

Le rôle des cytokines et des molécules d'adhérence cellulaire dans la formation des lésions de la sclérose en plaques

**Patrick Cossette
Pierre Duquette
Jack P. Antel**

La sclérose en plaques est une maladie démyélinisante inflammatoire chronique qui atteint de façon sélective la myéline du système nerveux central. L'étiologie de cette maladie neurologique – fréquente – demeure inconnue. L'hypothèse selon laquelle une réponse immune aberrante serait à l'origine des plaques de démyélinisation, ainsi que des lésions axonales, est couramment admise. Un stimulus de l'environnement, tel qu'une infection virale non spécifique, pourrait déclencher cette réponse immunitaire, chez un individu ayant déjà une susceptibilité génétique à la maladie. L'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans cette cascade immunologique a permis de mettre au point certains traitements immunomodulateurs comme les interférons β ; ils diminuent la progression de cette maladie pour laquelle aucun traitement étiologique ne s'était avéré efficace. La compréhension des mécanismes immunologiques impliqués dans la sclérose en plaques permet maintenant d'envisager des traitements mieux ciblés.

ADRESSES

P. Cossette : *résident en neurologie*. Hôpital Notre-Dame, 1560, rue Sherbrooke est, Montréal, Québec, H2L 4M1 Canada. P. Duquette : *professeur titulaire de clinique*. Faculté de médecine, Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, 1560, rue Sherbrooke est, Montréal, Québec, H2L 4M1 Canada. Jack P. Antel : *neurologue en chef, professeur et directeur*. Département de neurologie et de neurochirurgie, Institut et hôpital neurologiques de Montréal, Université McGill, 3801, rue de l'Université, Montréal, Québec, H3A 2B4 Canada.

La sclérose en plaques (SEP) est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes chez les jeunes adultes en Amérique du Nord, avec une prévalence de plus de 60 individus pour 100 000 [1]. Au Canada, la prévalence pourrait atteindre 150 individus par 100 000 habitants [2]. Dès

1835, Jean Cruveilhier fit la première description des multiples petites lésions de la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière retrouvées dans cette affection qu'il a appelée « sclérose en plaques », ou « en îles ». Par la suite, Charcot a décrit en 1868 l'évolution classique des différents symptômes de la mala-

die avec ses poussées et ses rémissions. Ainsi, dès la fin du siècle dernier, la description clinique, l'anatomie pathologique et l'épidémiologie de la maladie étaient bien connues dans la littérature médicale [3].

Encore aujourd'hui, l'étiologie de la SEP nous échappe. Cependant, on suppose qu'une réponse immune aberrante, relayée par les lymphocytes T, provoque la démyélinisation et les lésions axonales du système nerveux central (SNC). Un stimulus non spécifique lié à l'environnement, comme une infection virale, pourrait déclencher cette réponse immune anormale chez un individu ayant une susceptibilité génétique à la maladie [2]. L'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans cette réponse auto-immune suscite beaucoup d'intérêt. Ce n'est que tout récemment que les efforts des chercheurs en neuro-immunologie ont permis de modifier avec succès l'évolution de cette maladie pour laquelle aucun traitement ne s'était avéré efficace.

Les facteurs de susceptibilité génétique

Une prédisposition familiale est remarquable dans la SEP : jusqu'à 23 % des malades ont un membre de leur famille souffrant de la même affection [4], et l'étude des jumeaux monozygotes montre une concordance d'au moins 31 % pour la maladie [5]. On retrouve une incidence de SEP nettement augmentée chez les Caucasiens et cette prédominance ethnique s'explique en partie par l'association de la SEP à différents gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, situés sur le chromosome 6. L'association la plus forte est retrouvée dans la sous-région DR2 du groupe HLA, plus spécifiquement avec l'haplotype HLA-D R B 1 * 1 5 0 1 - D Q A 1 * 0 1 0 2 - D Q B 1 * 0 6 0 2 [6]. En outre, des études portant sur les enfants adoptés, ainsi que les demi-frères et demi-sœurs montrent la communauté génétique des sujets atteints à l'intérieur d'une famille [7]. De multiples gènes semblent impliqués dans la physiopathologie de la SEP. Ces données épidémiologiques démontrent cependant que les fac-

teurs génétiques, comme l'association aux gènes du CMH, ne sont ni nécessaires ni suffisants pour expliquer la survenue de la maladie.

Une réponse immunitaire en partie localisée dans le système nerveux central

Un fait notable dans la SEP est l'absence des marqueurs biologiques habituels de l'inflammation dans le sérum, alors qu'une légère inflammation du liquide céphalorachidien (LCR), avec augmentation des protéines et des lymphocytes, sont la plupart du temps retrouvées en phase aiguë de la maladie. Également, on a observé chez une majorité de ces malades la présence d'une synthèse accrue des immunoglobulines de type IgG dans le LCR, avec un profil oligoclonal à l'immunoélectrophorèse. Ainsi, ces premières données suggéraient une réponse immunitaire apparemment restreinte au SNC. L'analyse détaillée des anticorps retrouvés dans le LCR a montré que ceux-ci étaient dirigés contre de multiples antigènes, dont certains constituants de la myéline et des virus [3]. Ils n'ont cependant pas permis d'identifier un antigène spécifique responsable de la maladie. On a postulé que ces anticorps pouvaient participer à la formation des lésions de la SEP.

La théorie actuelle concernant la physiopathologie de la SEP invoque un processus d'auto-immunité qui n'est pas encore prouvé de façon certaine (*m/s n° 8, vol. 8, p. 872*). On suppose qu'il y a initialement activation de lymphocytes T qui reconnaissent les antigènes de la myéline ou des oligodendrocytes. Cette activation serait nécessaire pour permettre le passage des cellules T à travers la barrière hémato-encéphalique. Par la suite, d'autres cellules immunitaires, dont des macrophages et des lymphocytes B, envahissent le site inflammatoire et provoquent les lésions tissulaires. Une classe spécifique de molécules, les cytokines, sont produites par ces différentes cellules inflammatoires «immigrantes», ainsi que par les cellules gliales du SNC. Les cytokines régleraient le niveau des réponses immunes et participeraient à la genèse des lésions. C'est une partie

de ce cheminement que nous allons décrire.

L'encéphalite allergique expérimentale : un modèle animal de sclérose en plaques

L'hypothèse d'un désordre de l'immunité dans la SEP est renforcée par l'existence d'un modèle animal de maladie démyélinisante auto-immune, l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE). Dans ce modèle, des lésions inflammatoires démyélinisantes sont induites chez l'animal (rat, souris, singe) par l'injection systémique de différents constituants peptidiques de la myéline comme la protéine basique de la myéline (MBP) et la protéine protéolipidique (PLP) [8, 9]. L'EAE peut également être induite par le transfert passif de lymphocytes T activés par ces mêmes antigènes chez un autre animal ou *in vitro* [8].

La réponse immunitaire inflammatoire observée dans l'EAE implique une interaction spécifique entre les récepteurs à la surface des lymphocytes T de type CD4 et le peptide dit «encéphalitogénique». Cette liaison est favorisée par les cellules présentatrices d'antigène qui, en périphérie, sont principalement les macrophages et les cellules dendritiques. Dans le SNC, les cellules endothéliales, les cellules microgliales et les astrocytes peuvent également assumer cette fonction [3]. Ces cellules portent à leur surface les molécules du CMH de classe II qui forment un sillon contenant l'antigène à reconnaître par les lymphocytes T. L'ensemble des interactions entre l'antigène, les molécules du CMH à la surface du macrophage et le récepteur du lymphocyte T forment un complexe trimoléculaire et induit une prolifération clonale de lymphocytes T autoréactifs, dirigés contre l'antigène de la myéline (*figure 1*).

Il est intéressant de noter qu'il existe, dans l'EAE, une variabilité de la réponse clinique selon la constitution génétique de l'animal. En particulier, la présence de gènes spécifiques codant pour certains haplotypes des molécules du CMH de classe II, de même que pour certains clones des récepteurs des lymphocytes T, seraient nécessaires à

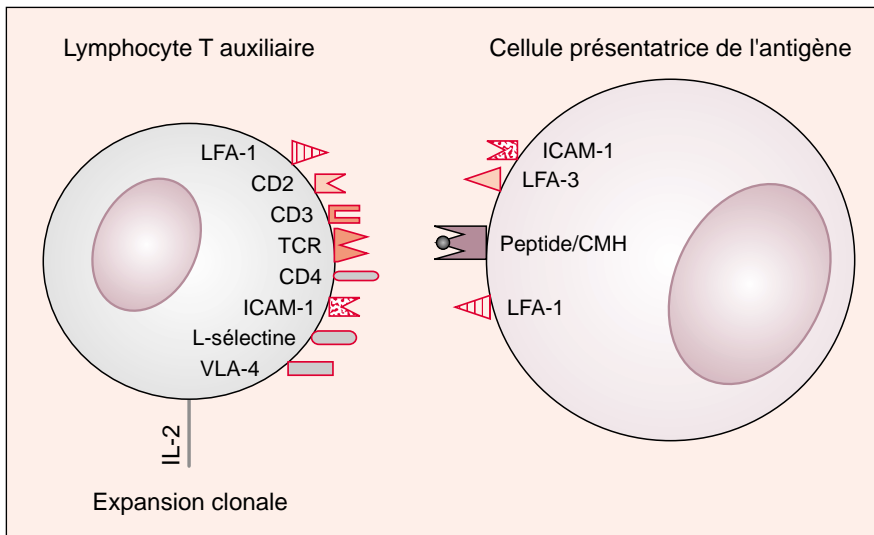


Figure 1. **Activation des lymphocytes T.** L'activation des lymphocytes dirigés contre les antigènes de la myéline du système nerveux central (MBP, PLP) nécessite l'interaction avec une cellule présentatrice d'antigène. Celle-ci porte à sa surface les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II qui forment un sillon à l'intérieur duquel on retrouve le peptide antigénique. Ce complexe peptide antigénique-CMH est reconnu par un récepteur spécifique (TCR) à la surface des lymphocytes T de type CD4, formant un complexe trimoléculaire. Différentes molécules d'adhérence cellulaire (ICAM-1) et les antigènes associés aux lymphocytes (LFA-1, LFA-3) jouent également un rôle dans la reconnaissance de l'antigène, en renforçant l'interaction entre le peptide antigénique et le TCR. L'ensemble de ces interactions entraîne une expansion clonale des lymphocytes T spécifiques dirigés contre la myéline. (D'après [13].)

l'induction des lésions [10]. Des mécanismes immunogénétiques apparentés pourraient déterminer en partie la susceptibilité à la SEP chez l'humain.

Induction de la réponse immunitaire dans la sclérose en plaques

La phase d'induction de la maladie demeure une étape mal comprise dans la pathogénie des lésions de la SEP. Des lymphocytes T activés, dirigés contre différents antigènes de la myéline centrale, sont retrouvés dans le sérum et le LCR des malades, et parfois aussi chez des sujets normaux. Cette activation des lymphocytes T pourrait survenir par exposition directe aux antigènes de la myéline dans le SNC ou encore dans les ganglions lymphatiques cervicaux, après transport de ces mêmes antigènes. Il pourrait également s'agir de cellules T autoréactives naturelles qui n'auraient pas été supprimées au cours du développement de l'individu [3].

Une autre possibilité consiste en une sensibilisation des lymphocytes T par exposition à un agent exogène (infectieux ou autre), partageant des déterminants antigéniques communs à la myéline. En effet, des déterminants peptidiques de certains agents infectieux (virus, bactérie) peuvent activer des clones de cellules T spécifiques de la MBP, par un mécanisme que l'on appelle mimétisme moléculaire (*m/s n° 7, vol. 11, p. 1051*) [11]. Dans tous les cas, la présence de cellules immunes autoréactives suggère un dysfonctionnement dans les mécanismes de suppression ou d'inhibition du système immunitaire des malades atteints de SEP. Ce dysfonctionnement de l'immunorégulation pourrait être déterminé par le code génétique de l'individu.

Les lymphocytes ne sont normalement pas retrouvés dans le SNC. Ainsi, pour permettre le passage des cellules T autoréactives dans le parenchyme cérébral, l'activation des lymphocytes dans le sérum doit s'accompagner d'un accroissement de la perméabilité, plus ou moins

sélective, de la barrière hémato-encéphalique. Ce bris de la barrière hémato-encéphalique surviendrait précocement dans la SEP et on peut l'observer en clinique à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, après injection intraveineuse d'un produit de contraste comme le gadolinium [12].

L'implication des molécules d'adhérence cellulaire

Le passage des lymphocytes T activés dans le SNC constitue une étape-clé dans le déclenchement de la réponse auto-immune responsable des lésions démyélinisantes dans l'EAE et la SEP. Cette migration transendothéliale dépendrait des molécules d'adhérence cellulaire à la surface des lymphocytes et des cellules de l'endothélium vasculaire (figure 2). Ainsi, les lymphocytes circulants interagiraient d'abord avec les sélectines, créant un lien faible avec les cellules endothéliales. Par la suite, cette liaison serait consolidée par l'action des intégrines β_2 , présentes à la surface des lymphocytes (LFA-1, VLA-4) et des cellules endothéliales (ICAM-1 et ICAM-2, VCAM-1). La migration cellulaire se complète par le passage au travers des cellules endothéliales, favorisé par des signaux chimiotactiques comme le C5a, le PAF et les chimiokines (pour revue voir [13]).

Une augmentation des concentrations des molécules d'adhérence cellulaire circulantes a été retrouvée chez les patients atteints de SEP [13]. Ces concentrations semblent corrélées à l'aggravation clinique de la maladie et à l'activité inflammatoire des lésions, comme cela a été montré en résonance magnétique nucléaire [14]. Dans la phase d'induction de l'EAE, les concentrations de VCAM-1 et de L-sélectine sont également augmentées. En outre, l'expression de l'intégrine VLA-4 à la surface des lymphocytes T dirigés contre la MBP et la PLP serait nécessaire pour permettre leur passage dans le SNC de l'animal. La manipulation des interactions entre les molécules d'adhérence cellulaire, notamment par des anticorps monoclonaux (anti-VLA-4, anti-VCAM-1) peut diminuer l'activité de la maladie dans ce modèle (*m/s n° 7, vol. 11, p. 1051*) [13].

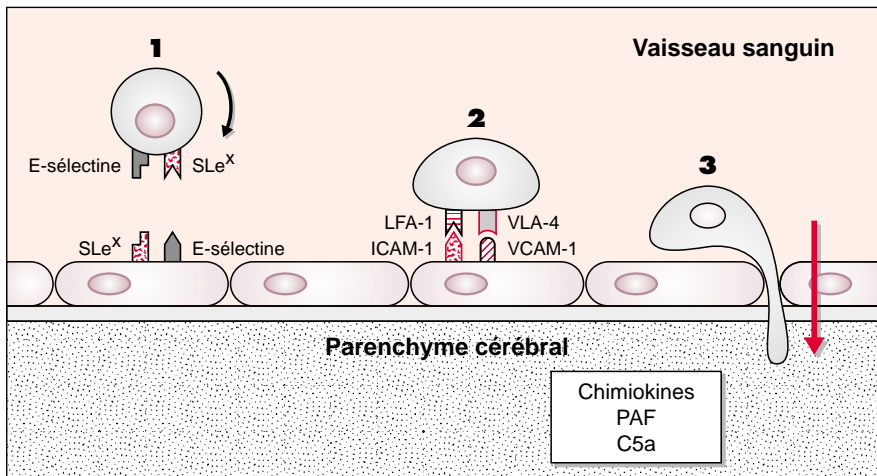


Figure 2. **Migration transendothéliale.** La migration des lymphocytes T activés à travers la barrière hémato-encéphalique implique l'interaction avec les différentes molécules d'adhérence cellulaire à la surface des lymphocytes et des cellules de l'endothélium vasculaire. (1) Les lymphocytes circulants sont d'abord ralentis par l'action des sélectines, formant un lien faible avec la cellule endothéliale. (2) Puis cet attachement à la paroi vasculaire est renforcé et stabilisé par l'interaction des molécules d'adhérence intercellulaire (ICAM-1) et vasculaire (VCAM-1) avec les antigènes associés aux lymphocytes (LFA-1 et VLA-4). (3) Les lymphocytes peuvent ensuite migrer à travers l'endothélium et atteindre le parenchyme cérébral sous l'influence de signaux chimiotactiques (chimiokines, PAF, C5a). (D'après [13].)

Le rôle des cytokines

Il semble acquis que la pathogénie de la SEP implique des anomalies de l'immunorégulation. En particulier, de multiples expériences ont démontré que les patients en phase active de la maladie présentent une diminution de l'activité des lymphocytes T suppresseurs CD8, une augmentation du rapport des lymphocytes CD4/CD8, ainsi qu'une augmentation des lymphocytes activés dirigés contre la myéline (pour revue voir [15]).

Il existe également deux phénotypes non exclusifs de lymphocytes T auxiliaires, activés par la réaction contre l'auto-antigène de la myéline (figure 3), qui sont définis par le type de cytokines sécrétées (*m/s n° 5, vol. 10, p. 610*) (pour revue voir [16, 17]). Ainsi, les cellules de type T-auxiliaire 1 (Th1) produisent surtout des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2, l'IFN- γ et le TNF- α . Ces lymphocytes T sont impliqués dans la réponse inflammatoire de type retardée, favorisant le recrutement d'autres cellules inflammatoires (macrophages, microglie) au site de stimulation. De plus, ils seraient responsables de la différen-

ciation des lymphocytes CD8 en cellules mûres cytotoxiques. En contrepartie, les cellules de type Th2 sécrètent principalement l'IL-4, l'IL-10 et le TGF- β , qui ont une action antagoniste des effets des cellules de type Th1 sur la réponse immunitaire. Ces molécules seraient également nécessaires pour la différenciation des lymphocytes B en cellules mûres produisant des anticorps. Ainsi, on pense que l'augmentation des auto-anticorps retrouvés dans le LCR des patients atteints de SEP serait un processus secondaire à l'activation des lymphocytes T. Enfin, l'expression des molécules d'adhérence cellulaire est réglée à un niveau plus élevé par l'action de certaines cytokines comme l'IL-1 β , le TNF- α et l'IFN- γ . Les réponses immunes sont ainsi modulées par l'action des cytokines. Le TNF- α est l'une des cytokines impliquées de façon prédominante dans le processus de démyélinisation inflammatoire de la SEP [18]. Elle est surtout produite par les macrophages, mais également par les lymphocytes de type Th1, les astrocytes et les cellules microgliales. Il est établi que la concentration de TNF- α du LCR est élevée dans les phases actives

de la SEP et que cette élévation peut précéder les signes cliniques d'aggravation (*m/s n° 9, vol. 7, p. 983*) [19, 20]. Outre son activité pro-inflammatoire, le TNF- α exerce une action cytotoxique pour les oligodendrocytes qui produisent la myéline centrale [21]. Également, dans l'EAE, la sévérité de la maladie peut être réduite de façon significative chez l'animal, après administration d'un anticorps anti-TNF [22].

Processus de démyélinisation

D'autres mécanismes sont impliqués dans la démyélinisation des axones du SNC, soit par toxicité sur les oligodendrocytes, soit par atteinte de la myéline elle-même [13] (figure 3). Ainsi, les lymphocytes T produisent les perforines, protéines capables de lyser les cellules [23]. Les macrophages stimulés par la réponse inflammatoire produisent des protéinases, des radicaux libres et du monoxyde d'azote (NO), qui joueraient un rôle dans le processus de démyélinisation. Les anticorps dirigés contre les antigènes de la myéline favorisent le contact entre les macrophages et la myéline et peuvent déclencher l'action du complexe d'attaque membranaire. L'action du complément peut également occasionner des lésions par la formation de pores dans la membrane de la myéline.

Il est intéressant de noter que les gènes codant pour les principales molécules impliquées dans la formation des lésions de la SEP (CMH de classe II, TNF- α et complexe d'attaque membranaire) sont tous situés sur le chromosome 6, à proximité de l'haplotype HLA-D R B 1 * 1 5 0 1 - D Q A 1 * 0 1 0 2 - D Q B 1 * 0 6 0 2. Près de ce locus, on retrouve également les gènes contrôlant le traitement et le transport de l'antigène, les gènes de certaines protéines du complément (C2, C4 et facteur β), le gène de la protéine 70 du choc thermique, ainsi que le gène de la glycoprotéine myéline-oligodendrocyte (MOG). Ces observations, ainsi que l'association de cet haplotype avec la SEP, suggèrent un rôle central de ce site dans la physiopathologie de la maladie [6].

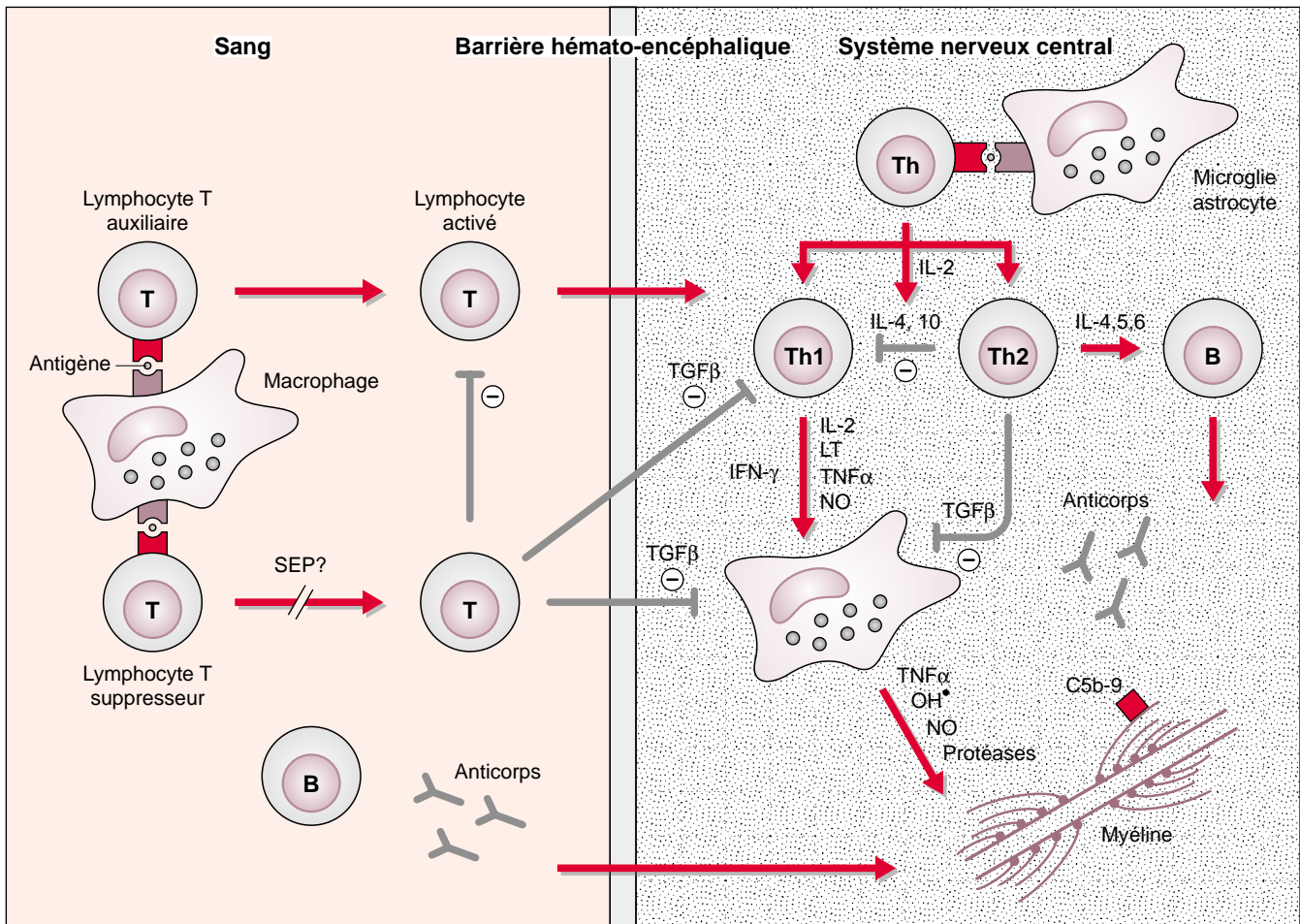


Figure 3. **Pathogénie de la sclérose en plaques.** Ce schéma résume les événements successifs conduisant aux lésions démyélinisantes de la sclérose en plaques induites par les lymphocytes T autoréactifs dirigés contre des antigènes de la myéline centrale. L'activation des lymphocytes T se fait en périphérie, notamment lors d'une infection virale, et est nécessaire pour permettre le passage des cellules T dans le système nerveux central (SNC). Cette activation s'accompagne d'une présence accrue des molécules d'adhérence cellulaire à la surface des lymphocytes T et de l'endothélium vasculaire, permettant le passage des cellules T à travers la barrière hémato-encéphalique. Une fois dans le SNC, le lymphocyte doit rencontrer une cellule présentatrice d'antigène (microglie, astrocyte) exprimant un auto-antigène à l'intérieur d'un sillon, formé par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. L'interaction du complexe trimoléculaire formé de l'auto-antigène, du CMH et d'un récepteur spécifique du lymphocyte T (TCR), induit une prolifération clonale des cellules T « immigrantes ». Deux différents phénotypes de lymphocytes T auxiliaires (CD4) sont alors induits, engendrant deux types de réponses immunes relayées par les cytokines : (1) La réponse Th1, produisant des cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α), qui vont favoriser la libération de molécules toxiques pour la myéline (radicaux libres, NO, protéases), et également augmenter l'activité phagocytaire des macrophages et de la microglie ; (2) La réponse Th2, produisant des cytokines avec des propriétés anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β), qui vont contre la réponse Th1. Ces cytokines favorisent l'activation des plasmocytes, qui synthétisent localement des anticorps dirigés contre la myéline. Ces auto-anticorps peuvent également pénétrer le SNC par rupture de la barrière hémato-encéphalique et participent au processus de démyélinisation en activant le complément. Ils forment le complexe d'attaque membranaire et contribuent ainsi à la formation de pores, puis de lésions de la myéline. LT : leucotriène. (D'après [13].)

Considérations thérapeutiques

De nombreux traitements immunosuppresseurs ont été tentés chez les malades atteints de SEP (pour revue

voir [15, 24]). Parmi ceux-ci, on a montré que l'on pouvait diminuer le nombre d'exacerbations cliniques de la SEP avec le copolymère-1. Ce peptide synthétique, ayant des propriétés antigéniques apparentées à la MBP,

bloquerait la liaison entre les molécules du CMH de classe II et l'antigène de la myéline dans le complexe trimoléculaire. Cependant, ce n'est que récemment qu'il a été démontré que l'on pouvait prévenir la progres-

sion de la maladie par les interférons β (IFN β -1a et IFN β -1b). Ainsi, deux études indépendantes ont montré que l'IFN β -1b diminue la fréquence, la durée et l'intensité des rechutes, outre qu'il prévient l'apparition de nouvelles plaques visibles en imagerie par résonance magnétique nucléaire [25-27]. Le mécanisme par lequel l'IFN β -1b ralentit la progression clinique de la maladie chez ces patients demeure incertain. Il est cependant connu que l'IFN β -1b inhibe la réplication virale et constitue un agent antiprolifératif. Il possède également certaines propriétés immunomodulatrices, notamment en inhibant la synthèse et l'action de l'IFN- γ et du TNF- α [28]. De plus, l'IFN β -1b augmente l'activité des lymphocytes T suppresseurs, tout en réduisant l'expression des antigènes du CMH de classe II à la surface des cellules gliales présentatrices d'antigènes [29]. Enfin, l'IFN β induit une expression accrue de l'interleukine-10 (IL-10) [30], une molécule qui exerce un puissant effet anti-inflammatoire. Ces découvertes majeures ont ravivé l'enthousiasme des chercheurs en neuro-immunologie et des protocoles de traitements immunorégulateurs plus spécifiques de la SEP sont à l'essai. Nous croyons qu'une meilleure compréhension des mécanismes immunologiques impliqués dans la SEP permettra des interventions thérapeutiques encore plus spécifiques et efficaces que les traitements actuels ■

RÉFÉRENCES

- Kurtzke JF. The geographical distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 65-80.
- Talbot P. Implication des virus dans la sclérose en plaques. *Med Sci* 1995; 11: 837-43.
- Francis GS, Duquette P, Antel JP. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann 1995; 1307-44.
- Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risk for relatives. *Am J Med Genet* 1988; 29: 533-41.
- Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281-5.
- Oksenberg JR. Immunogenetics and heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 40: 557-8.
- Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ, et al. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature* 1995; 377: 150-1.
- Pettinelli CB, McFarlin DE. Adoptive transfer of experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice after *in vitro* activation of lymph node cells by myelin basic protein: requirement for LY1+2- T lymphocytes. *J Immunol* 1981; 127: 1420-3.
- Yamamura T, Nimakawa T, Endoh M, et al. Experimental allergic encephalomyelitis induced by proteolipid apoprotein in Lewis rat. *J Neuroimmunol* 1986; 12: 143-153.
- Acha-Orbea H, Mitchell DJ, Timmermann L, et al. Limited heterogeneity of T cell receptors from lymphocytes mediating autoimmune encephalomyelitis allows specific immune intervention. *Cell* 1988; 54: 263-73.
- Wucherpfenning KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T-cell mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995; 80: 695-705.
- Smith ME, Stone LA, Albert PS, et al. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol* 1993; 33: 480-9.
- Hartung HP, Archelos JJ, Zielasek J, et al. Circulating adhesion molecules and inflammatory mediators demyelination: a review. *Neurology* 1995; 45 (suppl 6): S22-32.
- Hartung HP, Michels M, Reiners K, et al. Soluble ICAM-1 serum levels in multiple sclerosis and viral encephalitis. *Neurology* 1993; 43: 2331-5.
- Bansil S, Cook SD, Rohowsky-Kochan C. Multiple sclerosis: Immune mechanism and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995; 37 (suppl 1): S87-101.
- Woodroffe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology* 1995; 45 (suppl 6): S6-10.
- Olsson T. Cytokine producing cells in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45 (suppl 6): S11-15.
- Hauser SL. Tumor necrosis factor: immunogenetics and disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 702-4.
- Sharief MK, Phil CBM, Hentges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Eng J Med* 1991; 325: 467-72.
- Rieckmann P, Albrecht M, Kitz B, et al. Tumor necrosis factor-alpha messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol* 1995; 37: 82-8.
- Selmaj KW, Raine CS. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage *in vitro*. *Ann Neurol* 1988; 23: 339-46.
- Ruddle NH, Bergman CM, McGrath KM, et al. An antibody to lymphotoxin and tumor necrosis factor prevents transfer of experimental allergic encephalomyelitis. *J Exp Med* 1990; 172: 1193-200.
- Golstein P. Deux mécanismes moléculaires pour la cytotoxicité T: perforine/granzymes et Fas. *Med Sci* 1995; 11: 99-104.
- Polman CH, Hartung HP. The treatment of multiple sclerosis: current and future. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 200-9.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis II. MRI analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-7.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
- Brod SA, Marshall GD Jr, Henninger EM, et al. Interferon- β_{1b} treatment decreases tumor necrosis factor-alpha and increases interleukin-6 production in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 1633-8.
- Goodkin DE. Interferon beta-1 β . *Lancet* 1994; 344: 1057-60.
- Rudick RA, Ransohoff RM, Pepler R, et al. Interferon beta induces interleukin-10 expression: relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 40: 618-27.

TIRÉS À PART

P. Duquette.

Summary

The role of cytokines and of cellular adhesion molecules in the formation of multiple sclerosis plaques

It is increasingly clear that there is a strong autoimmune component to the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) plaques. Population and multiplex family studies indicate an immunogenetic susceptibility to MS. Genetic factors play only a partial role in the etiology. Non genetic factors, as yet undetermined, must intervene in the process. The initiating event in MS would be the clonal expansion, in the periphery (possibly in response to a non specific incidental infection), of T-cell lines specific for proteins of myelin. These lymphocytes, when activated, can gain access to the central nervous system, through the blood-brain barrier, by way of the cellular adhesion molecules, which allow the lymphocytes to adhere to the endothelial cells and cross the barrier. They are subsequently presented to the target antigen(s) by perivascular cells, parenchymal cells, or macrophages which have previously invaded the central nervous system, along with the appropriate HLA molecules, thus forming, with the T-cell antigen receptor, a trimolecular complex. Cytokines are then activated; they can amplify, or dampen, the immune response. Subsequently, additional inflammatory cells are recruited. Activated inflammatory cells, as well as glial cells, produce cytokines, which can regulate the immune response, or directly induce injury of myelin and the oligodendrocyte, its synthesizing cell. T-cells can be divided in two classes, based on their cytokine profiles: Th-1 cells produce proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α and interferon- γ ; Th-2 cells secrete anti-inflammatory cytokines, such as interferon β and IL-10. Th-1 cells are the mediators of the animal model of MS, experimental allergic encephalomyelitis. Th-2 cells may be disease protective. New treatments, interferons and copolymer-1, probably act by promoting Th-2 cells, or by counteracting Th-1 cells, or their products. The better understanding of the immunology of the MS plaque should soon lead to therapies that could prevent the formation, or the growth, of plaques, even before the etiology of MS is elucidated.



VI^e Congrès International Francophone de Gérontologie

**19-22
avril
1998
Palexpo
Genève**

Le VI^e Congrès International Francophone de Gérontologie se tiendra à Genève, du 19 au 22 avril 1998, à Palexpo. Cette manifestation – qui a lieu tous les quatre ans – a une importance considérable compte tenu du thème *Âge, cerveau et autonomie*, qui est d'actualité et concerne une population à laquelle nous appartiendrons tous un jour. Elle réunira des professionnels de la santé venant des pays francophones. Elle est organisée avec le soutien de la Société Suisse de Gérontologie, des Hôpitaux Universitaires de Genève et de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Département de gériatrie
Route de Mon-Idée CH 1226 Thônes/Genève
Tél. ++41 22 305 61 11 - Fax ++41 22 305 61 15



ACIDES GRAS et NUTRITION



**RENNES
14-15 mai 1998**

**École Nationale Supérieure
Agronomique**