. Les mêmes clones (ensemble de cellules strictement identiques sur le plan génétique) sont présents dans divers endroits du cerveau et dans le liquide céphalo-rachidien. Toutes ces données suggèrent que les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> sont impliqués dans la SEP et **pourraient avoir un rôle effecteur dans la destruction du tissu cérébral.**

Par ailleurs, les astrocytes, les oligodendrocytes et les neurones, au moins en conditions inflammatoires, expriment le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I (CMH-1), pour lesquels les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> ont une affinité particulière. La présence de ce CMH-1 sur ces cellules fait d'elles des cibles potentielles pour les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>.

## Les lymphocytes régulateurs dans la SEP

L'auto-immunité est un phénomène naturel qui correspond à une rupture de tolérance du système immunitaire. La présence de lymphocytes auto-réactifs chez des personnes en bonne santé suggère qu'il existe des mécanismes contrôlant cette auto-immunité. Une défaillance de ce système de régulation peut conduire à une maladie auto-immune. Ainsi, les cellules suppressives, telles que les lymphocytes régulateurs, pourraient jouer un rôle central dans le développement de la SEP.

## Lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> différenciés. Des études réalisées sur les lymphocytes T régulateurs du sang ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre la quantité retrouvée chez les personnes SEP et des personnes en bonne santé. En revanche, des études ont suggéré un défaut fonctionnel des lymphocytes T régulateurs chez les malades. Mais ces résultats sont controversés. L'équipe du Pr D.A. Laplaud a montré que l'utilisation conjointe de 2 marqueurs cellulaires permettant de sélectionner les lymphocytes T régulateurs et de supprimer les lymphocytes T effecteurs présents dans le sang, ne laissait plus apparaître ce défaut fonctionnel.

Les lymphocytes T régulateurs sont retrouvés dans le LCR des malades, mais sont absents ou présents en très faible quantité dans les lésions. L'absence de ces lymphocytes dans le tissu inflammatoire serait due soit à leur élimination soit à leur différenciation en lymphocytes effecteurs (mécanisme de plasticité). En effet, certains chercheurs ont montré que les lymphocytes T régulateurs présents dans le LCR présentaient des caractéristiques les rendant très susceptibles à une mort programmée.

## Lymphocytes B régulateurs

Les lymphocytes B régulateurs ont été récemment décrits mais peu d'études se sont intéressées à leur implication dans la SEP. Les résultats concernant leur nombre et leur fonction chez les personnes atteintes de SEP sont contradictoires.



# Les différents mécanismes possibles

Toutes les études menées sur les différents acteurs de l'immunité dans la physiopathologie de la SEP ont permis de mettre en place des hypothèses expliquant le déclenchement de la maladie. Ces hypothèses intègrent les données neuropathologiques, génétiques, épidémiologiques et immunologiques obtenues chez l'homme et chez l'animal.

**La première hypothèse**, la plus évoquée ces dernières décennies, est celle impliquant des lymphocytes T Th1 auto-réactifs. Ces lymphocytes seraient activés en périphérie par mimétisme suite à la présentation de molécules provenant du virus Epstein Barr (EBV) et proches de celles de la myéline. Cette activation leur permettrait de traverser la barrière hémato-encéphalique, par un mécanisme non encore élucidé, et de rejoindre le système nerveux central où ils entraîneraient une action délétère en induisant une inflammation et en recrutant d'autres cellules du système immunitaire.

**La deuxième hypothèse** se base sur un défaut de régulation chez les personnes atteintes de SEP. L'activation en périphérie des lymphocytes T par mimétisme avec l'EBV ne serait pas contenue par le système d'autorégulation. De ce fait, des lymphocytes T entreraient dans le système nerveux central activant les lymphocytes T Th17 qui conduisent à l'entrée de lymphocytes T Th17 et Th1 par activation des cellules endothéliales (cellules recouvrant l'intérieur des vaisseaux).

**La troisième hypothèse** implique les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et associe les données génétiques, environnementales et le système immunitaire. A la suite d'un déficit fonctionnel d'origine génétique, l'infection au virus Epstein Barr serait mal contrôlée par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. Ainsi, des lymphocytes B auto-réactifs et infectés par ce virus pourraient pénétrer dans le tissu cérébral, y survivre et devenir responsables de la survie des lymphocytes T auto-réactifs. Ils pourraient également présenter des auto-antigènes à ces lymphocytes T auto-réactifs entraînant ainsi les atteintes et entretenant la réaction inflammatoire locale.

**Enfin une dernière hypothèse** suggère que le point de départ de la maladie se situe dans les oligodendrocytes eux-mêmes. Cette hypothèse suppose que le système immunitaire intervient dans un deuxième temps. La physiopathologie de la SEP s'expliquerait par une dégénérescence des oligodendrocytes, selon des mécanismes non déterminés, conduisant à un relargage en périphérie de protéines myéliniques et à une activation du système immunitaire.

## Conclusion

Malgré les nombreuses études menées sur la maladie, aucun mécanisme clair ne permet d'expliquer son développement. La difficulté provient du fait que la sclérose en plaques touche le cerveau et la moelle épinière qui sont difficiles d'accès.

L'étude du tissu cérébral ne peut se faire qu'après décès de la personne, ce qui ne permet pas des analyses dynamiques de la situation. Les analyses doivent donc se focaliser sur des compartiments accessibles comme le sang ou le liquide céphalo-rachidien, dont l'environnement inflammatoire est certainement très différent de celui du système nerveux central. Mais, le rôle du système immunitaire est évident et fait intervenir différents sous-types cellulaires ayant eux mêmes des effets multiples.

Emmanuelle Plassart-Schiess, d'après les informations fournies par David-Axel Laplaud  
membre du Comité Médico-Scientifique de la Fondation ARSEP  
Inserm UMR 1064 et service de neurologie, CHU de Nantes

# APPROCHES THÉRAPEUTIQUES :

## Traitements agissant sur le système immunitaire

Même imparfaite, la connaissance du fonctionnement du système immunitaire a permis de développer des approches thérapeutiques de plus en plus efficaces et innovantes. Le tableau ci-dessous reprend les traitements actuellement utilisés dans la SEP.

Traitement	Action
<b>IMMUNOMODULATEURS</b>	
<b>INTERFÉRON B</b> (Avonex®, Betaféron®, Extavia®, Plégridy®, Rebif®)	Module la présentation des antigènes. Il exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Cette liaison déclenche une cascade complexe d'événements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de molécules.
<b>ACÉTATE DE GLATIRAMÈRE</b> (Copaxone®)	Il régule la production des cytokines
<b>DIMÉTHYLE-FUMARATE</b> (Tecfidera®)	Mécanisme d'action mal connu, activité anti-oxydative et anti-inflammatoire. Il réduirait les mécanismes d'adhérence cellulaire et la production de cytokines.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>	
<b>NATALIZUMAB</b> (Tysabri®)	Anticorps monoclonal qui « empêche » l'entrée de certains globules blancs dans le cerveau et qui réduit ainsi l'inflammation.
<b>FINGOLIMOD</b> (Gylénia®)	Molécule empêchant les lymphocytes T de sortir des ganglions lymphatiques et d'aller vers le système nerveux central.
<b>MITOXANTRONE</b> (Esep®)	Ce médicament est un cytostatique. Il empêche la croissance de certaines cellules.
<b>ALEMTUZUMAB</b> (Lemtrada®)	Il agit sur le système immunitaire de manière à limiter ses dommages sur le système nerveux en provoquant la dégradation des lymphocytes T et B.
<b>TÉRIFLUNOMIDE</b> (Aubagio®)	Il bloque de façon sélective et irréversible une enzyme impliquée dans la prolifération et le fonctionnement des lymphocytes B et T activés.

SOUTENEZ LA RECHERCHE SUR LA SEP AVEC :  
FONDATION ARSEP - 14 RUE JULES VANZUPPE - 94200 IVRY SUR SEINE

**WWW.ARSEP.ORG**

