N° 1148

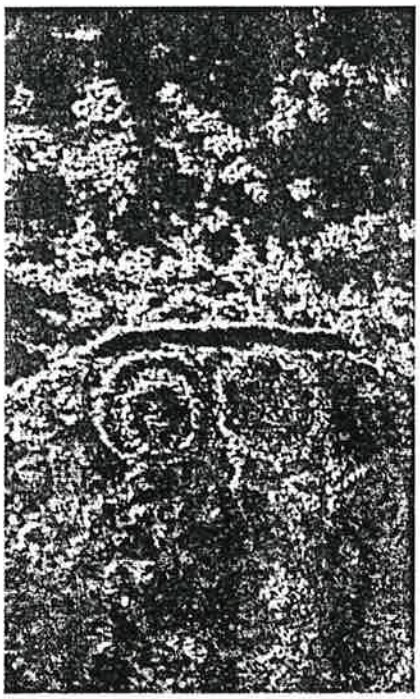
CONTROVERSE

Shared in Neurology — 6/98

Rapport entre la sclérose en plaques et le human herpès virus 6

Dans un article récemment publié dans Nature Medicine, Samantha S. et coll. ont recherché la présence de taux accrus d'IgM dirigées contre l'antigène précoce du HHV6 (human herpes virus 6) et celle d'ADN du HHV6 dans le sérum de patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Plusieurs chercheurs avaient déjà suggéré qu'un virus jouerait un rôle important dans l'étiologie de la SEP. Ces suggestions sont bien fondées: davantage d'exacerbations en cas d'infection virale, îlots??? de SEP, études de migration, etc. Challoner (1995) a même retrouvé le virus dans des oligodendrocytes de plaques actives chez des patients décédés.

Dans leur étude, Samantha et coll. (1997) ont évalué cinq groupes de patients: a. 22 patients avec SEP récurrente-rémittente, b. 14 patients atteints de SEP évolutive chronique, c. 31 patients présentant une autre maladie neurologique, d. 21 patients atteints d'une autre maladie auto-immune et e. 14 témoins normaux asymptomatiques. Dans le groupe des SEP récurrentes-rémittentes, les investigateurs ont trouvé dans le sérum une augmentation des anticorps dirigés contre l'antigène précoce du HHV6 (p41/38) et de l'ADN du HHV6. Comme ils s'y attendaient, ils n'ont pas observé de différence en ce qui concerne les IgG sériques; 90% de la population adulte présentent en effet des IgG anti-HHV6 parce que tout le monde a vraisemblablement développé au cours de l'enfance un exanthème subit (roséole infantile). Dans le liquide céphalo-rachidien, ils n'ont pas trouvé d'IgM dirigées contre le virus. Pour étayer leur hypothèse, ils ont étudié les IgG et les IgM anti-virus d'Epstein-Barr; ils n'ont observé aucune différence entre les cinq groupes à ce sujet.



L'augmentation des IgM avec IgG normales est caractéristique, mais elle peut s'expliquer par le fait qu'à un certain moment, le virus est réactivé, ce qui entraîne une augmentation des IgM. La détection de l'ADN du HHV6 dans le premier groupe de patients indique également que le virus est actif. Dans les groupes c, d et e, on n'a pas retrouvé cet ADN. Les investigateurs vont maintenant chercher à savoir s'il existe une relation entre l'ADN sérique et, d'une part, les anomalies à l'IRM et, d'autre part, l'effet de l'immunothérapie.

On peut évidemment se poser la question de savoir si l'augmentation des IgM est spécifique de la SEP ou si elle résulte plutôt d'un mécanisme auto-immunitaire généralisé.

Quoi qu'il en soit, le HHV6 est certainement un bon candidat en tant qu'agent étiologique de la SEP, et ce pour plusieurs raisons:

- la primo-infection par HHV6 a lieu à l'âge de deux ans; cela corres-

pond bien à de nombreuses données épidémiologiques;

- les herpès virus ont un caractère neurotrope;
- on a retrouvé le HHV6 dans les oligodendrocytes de plaques actives de SEP;
- les herpès virus ont tendance à se réactiver (il suffit de penser aux boutons de fièvre);
- dans notre étude (Van den Driessche Ernest, Van den Driessche Marleen et Vande Gaer Luc), nous avons trouvé des anticorps dirigés contre le HHV6 type b dans le liquide céphalo-rachidien de TOUS les patients atteints de SEP, mais pas chez les patients atteints d'une autre maladie neurologique ou d'une autre maladie auto-immune ni dans la population normale.

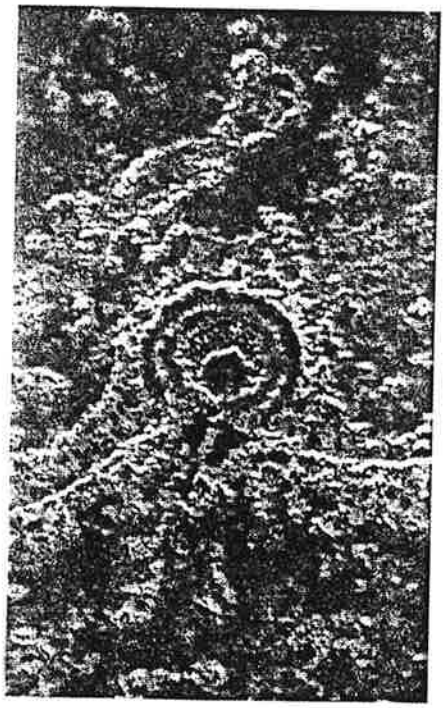
Nous avons étudié 78 sujets: un premier groupe de 36 patients atteints de SEP traités uniquement de manière conservatrice, un second groupe de 22 patients avec SEP sous «traitement curatif» et un troisième groupe de 20 patients atteints d'autres maladies (2 cas d'ataxie de Friedreich, 2 sujets avec dégénérescence cérébelleuse, 1 patient atteint de sclérose latérale amyotrophique, 2 cas d'arthrite rhumatoïde et 13 sujets souffrant d'ischialgie). Entre temps, le nombre de patients avec SEP est passé à 95, tous avec le même résultat.

Le «traitement curatif» consiste en Novantrone, copolymère I, ß-interféron 1a et ß-interféron 1b. Le traitement conservateur consiste en spasmolytiques, analgésiques, médicaments pour les problèmes vésicaux, etc. (plus kinésithérapie, ergothérapie, logopédie, hydrothérapie).

Une description détaillée des techniques utilisées sera publiée prochainement. Je n'ai donné ici qu'un aperçu des résultats que nous avons obtenus jusqu'à présent.

La technique de focalisation isoélectrique révèle la production d'IgG localement formées dans le LCR des patients atteints de SEP. On retrouve également un taux accru d'IgG dans le LCR dans d'autres affections telles que la méningite, l'encéphalite, le syndrome de Guillain-Barré, les abcès cérébraux et les hémorragies cérébrales. Cette augmentation des IgG résulte cependant d'une perturbation de la barrière hémato-encéphalique. Les bandes oligoclonales typiques sont absentes.

Par dosage en immunofluorescence, nous avons recherché les anticorps dirigés contre divers virus (HHV6, rougeole, oreillons, rubéole et varicelle). Dans le groupe des patients avec SEP traités de manière conservatrice, nous avons trouvé pour le HHV6, la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle des



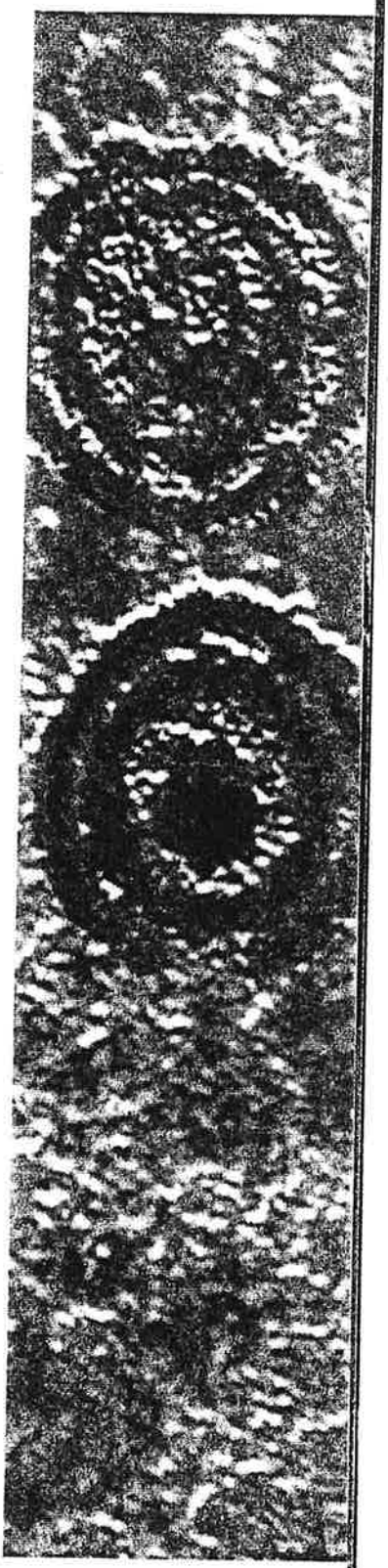


Photo: Herpes Virus bourgeonnant

valeurs respectives de 100, 41,7, 44,4, 38,9 et 36,1%.

Chez les patients en traitement curatif, nous avons trouvé diverses modifications au niveau du LCR lorsque nous avons établi des comparaisons entre le LCR avant le début du traitement et le LCR pendant et après traitement. Chez les patients traités par Novantrone, le LCR fut analysé avant et après deux ans de traitement. On remarque ici une négativation du dosage par immunofluorescence. Les patients sous copolymère I ou ß-interféron présentent après un an de traitement, soit une négativation du dosage par immunofluorescence, soit une diminution des bandes oligoclonales à l'isoélectrofocalisation, soit une diminution des IgG dans le LCR.

Nos résultats semblent indiquer une corrélation entre l'amélioration clinique et les résultats susmentionnés. Afin de vérifier une telle corrélation, nous continuons à inclure de nouveaux patients dans notre étude ouverte. Pour ceux-ci, le protocole prévoit systématiquement un IRM, un test de la fonction pulmonaire (objectivant une réduction de l'hyperactivité broncho-alvéolaire, fréquente chez ces patients) ainsi qu'un potentiel évoqué visuel. Tous ces médicaments semblent donc avoir une influence sur la composition du LCR, mais le mécanisme n'en est pas encore élucidé jusqu'à présent. Pour terminer, nous avons étudié spécifiquement les bandes oligoclonales. En utilisant une technique spéciale (cfr publication), nous avons pu analyser ces bandes. Elles semblent porter les anticorps anti-HHV6. Ces anticorps se retrouvent dans la phase alcaline de l'isoélectrofocalisation. Dans la phase acide, nous trouvons les anticorps dirigés contre les autres virus (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle). Manifestement, les anticorps anti-HHV6 sont «portés» par les bandes oligoclonales alors que les autres anticorps antiviraux résultent simplement de la perturbation de la barrière hémato-encéphalique.

Lorsque nous calculons l'index diagnostique (valeurs comprises entre 1 et 2), au moyen de la formule de Declerck (Katholieke Universiteit Leuven, 1993), nous obtenons pour les patients atteints de SEP non traités une valeur de 2. Cet index se calcule comme suit: S = VP / (VP + FN) et SP = VN/(VN + FP) dans l'expression S + SP. (V = vrai, F = faux, N = négatif, P = positif). Pour les patients non traités, la sensibilité était de 1,0, la spécificité de 1,0 et l'index diagnostique de 2,0.

Une explication possible pour la positivité à 100% des anticorps anti-HHV6 peut être le fait que notre technique mesure les anticorps dirigés contre l'ensemble du virus alors qu'auparavant, on déterminait les anticorps dirigés contre un épitope ou une particule du virus. En outre, on n'a jusqu'à présent pas dosé d'anticorps dans le LCR mais bien dans le sérum.

L'étude de Samantha et coll. confirme nos résultats. Bien que d'autres virus puissent être co-responsables de la SEP, le HHV6 semble être le facteur le plus agressif dans le développement de cette maladie. Un traitement au moyen d'un médicament antiviral spécifiquement anti-HHV6 permettra d'y voir plus clair. ✣

Dr L. Vande Gaer
Centre de la Sclérose en Plaques
et de Rééducation,
Boemerangstraat 2, 3900 Overpelt.