

Vers une compréhension du rôle de l'interleukine-17 dans la sclérodermie systémique

Par Carlo Chizzolini et Aleksandra Dufour-Zuber des Hôpitaux Universitaires et Ecole de Médecine de Genève.

L'Association suisse des sclérodermiques nous a généreusement attribué un fonds de recherche de Fr. 60.000,- pour l'étude du rôle de l'interleukine-17 (IL-17) dans la sclérodermie systémique (ScS).

IL-17 est un médiateur soluble de l'inflammation qui appartient à la famille des cytokines. Plusieurs groupes de recherche dans le monde, y compris le nôtre, ont démontré que les cellules qui produisent l'IL-17 sont augmentées dans la ScS. On trouve plus d'IL-17 dans la peau, dans le poumon et dans le sang de personnes souffrantes de ScS que chez les témoins sains. Dès lors, la question qui se pose est quel est le rôle de cette cytokine dans le développement de la ScS. Cette question est d'autant plus importante que des médicaments capables d'inhiber (neutraliser) l'IL-17 sont depuis peu disponibles sur le marché et déjà utilisés pour traiter efficacement des maladies tels que le psoriasis (une maladie de la peau, mais aussi des articulations) ou la spondylite ankylosante (une maladie des articulations de la colonne dorsale). Donc, si on devait se convaincre que l'IL-17 participe positivement au développement de la fibrose ou d'autres aspects de la ScS, on serait par la suite prêts à effectuer des études cliniques pour établir l'efficacité (ou le manque d'efficacité) des inhibiteurs de l'IL-17 dans la ScS.

Les fibroblastes sont des cellules qui se trouvent dans la peau et dans la ScS produisent un excès de collagène, le bio-matériel qui la rend dure. Nous avons récemment publié des travaux qui démontrent que quand les fibroblastes sont cultivés in vitro en présence d'IL-17, leur production de collagène diminue tandis que leur production des enzymes qui dégradent le collagène augmente. Nous avons donc observé une réponse qu'on peut considérer anti-fibrotique. Or, ce résultat est opposé à ce que d'autres chercheurs ont observé en étudiant l'effet d'IL-17 dans des modèles murins de sclérodermie. Modèles murins dans lesquels l'IL-17 semble être un médiateur qui favorise la fibrose et a donc un rôle pro-fibrotique.

On se trouve donc face à la nécessité de vérifier si les résultats obtenus in vitro, en utilisant les cellules humaines ne sont pas dus à des artéfacts liés aux conditions de culture. Pour répondre à cette question, nous sommes en train de développer un système expérimental original qui consiste à cultiver de la peau entière (et non pas seulement des fibroblastes), de donneurs sains, et de la traiter avec de l'IL-17 et autres agents connus pour leur rôle dans la ScS. Les résultats préliminaires nous permettent d'affirmer que ce modèle est suffisamment sensible pour pouvoir mesurer des modifications de plusieurs paramètres importants pour l'inflammation et la fibrose induits par les agents injectés. Nous sommes maintenant en train d'en étudier les mécanismes. Par ailleurs, nous sommes en train de décortiquer l'influence que peuvent avoir les kératinocytes (les cellules plus externes de la peau) sur la réponse des fibroblastes dans ce modèle.

Le futur nous dira si ces efforts amènent à des approches thérapeutiques novatrices pour la sclérodermie. Dans le schéma rapporté ici sont représentés les différentes approches expérimentales que nous avons envisagées pour répondre à la question du rôle de l'IL-17 dans la ScS.

