



LYDIA DENWORTH

Journaliste scientifique à Brooklyn, New York,
et rédactrice au magazine Scientific American.



Sclérose en plaques

Un virus d'herpès en cause

L'infection par le virus d'Epstein-Barr, responsable entre autres de la mononucléose infectieuse, est une condition presque obligatoire pour le développement de la sclérose en plaques. D'où de nouveaux traitements déjà à l'étude pour cette maladie neurologique invalidante.

On le soupçonnait depuis longtemps, mais on avait du mal à le prouver : le virus d'Epstein-Barr (VEB) humain, ou virus de l'herpès 4 (HHV-4) – qui n'est pas celui qui provoque « l'herpès », le bouton de fièvre visible sur les lèvres, ni celui responsable de la varicelle –, est bien impliqué dans le développement de la sclérose en plaques (SEP). Le VEB est avant tout la principale cause de la mononucléose infectieuse (« la maladie du baiser »), et il est si fréquent et bénin que 95 % des adultes en sont porteurs. En revanche, la SEP est une grave maladie neurologique du système nerveux central, relativement rare – qui concerne toutefois 2,8 millions de personnes dans le monde –, dite « démyélinisante » :

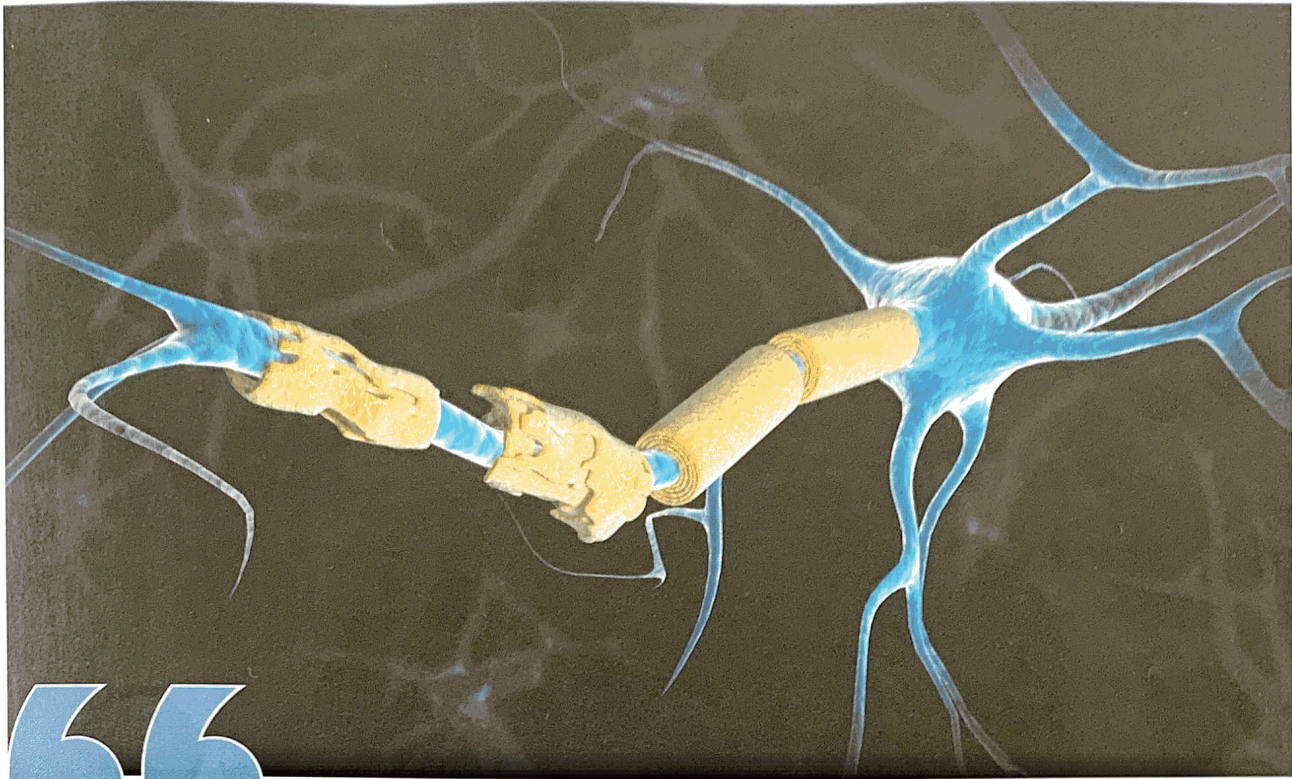
l'inflammation de l'organisme dans cette pathologie provoque une destruction progressive de la gaine de myéline isolante qui entoure les prolongements de certains neurones, de sorte que les signaux électriques ne circulent plus aussi bien. D'où divers symptômes : sensations d'engourdissement, douleurs sans cause apparente, voire paralysies...

COMMENT PROUVER UN LIEN DE CAUSE À EFFET ?

Or on sait depuis plusieurs années que les individus ayant contracté une mononucléose infectieuse ont plus de risques de développer une SEP. Mais de combien ce risque est-il augmenté ? Peut-on réellement supposer que l'infection par le virus est un facteur déterminant

dans l'apparition de la maladie ? Bien entendu, un essai clinique visant à tester une telle hypothèse en inoculant délibérément le virus à des milliers de sujets pour voir s'ils souffrent ensuite de SEP serait contraire à l'éthique...

Au lieu de cela, Cassandra Munger, Alberto Ascherio et leurs collègues, de l'école de santé publique T.-H.-Chan et de la faculté de médecine de Harvard, à Boston, aux États-Unis, ont préféré réaliser ce qu'ils appellent « une expérience de la nature » : ils ont analysé deux décennies d'échantillons de sang provenant de plus de 10 millions de jeunes adultes en service actif dans l'armée américaine – les prélèvements ayant été réalisés pour le test de routine du VIH. Environ 5 % de



La sclérose en plaques est due à une perte de la gaine de myéline protectrice entourant les prolongements des neurones. D'où des symptômes d'engourdissement ou de paralysie.

ces individus (plusieurs centaines de milliers) étaient négatifs pour le VEB au début de leur service militaire, mais 955 d'entre eux ont finalement développé une SEP. Or les chercheurs ont pu comparer le sang de ceux ayant été infectés ensuite par le virus (durant les vingt ans) à celui de ceux qui ne l'ont jamais été. Les résultats révèlent que le risque de sclérose en plaques est multiplié par 32 après une infection par le virus d'Epstein-Barr, mais pas après une contamination par d'autres types de virus. Les scientifiques concluent ainsi : « Nos résultats ne peuvent s'expliquer par aucun autre facteur de risque connu de la sclérose en plaques et suggèrent donc que le virus d'Epstein-Barr est la principale cause de cette maladie. »

Dans un commentaire accompagnant cet article scientifique publié dans *Science*, les immunologistes William H. Robinson et Lawrence Steinman, de l'université de Stanford, précisent : « Ces résultats représentent des données très convaincantes qui impliquent le virus d'Epstein-Barr, comme déclencheur de la sclérose en plaques. » Et l'épidémiologiste Ascherio de renchérir : « La conclusion est presque la suivante : si vous n'êtes pas infecté par le virus d'Epstein-Barr, vous n'aurez pas la sclérose en plaques. C'est du "tout ou rien". Il est très rare d'obtenir de tels résultats en science ! » Toutefois, le virologue Jeffrey I. Cohen, directeur du Laboratoire des maladies infectieuses de

l'Institut national américain des allergies et des maladies infectieuses (NIAID), émanation de l'Institut national de santé des États-Unis (le NIH), qui n'a pas participé à l'étude, émet quelques réserves quant à l'affirmation qu'il s'agit là d'une « cause ». D'une part, l'immense majorité des porteurs du virus ne développent pas de sclérose en plaques, ce qui indique que celui-ci ne provoque pas la SEP de façon systématique. D'autre part, Cohen soutient qu'il reste à montrer que le fait de se prémunir d'une infection par le VEB évite de contracter la SEP, mais convient quand même que ces nouveaux résultats sont spectaculaires : « Lorsque les premières études sur le tabagisme et le cancer du

poumon sont sorties, elles ont trouvé un facteur de risque multiplié par 25 pour les personnes fumant plus de 25 cigarettes par jour. Là, le risque est encore plus élevé ! »

ON A (PRESQUE) TOUS EU LA « MALADIE DU BAISER »...

La plupart des individus sur Terre, en particulier dans les pays en développement, contractent le VEB très tôt dans la vie sans développer de symptômes patents ni subir de réelles conséquences néfastes – bien que le virus entraîne parfois certains cancers rares. Et le reste de la population est infecté à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, le virus provoquant alors en général une mononucléose infectieuse, encore appelée « maladie du baiser », car elle se transmet par la salive. Après l'infection, le VEB (comme tout virus d'herpès) survit dans l'organisme, sans engendrer de troubles, en restant tapi dans les lymphocytes B, les cellules du système immunitaire qui produisent les anticorps ; d'ailleurs, les anticorps dirigés contre le VEB pour le combattre restent aussi dans le sang toute la vie après l'infection.

Dans cette nouvelle étude, bien plus importante que la première du genre parue en 2010, les chercheurs ont analysé jusqu'à trois échantillons de sang pour chaque ancien militaire ayant développé une SEP : le premier prélevé lorsque la plupart des sujets avaient moins de 20 ans, le dernier des années plus tard, mais avant l'apparition de la SEP, et le deuxième, entre les deux. L'équipe recherchait une séroconversion, c'est-à-dire l'apparition dans le sang d'anticorps dirigés contre le VEB, comme preuve de l'infection. Chaque personne atteinte de SEP a également été associée au hasard à deux sujets « témoins » non malades, mais ayant le même âge, le même sexe, la même origine ethnique et issus de la même branche de l'armée (afin d'éliminer tout autre facteur de confusion).

Ainsi, sur les 955 cas de SEP, les scientifiques ont conservé les



La sclérose en plaques a longtemps été considérée comme une maladie auto-immune de cause inconnue. Il faut aujourd'hui commencer à la voir comme une complication de l'infection par le virus d'Epstein-Barr.

Alberto Ascherio

échantillons sanguins appropriés de 801 personnes atteintes de la maladie et de 1566 témoins. Résultat : 35 malades et 107 témoins étaient négatifs pour le VEB au départ, avant leurs 20 ans, et une seule personne atteinte de SEP (sur 801) n'a jamais été infectée par le virus avant l'apparition de sa maladie.

32 FOIS PLUS DE RISQUES DE SOUFFRIR DE SEP

En outre, comme dit précédemment, le risque de développer une SEP est 32 fois plus élevé pour ceux ayant « séroconverti » jusqu'au troisième échantillon, en comparaison avec ceux n'ayant pas d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr. Qu'en est-il du sujet malade toujours négatif pour le VEB au troisième échantillon ? Il est fort probable qu'il ait été contaminé après le dernier prélèvement sanguin, mais il est aussi possible, comme pour toute maladie définie par ses symptômes, à l'instar de la SEP, que 100% des cas ne dérivent pas tous de la même cause, même si c'est souvent vrai, précise Ascherio ; ce serait alors l'exception qui confirme la règle.

« Les chiffres sont tout simplement frappants, déclare Stephen Hauser, directeur de l'institut Weill

pour les neurosciences de l'université de Californie à San Francisco, qui n'a pas participé à l'étude. C'est vraiment une séroconversion uniforme avant l'apparition de la sclérose en plaques, qui est beaucoup plus significative que dans la population témoin. »

Mais pour s'assurer que le VEB était bien le coupable, Ascherio et ses collègues ont également mesuré les taux d'anticorps dirigés contre le cytomégalovirus, un autre virus d'herpès présent chez presque tout le monde : ils n'ont trouvé aucune différence entre les personnes ayant développé la SEP et les témoins. De plus, à partir d'un sous-ensemble de 30 cas de SEP et de 30 témoins, les chercheurs ont analysé la réaction immunitaire de leur organisme à la plupart des virus infectant l'homme : là encore, aucune différence n'a été constatée. Et pour confirmer le fait que l'infection par le VEB précède la SEP et non l'inverse, l'équipe a aussi mesuré la concentration d'une protéine qui est élevée dans le sérum seulement quand les neurones souffrent ou meurent et qui sert donc de marqueur du début du processus pathologique de la SEP, avant l'apparition des symptômes cliniques : les taux de cette protéine

n'ont augmenté qu'après l'infection par le virus d'Epstein-Barr.

COMMENT LE VIRUS PROVOQUE-T-IL LA SCLÉROSE EN PLAQUES ?

Mais une question subsiste : comment le virus conduit-il à la SEP ? La réponse est encore inconnue et pour l'instant « insaisissable », écrivent Robinson et Steinman dans leur commentaire. Mais plusieurs hypothèses existent, comme l'apparition d'une réaction auto-immune, la SEP étant une maladie de ce type dans laquelle le système immunitaire se retourne contre les cellules du soi – en l'occurrence, ici, les cellules qui fabriquent la gaine de myéline – et les détruit.

En effet, même si le VEB est un élément déclencheur de la SEP, il n'agit probablement pas seul et l'infection ne suffit pas à établir un pronostic de la maladie. Il semble que le virus doive se combiner à des prédispositions génétiques (des versions de gènes qui augmentent le risque de SEP) et peut-être à des facteurs environnementaux, comme le tabagisme et la carence en vitamine D, pour augmenter la probabilité de développer une SEP. Selon les spécialistes, il sera crucial de comprendre le mécanisme en jeu, et notamment comment le virus engendre éventuellement une réaction auto-immune. Mais en attendant, « c'est la meilleure piste épidémiologique que nous ayons pour déterminer la cause de la sclérose en plaques », dit Hauser.

Depuis très longtemps, nous considérons la SEP comme une maladie auto-immune de cause inconnue. « Maintenant, nous devrions commencer à la voir sous un autre angle, comme une complication de l'infection par le virus d'Epstein-Barr, dit Ascherio. Cela devrait ouvrir un nouveau chapitre dans la recherche de moyens de traitement et de prévention de la sclérose en plaques. »

Les antiviraux – des molécules bloquant la multiplication virale – qui cibleraient le VEB dans les

lymphocytes B infectés sont une possibilité. En effet, l'un des succès les plus passionnants dans la SEP au cours des dernières années repose sur les thérapies dites « de déplétion des lymphocytes B ». Dans des travaux antérieurs, Hauser et ses collègues ont découvert que ce sont principalement les lymphocytes B qui détériorent les tissus neuronaux dans la SEP, en attaquant la gaine de myéline entourant les nerfs. L'un des traitements de la maladie, maintenant approuvé par les agences de santé, est l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui tuent ces lymphocytes B, réduisant ainsi l'inflammation. Il ne s'agit pas d'un remède, mais ces anticorps sont très efficaces contre les « poussées » de la SEP, en réduisant de 99 % le développement de nouvelles lésions – visibles en imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le cerveau des patients. C'est aussi le seul traitement efficace contre la SEP primaire progressive, une forme de la maladie auparavant impossible à traiter. « Il serait possible d'affiner ce traitement qui fonctionne bien pour ne cibler que les lymphocytes B infectés par le virus d'Epstein-Barr », déclare l'immunologiste Christian Münz, de l'université de Zurich, qui n'a pas participé à cette nouvelle étude.

BIENTÔT UN VACCIN ?

D'autres équipes travaillent déjà sur des vaccins qui préviendraient l'infection par le virus d'Epstein-Barr. Par exemple, Moderna, qui a créé un vaccin ARNm contre le Covid-19, a lancé au début du mois de janvier 2022 un essai clinique de phase I pour un vaccin ARNm contre le VEB. Et Cohen, du NIAID, prévoit de commencer un essai similaire avec un autre vaccin dans peu de temps. Si ces chercheurs réussissent, ces vaccins diminueront considérablement l'incidence de la mononucléose infectieuse et de certains cancers... Mais aussi, très probablement, de la SEP. ●

Bibliographie

K. Bjornevik et al., Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis, *Science*, 2022.

W. H. Robinson et L. Steinman, Epstein-Barr virus and multiple sclerosis, *Science*, 2022.

Y. Y. Syed, Ocrelizumab : A review in multiple sclerosis, *CNS Drugs*, 2018.

X. Montalban et al., Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis, *N. Engl. J. Med.*, 2017.

G. J. Xu et al., Comprehensive serological profiling of human populations using a synthetic human virome, *Science*, 2015.

L. I. Levin et al., Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis, *Annals of Neurology*, 2010.