

■■■ **La sclérose en plaques: un savant dosage ?** On sait depuis quelques années déjà que la sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune, caractérisée par la présence d'autoanticorps et de cellules T réactives, dirigés contre les fibres de myéline entourant les axones du système nerveux central (SNC). Si la caractérisation des antigènes reconnus au cours de ce processus permet d'envisager une immunothérapie, la mise au point d'un tel traitement requiert de nombreux préalables. Une équipe du NIAID aux États-Unis a utilisé un modèle d'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) chez le Marmouset *Callithrix jacchus jacchus*, afin d'évaluer l'effet de l'administration systémique d'antigènes de myéline [1]. Les manifestations cliniques de l'EAE se rapprochent de celles de la SEP. Elle peut être induite chez l'animal par injection d'une dose modérée de certaines protéines de myéline. Ici, les auteurs utilisent un antigène chimérique, PLP4, constitué d'une des isoformes de la protéine basique de myéline humaine (MBP), et d'une forme modifiée de la protéine protéolipidique humaine (PLP). Neuf singes ont été traités avec une dose immunisante, puis séparés en trois groupes, recevant respectivement deux doses, faibles (0,6 mg), élevées (6 mg) ou nulles, d'antigène PLP4 aux jours 5, 7 et 9 après l'immunisation. Les animaux ont été suivis durant 105 jours et évalués à la fois sur le plan immunologique (prolifération des lymphocytes T et production d'anticorps) et clinique (évaluation de l'EAE et IRM). Les résultats de cette étude concluent à l'abrogation des symptômes de la maladie dans le groupe des animaux ayant reçu la forte dose d'antigènes, comparés au groupe ayant reçu la dose moyenne ou la dose nulle, qui manifestent tous des symptômes modérés d'EAE. En revanche, l'IRM révèle des lésions visibles au niveau de la matière blanche, même chez les animaux du groupe traités par la forte dose de PLP4. Elles sont néanmoins moindres par rapport aux deux

autres groupes, confirmant l'amélioration de l'état clinique des animaux ainsi traités. Enfin, l'infiltration du SNC par les lymphocytes est diminuée. Ces résultats encourageants sont intéressants à plusieurs titres, puisqu'un travail précédent, utilisant une approche similaire, avait décrit une démyélinisation sévère, consécutive au traitement par un autre antigène de myéline, la *myelin oligodendrocytes glycoprotein* ou MOG [2]. Cet effet avait alors été attribué à une « dissémination du déterminant » entraîné par l'immunisation avec cet antigène. Or, si la MOG, comme la MAG (*myelin-associated-glycoprotein*), sont également reconnues par les lymphocytes T, il s'agit d'antigènes peu abondants de la myéline, contrairement à la MBP et à la PLP, présentes en grandes quantités. Il est donc possible que l'effet de tolérance créé par l'injection de fortes doses d'un antigène abondant (PLP4) limite l'effet indésirable de dissémination du déterminant moins abondant. Le choix de l'antigène pourrait donc s'avérer crucial dans la mise au point d'immunothérapies contre les maladies auto-immunes humaines.

[1. McFarland HI, *et al. J Immunol* 2001; 166: 2116-21.]

[2. Genain CP, *et al. Science* 1996; 274: 2054-7.]

■■■ **Épilepsie: bientôt «l'homme terminal» ?** Dans un de ses premiers romans qui portait ce titre, Michael Crichton – auteur depuis de *Jurassic Park* ou de la série *Urgences* – imaginait il y a 25 ans le traitement d'un malade épileptique par l'implantation dans son cerveau d'électrodes capables de déclencher une stimulation inhibitrice dès l'apparition des premiers signes de crise. Un quart de siècle plus tard, une équipe américaine menée par Bruce Gluckman (Fairfax, Virginie) reprend l'idée de l'écrivain [1], sans toutefois citer son œuvre qui, il est vrai, se terminait fort mal, le système – et le malade – devenant incontrôlables ! L'applica-

tion de stimulations électriques de différents types a déjà donné des résultats préliminaires encourageants chez des patients atteints d'épilepsies focales résistantes aux traitements médicamenteux. Lesser *et al.* (Johns Hopkins, Baltimore, USA) ont ainsi montré que la post-décharge (potentiellement épileptogène) induite par une stimulation électrique corticale – au cours d'une électrocorticographie de repérage d'un foyer épileptique avant résection de la zone – pouvait être bloquée par l'application en aigu d'impulsions de basse intensité à 50 Hz [2]. Dans le même cadre d'un repérage pré-chirurgical utilisant, cette fois, des électrodes implantées chroniquement pendant 15 jours, Velasco *et al.* (Mexico, Mexique) ont, quant à eux, démontré l'activité anti-épileptique d'une stimulation électrique quasi continue de l'hippocampe à haute fréquence (130 Hz) et basse intensité [3]. Gluckman et son équipe apportent une solution technique au problème posé par ces deux travaux, à savoir l'obligation devant laquelle on se trouve, pour obtenir un effet anti-épileptique, de stimuler la région au tout début du déclenchement des crises. Travaillant sur des tranches de cortex hippocampique de rat maintenues en culture, ils montrent le clair effet anti-épileptique de l'application d'un champ électrique, dont le déclenchement et la force sont contrôlés à partir de paramètres enregistrés de l'activité épileptique elle-même. Un système de rétrocontrôle anti-épileptique automatique tout à fait prometteur, donc, qu'il est toutefois indispensable de tester soigneusement chez l'animal puis lors d'expériences transitoires chez l'homme, si l'on veut éviter de donner raison jusqu'au bout à la prédiction de Crichton !

[1. Gluckman BJ, *et al. J Neurosci* 2001; 21: 590-600.]

[2. Lesser RP, *et al. Neurology* 1999; 53: 2072-81.]

[3. Velasco M, *et al. Epilepsia* 2000; 41: 158-69.]