

Le facteur viral

Pendant longtemps, on a cru que les virus étaient impliqués à l'éclosion de la sclérose en plaques. On se demande pourquoi cette hypothèse a prévalu pendant si longtemps sans aucune preuve pour venir la confirmer. L'explication de Lorna Layward.

Bien que le vaccin contre la grippe semble une sage précaution pour les personnes atteintes de sclérose en plaques, on évite souvent le vaccin contre d'autres maladies virales par crainte d'accélérer la progression de la maladie ou de déclencher une poussée. Il faut encore améliorer nos connaissances sur le rôle des virus dans la sclérose en plaques.

On ne sait pas encore quelle est la cause de la sclérose en plaques mais il semble que des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle. Pendant des années, on a mis en cause des micro-organismes infectieux, des virus en particulier, comme agents déclencheurs de la sclérose en plaques. Nous savons aussi que certains individus portent certains gènes dans leur patrimoine génétique les rendant plus susceptibles à contracter la sclérose en plaques.

Sclérose en plaques et géographie

La distribution géographique de la sclérose en plaques est la première pièce du puzzle permettant de mettre en cause un agent infectieux. Des études récentes menées aux États-Unis confirment des données obtenues en Grande-Bretagne et dans certains pays de l'hémisphère sud selon lesquelles les individus habitant

plus près de l'Équateur courent moins de risques de développer la sclérose en plaques. Ceci pourrait s'expliquer en partie par des facteurs liés à la race et à la génétique mais une infection par un ou plusieurs virus pourrait aussi être mise en cause.

Des études portant sur les migrations ont apporté de nouveaux indices. Les individus ayant déménagé d'une région où la sclérose en plaques est fréquente vers une autre région où elle est plus rare courent moins de risques de contracter la sclérose en plaques - mais seulement s'ils ont émigré avant l'adolescence. Ceci indiquerait que l'exposition à un ou plusieurs virus avant la puberté serait une raison pour laquelle la sclérose en plaques se développerait chez un individu. Il est bien connu que certains virus bien connus comme la coqueluche affecte différemment les adultes et les enfants.

Les indices d'une origine épidémique pour la sclérose en

plaques sont cependant controversés.

"Est-il possible que les militaires aient apporté avec eux un agent infectieux qui aurait été le facteur déclenchant de la sclérose en plaques ?"

L'Islande et les îles Feroë ont été occupées par des militaires durant la deuxième guerre mondiale après quoi on a remarqué une augmentation de l'incidence de la sclérose en plaques. Est-il possible que les militaires aient apporté avec eux un agent infectieux responsable du déclenchement de la sclérose en plaques ? Il arrive que la sclérose en plaques soit observée en "agrégats". Cela signifie que les cas de maladies apparaissent en nombre et en concentration suffisants pour qu'ils ne soient pas interprétés simplement comme l'effet du hasard. La plupart de ces cas de sclérose en plaques en amas trouvent une

comme l'effet du hasard. La plupart de ces cas de sclérose en plaques en amas trouvent une explication comme accidents dans le temps et dans la géographie, mais cependant, un certain nombre n'est pas explicable de manière satisfaisante

La sclérose en plaques comme maladie neurologique

Certains virus comme la rougeole ou la rubéole ainsi que HTLV-1 sont connus pour leur capacité à provoquer une inflammation ainsi qu'une démyélinisation du système nerveux central (C N S) de l'être humain et c'est la seconde pièce du puzzle orientant sur la piste des virus comme cause possible de la sclérose en plaques. Il faut insister cependant sur le fait que, si ces infections ne sont pas la sclérose en plaques en elle-même, elles mettent en évidence le fait que certains virus sont capables de s'introduire dans le système nerveux et d'y provoquer des maladies neurologiques.

Comment des virus peuvent-ils provoquer des dégâts dans le cerveau ? Il existe un certain nombre de voies par lesquelles les virus peuvent provoquer une démyélinisation. L'une d'entre elles est une infection et une destruction des oligodendrocytes, les cellules qui fabriquent la myéline, par le virus.

Une attaque bilatérale

Si une cellule infectée par un virus peut être tuée par celui-ci, elle peut aussi être tuée par le système immunitaire qui reconnaît les protéines virales (ou antigènes) à la surface de la

cellule. De la sorte, le virus ainsi que le système immunitaire peuvent attaquer une cellule en même temps. C'est là une des manières habituelles dont une cellule infectée par un virus peut être détruite et, dans le cas où cette cellule est importante pour la réalisation d'une fonction particulière (comme les oligodendrocytes dans le cas de la sclérose en plaques ou les cellules du foie en cas d'hépatite), il peut en résulter des effets dévastateurs.

Après trente années de recherche, les scientifiques n'ont toujours pas isolé le virus de la sclérose en plaques".

Les virus peuvent causer une démyélinisation par infection des cellules proches des oligodendrocytes dans le cerveau. Quand le système de défense corporelle entre en jeu pour s'attaquer à l'envahisseur, les oligodendrocytes proches peuvent être endommagés ou même tués dans ce processus. Celui-ci est connu comme la mort "bystander".

Comme un certain nombre de virus peuvent provoquer des symptômes neurologiques, il était logique de penser qu'ils pouvaient être responsables de la sclérose en plaques. Cependant, après 30 années de recherche, les scientifiques n'ont pas été capables d'isoler le "virus de la sclérose en plaques". Cependant, les recherches se sont poursuivies sans arrêt et, avec les techniques plus sophistiquées actuelles, les recherches produisent des résultats intéressants.

Découvertes récentes

On a publié récemment les résultats de recherches subsidiées partiellement par la société de sclérose en plaques. Elles concernent un nouveau virus qui semble être associé à la sclérose en plaques. Ce virus, appelé MSR.V (retrovirus associé à la sclérose en plaques) a été identifié dans les tissus cérébraux et les cellules du système immunitaire d'un certain nombre d'individus atteints par la sclérose en plaques.

Le docteur Jeremy Garson coauteur de l'article et "Senior Lecturer" de "University College London" nous dit : "la découverte de ce virus associé à la sclérose en plaques est quelque chose de tout à fait passionnant, même si ne savons pas encore s'il y a véritablement une relation de cause à effet entre ce virus et la sclérose en plaques ou bien s'il apparaît tout à fait par hasard. Il faudra encore des recherches plus poussées afin d'éclaircir ce point. S'il apparaît que l'association entre ce virus et la sclérose en plaques est tout à fait accidentelle, il peut être intéressant pour le diagnostic de la sclérose en plaques."

D'autres virus ont aussi été impliqués dans la sclérose en plaques.

Pourtant, si l'histoire de la recherche en sclérose en plaques a souvent été ponctuée par la mise en évidence de nouveaux virus, celles-ci ont été rarement confirmées par la suite.

Le chaînon manquant ?

Ces derniers temps, l'intérêt de la presse s'est tourné vers un nouveau virus appelé HHV-6. Il peut paraître intéressant que la

présence de ce virus ait été remarquée dans les oligodendrocytes provenant d'échantillons de tissu cérébral de personnes atteintes de la sclérose en plaques. Cependant, un article de presse récent publié par des chercheurs belges suggère que ce virus HHV-6 pourrait être la "cause de la sclérose en plaques". Comme cette étude n'a pas été publiée dans un journal scientifique, d'autres scientifiques n'ont pas eu l'occasion de vérifier ces découvertes et cette théorie doit être prise comme une forme de spéculation. Il est rare que la communauté scientifique diffuse des échos dans la presse au sujet d'un travail non encore publié, de sorte que ces hypothèses sont à traiter avec circonspection.

Le virus HHV-6 est intéressant parce que la plupart des gens en ont été infectés pendant l'enfance mais celui-ci peut se retrouver dans le cerveau à l'âge adulte. Certains virus ont la capacité de rester dormant pendant des années et de se réactiver comme les inflammations provoquées par le virus herpès simplex.

Un autre virus dont on pense qu'il pourrait être impliqué dans la sclérose en plaques est le virus Epstein-Bar (EBV) causant des fièvres glandulaires pendant l'adolescence ainsi que d'autres maladies et très rarement des problèmes neurologiques. Comme pour HHV-6, la plupart des gens entre en contact avec EBV mais seul un petit nombre développe la sclérose en plaques. Comment ces virus communs pourraient-ils être impliqués dans le développement de la sclérose en plaques ?

Double dose

Une autre théorie implique plusieurs virus pour déclencher la sclérose en plaques. L'hypothèse de "l'infection duale" requiert une infection par un retrovirus mais la sclérose en plaques ne se développe que chez les individus susceptibles qui sont infectés plus tard dans leur vie par un autre virus (à partir de la puberté). Même si les recherches continuent, celles-ci peuvent paraître inutiles. Il est possible que l'agent infectieux soit différent d'une personne à l'autre et ce n'est peut-être pas un seul virus qui provoque la sclérose en plaques. Il est possible qu'une infection dans l'enfance ait ouvert le chemin pour la sclérose en plaques et que la maladie soit déclenchée par un autre événement plus tard dans la vie et le virus coupable est peut-être parti depuis longtemps quand on commence à le rechercher.

Glossaire

Auto-immunité - quand le système immunitaire s'attaque à nos propres tissus comme, par exemple, la myéline dans le cas de la sclérose en plaques.

Rétrovirus - un type de virus utilisant le RNA comme matériel génétique (les animaux utilisent le DNA). Quand cette forme de virus infecte une cellule, elle doit convertir le RNA en DNA afin de se reproduire.

Oligodendrocytes - les cellules particulières produisant la myéline dans le système nerveux central.

Protéine de stress - produite par les cellules quand elles subissent une certaine forme de stress telle qu'une élévation de température, manque de nourriture, ou bien sous l'effet de certaines substances ou de virus.

Vaccination - immunisation par rapport à des maladies infectieuses par déclenchement de la production d'anticorps de sorte que la maladie est soit prévenue ou ses effets diminués.

Virus - entité provoquant une maladie et se reproduisant à l'intérieur des cellules.

Fausse identité

Il est possible qu'un virus soit responsable de la sclérose en plaques mais actuellement, c'est une autre théorie qui tient le haut du pavé. On pense que les dégâts dus à la sclérose en plaques sont dus au système immunitaire qui reconnaît par erreur la myéline comme un corps étrangers à détruire. Ce processus est connu comme "auto-immunité". Comment cette idée peut-elle être conciliée avec la théorie selon laquelle les virus jouent un rôle comme causes ou comme déclencheurs de la sclérose en plaques ?

"Certaines infections expérimentales provoquent des dégâts dans la myéline semblables à ce qu'on voit dans la sclérose en plaques" nous dit le Dr. Sandra Amor, Senior Research Fellow à l'hôpital St Thomas. "Dans certains cas, c'est la réponse immunitaire et non l'infection qui cause les dégâts. De nombreux virus - certains d'entre eux restent peut-être à découvrir - on la capacité induire une réponse immunitaire, ce qui peut expliquer pourquoi certains chercheurs ont éprouvé quelques difficultés à trouver un seul "virus de la sclérose en plaques".

L'autoimmunité pourrait bien être causée par des similitudes de structure entre le virus et des protéines de myéline, un phénomène qu'on appelle mimétisme moléculaire. Le système immunitaire, une fois activé pour répondre à l'invasion par le virus, confond la myéline avec le virus et commence à monter un système de défense. Il en résulte la destruction de la myéline et les symptômes de sclérose en plaques.

La justification de ce processus est donnée par diverses sources. Des cellules immunitaires reconnaissant la myéline ont été repérés réagissant avec des fragments de protéines (peptides) appartenant à certains virus - celui de la rougeole, EBV et celui de la grippe. Selon ces données, il n'est pas nécessaire que le virus se trouve dans le cerveau pour déclencher la sclérose en plaques. Un virus causant l'inflammation du foie, comme l'hépatite B, contient une protéine dont l'un des fragments est identique à celui de la myéline. Des chercheurs ont isolé ce fragment et, celui-ci testé sur animaux peut causer une maladie rassemblant à la sclérose en plaques.

Protéine de stress

De plus, les virus pourraient causer une augmentation de la production des protéines de stress dans le cerveau. "Nous avons montré qu'une petite protéine de stress dénommée $\alpha\beta$ cristallin se trouve en plus grandes quantités dans le cerveau de personnes atteintes de sclérose en plaques et que le système immunitaire peut monter une réponse très aiguë contre cette molécule," nous dit le docteur Hans van Noort,

chercheur en Hollande. "Il est possible qu'une infection par un virus, même des années avant le début de la sclérose en plaques, joue le rôle d'amorce dans l'attaque de la protéine $\alpha\beta$ cristallin par le système immunitaire. Si, par la suite, un autre événement tel qu'une autre infection reproduit l'apparition de cette protéine dans le système nerveux central, la mémoire du système immunitaire cause une réponse destructrice.

Les traitements antiviraux

On pense depuis longtemps que les infections par les virus peuvent déclencher des poussées. Cette théorie est confirmée par des études établissant un lien entre les poussées et les infections respiratoires. Cependant, toutes les études ne s'accordent pas sur le sujet.

Si les virus peuvent déclencher des poussées, on peut penser que les traitements à l'aide de médicaments antiviraux vont réduire le nombre de celles-ci. Une étude clinique effectuée en double aveugle où les individus atteints de sclérose en plaques recevaient un médicament antiviral dénommé acyclovir ou un placebo (une substance inactive) pendant deux ans a permis de démontrer que ceux qui recevaient l'acyclovir subissaient moins de poussées (30% en moins)

"L'autoimmunité est peut-être causée par une similitude entre le virus et les protéines de la myéline."

Si ce résultat n'est pas statistiquement significatif, il se

pourrait de ce traitement inhibe les poussées. Une autre étude est en cours actuellement en Scandinavie avec un médicament antiviral (valacyclovir) afin de vérifier si celui-ci permet de réduire le nombre de poussées. Nous attendons les résultats de cette étude avec intérêt.

Le nouveau traitement avec beta-interféron réduit le nombre de poussées. Ceux-ci sont des agents antiviraux et l'idée sous-jacente derrière les premières études avec le beta-interféron était que leur activité antivirale aurait permis de réduire les infections ainsi que le nombre de poussées. Malheureusement, les études ont montré que, si ces substances réduisent bien le nombre de poussées, elles n'ont pas d'effet sur les infections de l'appareil respiratoire supérieur. Ainsi, il semble bien que le beta-interféron a bien un effet modulateur sur le système immunitaire mais il n'a pas l'effet qu'on escomptait au départ.

Une petite grippe

Beaucoup de médecins ont tendance à éviter les vaccinations car ils craignent ses effets désastreux sur la sclérose en plaques. L'administration d'un vaccin anti - grippe aux personnes atteintes de sclérose en plaques a fait l'objet d'une étude aux États-Unis. Sous l'aspect clinique, on a montré qu'il n'y a pas de différence dans l'évolution de la maladie ou dans le nombre de poussées entre les gens ayant reçu le vaccin et ceux qui ont reçu le placebo pendant les 6 mois qui ont suivi. Les auteurs en concluent que le vaccin contre la grippe est "safe" pour les personnes atteintes de la maladie évoluant sous forme de poussées.

Nous ne savons pas encore avec certitude si les virus jouent un rôle en tant qu'initiateur ou comme "acteur" dans la sclérose

en plaques. Jusqu'à ce que nous en sachions encore plus sur les virus impliqués et la manière dont ils agissent, nous ne

pouvons pas dire quels type de vaccination sont à encourager ou à décourager chez les personnes atteintes de sclérose en plaques.

Échec de l'essai de la thérapie par absorption de myéline par voie orale

L'idée paraissait prometteuse. Un comprimé contenant de la myéline de boeuf en poudre pourrait recréer la tolérance naturelle à la myéline absente chez les personnes atteintes de sclérose en plaques en employant la capacité du système immunitaire à (re)créer la tolérance aux protéines absorbées comme nourriture. A ce moment, les attaques du système immunitaire contre la myéline qui sont la cause des symptômes de la sclérose en plaques seraient diminuées ou même éliminées.

Les premières études avaient paru intéressantes. Il y avait eu des années de recherche fondamentale, un investissement important par une firme pharmaceutique, AutoImmune Inc., et, finalement, un essai clinique effectué dans plusieurs centres. Mais après analyse des premiers résultats, quand ceux-ci furent présentés par AutoImmune à ses commanditaires, il n'y avait pas de différence dans le nombre de poussées ou dans l'évolution du handicap entre les personnes qui avaient pris les comprimés de myéline par rapport à ceux ayant pris des placebo inactifs. La Ligue pense qu'un sous - groupe de participants à l'essai a pu en tirer parti. "Aussi décevant que paraisse ce résultat," nous dit le docteur Stephen Reingold, vice-président de la société de sclérose en plaques, nous attendons la publication de tous les résultats. Les connaissances poussent en avant le savoir scientifique

Extrait de MS Matters Vol 16 Novembre/Décembre 1997

Traduction : Henri Goethals

