



SCLÉROSE EN PLAQUES

La piste virale en question

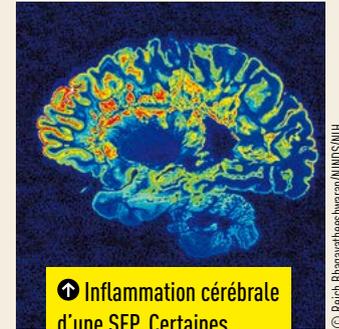
La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune caractérisée par un dysfonctionnement du système immunitaire qui attaque la myéline, la gaine qui entoure les prolongements

des neurones et qui permet la transmission rapide de l'influx nerveux. On savait déjà qu'une infection par le virus Epstein-Barr (EBV), un type de virus de l'herpès responsable de la mononucléose infectieuse, constituait un facteur de risque dans cette maladie. Pour évaluer plus précisément son impact, des chercheurs encadrés par Cassandra Munger et Alberto Ascherio, de l'école de santé publique d'Harvard, ont suivi 10 millions de personnes pendant 20 ans. Leurs conclusions ? Le risque de survenue d'une SEP est multiplié par 32 après une infection par l'EBV, alors

qu'il n'est pas augmenté lors d'une contamination par un autre agent viral. Par ailleurs, l'équipe a étudié de près les neurofilaments à chaînes légères, des protéines du cytosquelette[❖] des cellules neuronales – considérées comme des biomarqueurs de la neurodégénérescence dans la SEP. Conclusion ? Leur taux augmente après la séroconversion EBV, c'est-à-dire la phase de l'infection caractérisée par la survenue des anticorps. De quoi concentrer tous les soupçons sur le fameux virus... Reste désormais à décrypter les mécanismes moléculaires à l'œuvre. **J. P.**

❖ **Cytosquelette.** Réseau de filaments protéiques à l'intérieur des cellules, qui leur confère leur structure et leurs propriétés mécaniques

🔗 K. Bjornevik et al. *Science*, 21 janvier 2022 ; doi : 10.1126/science.abcj8222



🔍 Inflammation cérébrale d'une SEP. Certaines lésions apparaissent en rouge et en vert.

© Reich Bhagavatheswarani/NIH/NINDS



LE POINT AVEC

© Coll. privée



Catherine Lubetzki

neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Catherine Lubetzki : On sait depuis une vingtaine d'années que l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV) est un facteur de risque pour le développement d'une sclérose en plaques (SEP). Mais ce qui est remarquable dans cette nouvelle étude, c'est sa robustesse ! Elle s'appuie sur une très large cohorte : 10 millions de jeunes militaires américains suivis entre 1993 et

2013. Parmi ces jeunes gens, 801 individus ont développé une SEP, et un seul ne présentait pas de traces d'anticorps anti-EBV dans le sang. À lui seul, ce résultat n'est pas significatif puisque près de 95 % de la population générale a été exposée au virus au cours de sa vie. Pour cette raison, les chercheurs se sont intéressés à une sous-population de participants : ceux chez qui il n'existait aucune trace du virus au moment où ils ont été inclus dans l'étude.

Qu'a-t-on regardé chez ces personnes ?

C.L. : Dans ce groupe de 530 000 individus suivis sur une dizaine d'années, 35 ont développé une SEP. Parmi ceux-ci, 97 % ont été infectés par le virus avant la survenue de la SEP. Mais, chez les patients qui n'ont jamais développé la maladie, seuls 50 % sont devenus séropositifs à l'EBV au cours du temps. Ainsi, les auteurs ont pu évaluer que l'infection EBV augmente d'un facteur 32 le risque de développer une SEP. Ils ont ensuite montré que les neurofilaments à chaînes légères, dont la présence signe l'atteinte neuronale de la SEP, étaient détectés après la séroconversion EBV : cela confirme que les premiers signes biologiques de la maladie surviennent après l'infection. Cette étude est cependant insuffisante pour affirmer un lien de causalité directe entre infection par EBV et SEP : l'infection par l'EBV semble être une condition nécessaire, mais

non suffisante, à l'apparition de la sclérose en plaques.

Comment approfondir ces recherches ?

C.L. : Il faut continuer ce type de suivi longitudinal, mais aussi comprendre les mécanismes biologiques qui expliquent les liens entre l'infection EBV et la SEP. Une étude récente nous fournit des résultats importants. Elle suggère l'existence d'un mimétisme moléculaire entre EBNA1, qui est un facteur de transcription[❖] d'EBV, et une protéine du système nerveux central[❖], GlialCAM, exprimée par les cellules gliales qui forment l'environnement des neurones. Les auteurs ont mis en évidence, chez 20 à 25 % des patients atteints de SEP, des anticorps qui attaquent à la fois EBNA1 et GlialCAM, fragilisant peut-être les cellules nerveuses. Ils ont aussi montré, dans un modèle murin de SEP, que l'immunisation contre le virus par EBNA1 aggrave les signes cliniques de la maladie. Le vaccin contre Epstein-Barr, en cours de développement, constitue une piste thérapeutique intéressante qui pourrait à terme faire reculer la prévalence de la maladie. Son rapport bénéfice-risque devra bien sûr être évalué.

Propos recueillis par Julie Paysant

❖ **Facteur de transcription.** Protéine qui régule l'expression des gènes

❖ **Système nerveux central.** Composé du cerveau et de la moelle épinière

Catherine Lubetzki : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau

🔗 T. V. Lanz et al. *Nature*, 24 janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41586-022-04432-7