N° 1106

Le rôle des virus dans la SP - Vue d'ensemble

Le rôle des virus dans la SP reste spéculatif. Tandis que beaucoup de chercheurs croient que des virus peuvent contribuer au développement et à la progression de la SP, leur implication reste difficile à prouver.

Il y a plusieurs possibilités si bien qu'il est difficile de démontrer qu'il y ait une intervention virale dans la SP :

1) La possibilité que le virus à l'origine de la SP (s'il existe) soit présent avant que les symptômes n'apparaissent, mais ne soit plus détectable après le déclenchement de la maladie;
2) Le ou les virus peuvent être relativement commun(s) mais seulement causer la SP chez des individus génétiquement susceptibles;
3) Le virus peut être récent et, dès lors, complètement inconnu.

En dépit de ces problèmes, il est possible d'explorer les mécanismes suivant lesquels une infection virale pourrait contribuer à la SP. Cette vue d'ensemble résume les manières selon lesquelles les virus pourraient provoquer ou accélérer la SP et discute de quelques développements récents (voir tableau 1).

Preuve que la SP est directement causée par une infection virale

De nombreux virus humains et animaux peuvent causer la démyélination. Certains de ces virus infectent directement les oligoendrocytes produisant le myelin conduisant à la mort de la cellule et à la démyélination. Un exemple de virus qui infecte les oligoendrocytes provoquant leur mort est le papovirus JC. Ce virus est responsable de la maladie de démyélination humaine leucoencéphalopathie multifocale progressive, mais n'est pas considéré comme étant impliqué dans la SP. D'autres virus infectent le système nerveux central sans causer directement la démyélination, c'est plutôt la réponse immunitaire au virus qui provoque le dommage. Un exemple de ce type de virus est le virus de Theiler. C'est un virus de souris qui peut infecter les neurones de certaines races de souris. Pendant l'infection initiale aigue, le virus cause la destruction des neurones conduisant à la paralysie. Après la guérison, les souris développent une seconde phase plus chronique qui mène aussi à la paralysie. Cette seconde phase est due à la démyélination extensive. On croit que cette démyélination n'est pas le résultat du virus se propageant aux oligoendrocytes, mais plutôt aux réponses immunitaires persistantes produisant un dommage indirect à l'enveloppe myeline.

Ces réponses immunitaires sont stimulées par des bas niveaux du virus restant dans les neurones. Tandis que le virus de Theiler a été utilisé de manière extensive comme modèle pour la SP, aucun virus similaire n'a été identifié dans le cas de la SP.

En dépit de la présence de virus démyélinant dans la population humaine et animale, il n'y a pas eu de preuve de l'existence d'un agent viral associé à la SP. Récemment cependant, il a été démontré que le virus humain de l'herpès 6 est présent dans les oligoendrocytes de patients souffrant de SP mais ne contrôlent pas les patients. Comme la plupart des gens (plus de

80%) sont exposés à ce virus au cours de leur enfance, il a été suggéré que la SP pourrait être une rare complication associée à ce virus. Cependant, il n'y a aucune preuve que ce virus cause la démyélination et sa présence peut simplement refléter un événement secondaire. De plus, comme beaucoup de rapports précédents sur des virus causant la SP n'ont pas été confirmés, de telles études doivent être traitées avec précautions et ne doivent pas être acceptées tant qu'il n'y a pas eu de confirmation étendue. La recherche dans ce domaine continuera, cependant, espérant que l'identification du virus spécifique de la SP conduira au développement d'un vaccin contre la SP.

Preuve que la SP est causée par le mimétisme moléculaire

Les cellules T sont des composants clés du système immunitaire qui ont, selon beaucoup de chercheurs, un rôle significatif dans l'auto-immunité. Comme les anticorps, chaque cellule T est unique et les peptides sont reconnus par les cellules T. Ces peptides sont de petites sections de protéine, d'habituellement 8-20 amino-acides en longueur, et sont dérivés de processus cellulaires normaux. Chez la plupart des individus, les cellules T ne répondent pas à des peptides dérivés de self-protéines ce qui peut mener à l'auto-immunité destructive. Dans le cas de la SP, on pense que l'apparition de cellules T capables de répondre à des self-peptides dérivés de myéline ou oligoendrocytes est important dans le développement de la maladie. Le mécanisme par lequel les cellules T sont activées(des cellules T auto-réactives sont d'habitude éliminées ou complètement supprimées) est un domaine vital de la recherche sur la SP. Un mécanisme possible est le mimétisme cellulaire. Cette idée propose que l'activation de cellules T périphériques par des peptides viraux (ou bactériels) qui sont homologues à des auto-antigènes spécifiques, peut produire par inadvertance une réponse auto-immunitaire. Dans le cas de la SP, on propose que cette réaction croisée apparaisse entre un peptide viral et un (des) peptides(s) trouvé(s) dans la myéline Cependant, une telle hypothèse est difficile à prouver car l'exposition au virus en question peut avoir eu lieu des années avant le déclenchement des symptômes cliniques associés à la SP. Ce phénomène est également compliqué par le fait que la réponse immunitaire d'un individu à une infection virale est unique, rendant donc difficile à déterminer quels peptides sont impliqués. Cette unicité implique aussi qu'un virus relativement commun peut être responsable, puisque seuls les individus avec certains antécédents génétiques provoqueront les réponses immunitaires résultant en l'auto-immunité, le virus étant inoffensivement détruit par la majorité de la population.

Malgré ces limitations, le mimétisme moléculaire demeure un domaine actif dans la recherche sur la SP. En fait, l'injection de certains peptides viraux peut entraîner une maladie ressemblant à la SP chez des modèles animaux. La pertinence du mimétisme moléculaire dans le cas de la SP a été de plus accrue par une étude récente montrant que les cellules T obtenues chez des patients souffrant de SP peuvent réagir à la fois à la MBP (une protéine myéline majeure) et à certains peptides viraux. Cette étude est la première à démontrer ce type de réaction croisée chez les patients atteints de SP mais ne prouve pas que le mimétisme moléculaire puisse être responsable de l'origine de la maladie.

Un autre aspect important de ce travail était l'observation que la MBP et les peptides viraux ne sont pas strictement homologues mais que c'est plutôt la structure générale qui est similaire. Cette découverte augmente de manière significative le nombre de peptides qui peuvent être capables de stimuler une réponse auto-immunitaire. La recherche des peptides viraux qui stimulent des réponses aux protéines myéline continuera sans aucun doute.

Stimulation virale de rechutes cliniques

Le risque significativement accru de rechute clinique chez les patients atteints de SP suite à des infections virales est un phénomène courant. C'est particulièrement vrai dans le cas d'infections respiratoires supérieures. Le mécanisme conduisant à ces rechutes n'a pas été étudié de manière extensive.
Les deux manières les plus probables que des infections virales puissent stimuler une rechute sont le mimétisme moléculaire et la modification immunitaire. Comme discuté ci-dessus, certaines infections virales peuvent générer des cellules T auto-réactives qui entraînent la SP. On peut aussi suggérer que certaines infections virales peuvent stimuler ces cellules T auto-réactives qui sont déjà présentes. Dans ce scénario, le mimétisme moléculaire ne produit pas les cellules T auto-réactives mais stimule les cellules T auto-réactives "dormantes" qui sont déjà présentes.
Alternativement, au cours d'une infection virale, un individu produit une réponse immunitaire significative incluant la libération de nombreux composants impliqués dans la modulation immunitaire. Il est possible que ces composants qui incluent l'Interleukin-2 et l'Interferon-gamma peuvent non spécifiquement activer des cellules T auto-réactives "dormantes". Ces cellules T vont alors se loger dans le système nerveux central où elles peuvent déclencher une rechute clinique. Une recherche supplémentaire considérable est nécessaire dans ce domaine pour aider à déterminer ce mécanisme impliqué.

Est-ce que le succès de l'Interferon-beta suggère l'implication d'un virus dans le cas de la SP ?

Les Interferons ont par définition une activité antivirale. Donc, le succès de l'Interferon-beta dans la réduction de rechutes cliniques a conduit certains à spéculer sur le fait que cet effet est dû à son action antivirale. Si la SP est directement causée par un virus, alors l'Interferon-beta peut être efficace dans le contrôle du virus et réduire en conséquence le nombre de rechutes. Le manque de preuve de l'existence de virus spécifique dans le cas de la SP (voir ci-dessus) et le fait que l'Interferon-beta est efficace dans le cas de modèles non viraux de SP chez des animaux argumentent contre cette hypothèse. Cependant, la possibilité que l'Interferon-beta soit actif contre un virus inconnu ne peut être complètement éliminée. Il a également été suggéré que l'Interferon-beta peut fonctionner en réduisant le nombre d'infections virales dont souffrent des patients atteints de SP. Comme ces infections virales peuvent déclencher des rechutes cliniques, moins il y a d'infections, plus importante est la réduction de rechutes cliniques. L'analyse des premiers tests concernant l'Interferon-beta montre que des patients recevant le traitement n'avaient pas moins d'infections virales, donc il paraît improbable que l'Interferon-beta fonctionne de cette manière. La possibilité que l'Interferon-beta élimine spécifiquement

un type particulier d'infection virale n'a pas été étudiée mais cela reste improbable. Donc, tandis que l'Interferon a de l'effet sur le contrôle du nombre de rechutes cliniques chez des patients atteints de SP, cet effet n'est probablement pas dû à ses propriétés antivirales mais plutôt à une fonction de régulation immunitaire inconnue.

Conclusion

La possibilité qu'un virus cause directement la SP apparaît lointaine bien que la possibilité d'un virus non-identifié ne peut être complètement réfutée.
Il est plus probable que des influences virales dans le cas de la SP soient plus subtiles. En particulier, on peut penser que le mécanisme du mimétisme moléculaire peut aider à déclencher et/ou soutenir ces cellules T auto-réactives associées à la SP.
L'identification de ces myélin et peptides viraux impliqués dans le processus restera un domaine de recherche significatif.

Possibilités qu'un virus contribue à la SP

Type d'implication	Mecanisme	Preuve
Infection directe du système nerveux central	⇉ mort d'oligoendrocyte (la cellule formant le myelin. ⇉ infection chronique produisant une réponse immunitaire de démyélination.	⇉ tandis que les virus de demyelination existent chez les animaux et chez les êtres humains, leur association logique avec la SP n'a jamais été démontrée.
Le mimétisme moléculaire suivant l'infection virale périphérique	⇉ la réponse à une infection virale produit des cellules immunitaires qui ont une réaction croisée avec des composants myelin, ces cellules attaquent par la suite la gaine myeline causant la démyélination	⇉ le mimétisme moléculaire a été montré comme étant un mécanisme important dans plusieurs maladies auto-immunitaires. ⇉ des modèles animaux ont démontré que le mimétisme moléculaire peut produire des maladies ressemblant à la SP. ⇉ des cellules immunitaires de patients atteints de SP qui reconnaissent des composants du myelin peuvent aussi reconnaître certains virus « in vitro ». ⇉ la SSPE, une complication rare de la rougeole est une maladie de démyélination probablement causée par un mimétisme moléculaire.
Stimulation de rechute clinique	⇉ la stimulation générale de cellules immunitaires conduisent à la réactivation de cellules auto-immunitaires capables de démyélination. ⇉ le mimétisme moléculaire : comme ci-dessus à part que plutôt que d'être à l'origine de la maladie, il contribue à sa progression.	⇉ augmente le risque de rechute suite à certaines infections virales, spécialement des infections respiratoires supérieures. ⇉ augmente le risque de rechute quand les infections virales sont les plus fréquentes.

Auteurs : Terrance Johns, PhD et Claude Bernard, Msc, PhD, Dsc

Extrait de MS Management - Vol.3 N°2 - novembre 1996

Traduction : Christine Delahaut