



Sclérose en plaques: et le coupable est... le virus de la mononucléose

Le virus d'Epstein-Barr, endémique chez l'être humain, est le principal facteur d'apparition de la maladie, comme vient de le démontrer la Harvard Medical School

C'est une démonstration qui fait grand bruit. Une équipe de chercheurs autour de la Harvard Medical School vient d'offrir la preuve la plus convaincante à ce jour que le virus d'Epstein-Barr (EBV), endémique chez l'être humain et responsable de la mononucléose, est aussi le principal facteur d'apparition de la sclérose en plaques, des années plus tard.

Pourquoi c'est important. On soupçonne depuis longtemps que l'infection à EBV joue un rôle dans la sclérose en plaques, mais le travail d'Alberto Ascherio et son équipe, publié dans Science le 13 janvier 2022, démontre de façon convaincante un lien de causalité sur une immense cohorte de militaires américains. Un travail qui milite pour une stratégie de prévention vaccinale.

Le contexte. La sclérose en plaques est la plus fréquente des maladies neurologiques auto-immunes. Bien connue des médecins, elle touche 1 personne sur 1000 dans les régions à haute prévalence, comme l'Europe et les États-Unis. Elle se déclare en général entre 20 et 30 ans, et s'avère responsable de plusieurs atteintes neurologiques sous forme de poussées de plus en plus fréquentes.

Le neurologue Renaud du Pasquier (CHUV), expert de la sclérose en plaques, contacté par Heidi.news :

« Cette maladie cause volontiers une atteinte de la vision, des troubles de l'équilibre, de la force, de la sensibilité, par poussées de plusieurs semaines ou mois, avec une prévalence de 3 femmes pour 1 homme. Un des symptômes très importants, c'est une grosse fatigue. Cela peut aussi poser des problèmes pour uriner,

une insensibilité du périnée, de l'impuissance. C'est vraiment une sale maladie. »

On soupçonne depuis longtemps que le virus d'Epstein-Barr (EBV), l'agent de la mononucléose, aussi responsable de lymphomes et autres cancers rares, possède un lien avec la sclérose en plaques. Mais EBV est endémique chez l'homme: 90 à 95% des adultes sont infectés, en général depuis l'enfance, alors que la sclérose en plaques reste une maladie rare.

Renaud du Pasquier: « On sait depuis une vingtaine d'années que l'infection à EBV est un des facteurs d'apparition de la sclérose en plaques, mais le rôle causal et l'importance de ce facteur sont débattus. Il nous manque encore le mécanisme physiologique, et ceux qui n'y croient pas demandent pourquoi on a autant de gens infectés qui ne développent jamais de sclérose. »

L'étude. Pour trancher cette question, l'équipe d'Alberto Ascherio, épidémiologiste à la Harvard Medical School, a collaboré avec l'armée américaine pour suivre plus de 10 millions de jeunes militaires, en service actif entre 1993 et 2013, et suivis médicalement à ce titre.

Leur travail vient d'être publié dans la revue Science, assorti d'un éditorial signé par deux experts indépendants — un dispositif réservé aux grandes nouvelles. En substance:

- Cette « cohorte magnifique » — selon les mots de Renaud du Pasquier — a permis d'identifier 955 cas de sclérose en plaques chez les jeunes soldats, dont 801 avaient des échantillons de sang (prélevés à l'origine pour le contrôle du VIH).

- En réanalysant les échantillons, les chercheurs ont établi que pratiquement tous les patients atteints de sclérose en plaques étaient positifs à EBV dans le passé. Seul 1 d'entre eux, sur 801, ne présentait pas de trace d'infection.

En comparant les militaires malades à d'autres sujets sains, les épidémiologistes ont établi que l'infection à EBV augmente d'un facteur 32 le risque de développer une sclérose en plaques — un ordre de grandeur très inhabituel. Patrice Lalive d'Epinay, neurologue aux HUG, interrogé par Heidi.news: « C'est énorme. Les autres facteurs de risque connus, comme l'obésité, le tabac et un déficit en vitamine D, augmentent le risque au maximum d'un facteur 2 environ. Le principal allèle identifié comme facteur de risque génétique (HLA-DR15), l'augmente quant à lui d'un facteur 3. »

« Les épidémiologistes ont établi que l'infection à EBV augmente d'un facteur 32 le risque de développer une sclérose en plaques »

Causalité ou corrélation? Les auteurs se disent convaincus que l'infection à EBV joue un rôle causal dans le développement de la sclérose en plaques. Ils confortent cette interprétation en montrant qu'un biomarqueur précoce de la maladie — le neurofilament chaîne légère, produit de dégradation des axones des neurones — tend à s'élever après l'infection.



Pour expliquer le cas de l'unique patient atteint de sclérose en plaques sans signe d'infection EBV, ils avancent trois explications possibles. Il aurait ainsi pu :

- échapper à l'analyse en attrapant le virus après son dernier prélèvement sanguin (la fenêtre était de 3 mois),
- attraper le virus sans développer d'anticorps (rare mais possible), l'infection demeurant alors indétectable,
- avoir développé une syndrome neurologique proche de la sclérose en plaques mais étiologiquement différent.

Renaud du Pasquier (CHUV), qui n'a pas participé à l'étude, se dit convaincu qu'un pas important vient d'être franchi: «C'est l'étude la plus aboutie permettant de démontrer un lien fort entre EBV et la sclérose en plaques, et qui démontre le lien de causalité. Cela permet de conclure que l'infection à EBV est une condition nécessaire mais pas suffisante pour causer la sclérose en plaques.»

Même interprétation, un peu plus sur la réserve, pour Patrice Lalive d'Epina (HUG): «C'est très important et extrêmement bien fait. Il est clair que ça montre que parmi les facteurs de risque environnementaux actuellement connus, l'infection à EBV est le risque principal.»

Les inconnues. Pourquoi ne pas considérer que le virus EBV, déjà responsable de la mononucléose et de plusieurs cancers, n'est pas tout simplement l'agent causal de la sclérose en plaques? Deux raisons à cela:

- À peu près tous les adultes sont infectés par EBV, mais moins d'une personne sur 1000 est atteinte de sclérose en plaques.

Renaud du Pasquier: «On n'est pas dans le même cas de figure qu'influenza qui cause la grippe ou de Sars-CoV-2 qui cause le Covid-19. L'immense majorité des adultes ne développe pas la sclérose

en plaques alors qu'ils ont le virus. Pour quelle raison? Il y a très certainement la combinaison d'une prédisposition génétique avec une infection à EBV, qui semble jouer un rôle prédominant.»

- Le mécanisme physiologique n'est pas connu.

L'idée générale: le virus EBV infecte et modifie les lymphocytes B (globules blancs), précipitant une cascade immunologique aboutissant à ce que l'organisme s'attaque à ses propres neurones, provoquant la sclérose en plaques. Mais les mécanismes précis restent à élucider.

Renaud du Pasquier: «Le très gros de la recherche sur la sclérose en plaques des trente dernières années s'est fait chez la souris. Or, par malheur, EBV n'infecte pas la souris, ce qui complique les choses puisqu'on n'a pas accès aussi facilement au cerveau d'un patient SEP. C'est pourquoi nous développons dans mon labo un système pour tester cet effet sur des cellules humaines en culture.»

Dans le cerveau ou non? Un élément en particulier pose question: la présence ou non du virus EBV dans le cerveau. On détecte chez les patients atteints de sclérose en plaques avancée des amas de lymphocytes B dans les méninges (néofollicules lymphoïdes), susceptibles d'être infectés par le virus.

Patrice Lalive d'Epina, sur le lien entre les deux: «Le tropisme avéré d'EBV pour les lymphocytes B est intéressant, car on sait depuis une dizaine d'années que ces cellules jouent un rôle important dans la sclérose en plaques. Quand on supprime les lymphocytes B chez nos patients avec des traitements, ça stabilise la maladie.»

L'équipe de la Pre Francesca Aloisi à Rome a détecté en 2009 des signes d'infection par EBV dans ces néofollicules méningés, ce qui tendrait à montrer un

rôle direct du virus. Mais plusieurs autres équipes de recherche ont échoué à répliquer ces travaux, et le débat continue de faire rage de nos jours.

Quid de la prise en charge? Pour les patients déjà atteints de sclérose en plaques, les répercussions des travaux d'Ascherio et ses collègues ne sont pas claires. En revanche, elles ouvrent la voie à une stratégie de prévention de la sclérose en plaques par de futurs vaccins.

Patrice Lalive d'Epina: «Cela fait une trentaine d'années qu'on s'intéresse au vaccin contre Epstein-Barr, mais aujourd'hui en 2022, on n'a pas de vaccin validé. C'est compliqué de trouver la bonne cible parce que le virus n'exprime pas les mêmes protéines en phase latente et en phase aigue. Mais en tout cas c'est une motivation supplémentaire pour trouver un vaccin contre EBV.»

De tels vaccins sont toujours à l'étude au stade préclinique, malgré une longue série d'échecs. Le candidat le plus avancé est porté par la société américaine Moderna. Fondé sur la technologie de l'ARN messenger, il vient juste d'entrer en phase d'essai clinique, début janvier 2022.

Renaud du Pasquier: «Le vaccin serait à la fois le moyen ultime de prévenir la sclérose en plaques, et la démonstration ultime du rôle d'EBV. Mais ça risque d'être un peu compliqué de vacciner tout le monde pour prévenir une maladie si rare. Une position intermédiaire pourrait consister à ne vacciner que les gens ayant une prédisposition génétique à la sclérose en plaques, dans l'entourage des malades par exemple.» ■