

# Le virus Epstein-Barr et la sclérose en plaques

## Qu'est-ce que le virus EBV ?

Le virus Epstein-Barr (EBV) est l'un des virus les plus courants infectant les humains. Jusqu'à 95 % des personnes dans le monde ont été infectées par EBV, qui se transmet par les fluides corporels tels que la salive. EBV est le plus souvent acquis au cours de la petite enfance ou au début de l'âge adulte. L'infection par EBV peut être asymptomatique ou provoquer une mononucléose infectieuse, également connue sous le nom de fièvre glandulaire. La mononucléose infectieuse est plus susceptible d'apparaître lorsque l'infection par EBV survient à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte.

EBV infecte les lymphocytes B humains (un type de globules blancs) puis devient latent, c'est-à-dire qu'il reste dans les cellules même si sa présence est asymptomatique. À ce stade, le virus limite son activité, ce qui lui permet d'échapper à la surveillance immunitaire de l'hôte. Ainsi, une fois qu'une personne a été infectée par EBV (même si elle n'a présenté aucun symptôme), les lymphocytes B sont infectés à vie. Périodiquement, EBV se réactive à l'intérieur du lymphocyte B infecté et les personnes excrètent EBV dans leur salive, qui peut être partagée avec d'autres. C'est pourquoi l'infection par EBV est si courante.

## EBV en tant que facteur de risque de la SEP et déclencheur potentiel de la maladie

**EBV provoque-t-il la SEP ? Les personnes infectées par EBV développeront-elles automatiquement la SEP ?**

La SEP est probablement causée par une combinaison de facteurs de risque génétiques et environnementaux, incluant : EBV, le tabagisme, de faibles niveaux de vitamine D (soit en raison d'une faible exposition aux ultraviolets (lumière du soleil), soit de faibles niveaux d'apport en vitamine D dans l'alimentation) et une obésité durant l'enfance ou l'adolescence.

Au moins 99 % des personnes atteintes de SEP ont été infectées par EBV, mais plus de 90 % des personnes de leur entourage ont également été infectées. La plupart des personnes infectées par EBV ne développent pas de SEP, ce qui signifie que EBV à lui seul ne suffit pas à provoquer la SEP. Cependant, il est extrêmement rare qu'une personne souffre de SEP sans avoir été infectée auparavant par EBV. Le risque de SEP est plus élevé chez les personnes ayant eu une mononucléose infectieuse clinique, ce qui suggère que la gravité de l'infection par EBV pourrait jouer un rôle dans ce petit sous-groupe de personnes atteintes de SEP.

## Preuve de EBV comme facteur de risque de SEP

La preuve la plus convaincante reliant EBV et le risque de SEP provient d'une étude portant sur 10 millions de membres en service actif de l'armée américaine, dont 801 avaient reçu un diagnostic de SEP. Des échantillons prélevés tous les 2 ans et conservés dès leur enrôlement dans l'armée étaient disponibles pour l'analyse. Une seule personne sur les 801 diagnostiquées avec une SEP est restée négative à EBV. Sur les 35 patients atteints de SEP qui étaient négatifs à EBV lors de leur premier prélèvement sanguin, tous, sauf un, ont finalement été infectés par EBV et ceci avant l'apparition de la SEP (généralement environ 5 ans auparavant). Dans l'ensemble, l'infection par EBV avait entraîné un risque de SEP 32 fois plus élevé par comparaison des militaires du même âge qui n'avaient pas contracté l'infection par EBV. Il n'y avait aucune différence dans les taux d'infection pour le cytomegalovirus (CMV), qui est un virus similaire à EBV mais non connu pour être lié à la SEP.

Les chercheurs ont également étudié les biomarqueurs sanguins associés aux lésions des tissus cérébraux (qui surviennent chez les personnes atteintes de SEP en raison de l'attaque du cerveau par le système immunitaire). Les niveaux de chaînes légères des neurofilaments sériques (biomarqueur clé

permettant de mesurer la sévérité de la maladie), ont augmenté seulement après l'infection par EBV, et uniquement chez les personnes atteintes de SEP positives à EBV. Les militaires qui ont contracté une infection par EBV, mais qui n'étaient pas atteints de SEP, n'ont pas présenté d'augmentation du niveau des chaînes légères des neurofilaments. Le fait que l'infection par EBV se soit produite avant que les niveaux des chaînes légères des neurofilaments augmentent, est important. Cette découverte suggère que les lésions cérébrales causées par la SEP (et associées à des taux élevés des chaînes légères des neurofilaments) n'apparaissent pas avant l'infection par EBV. Cette donnée suggère que l'infection par EBV est un prérequis important pour le développement de la SEP, rendant très improbable le fait que la SEP prédisposerait à l'infection par EBV.

Dans une étude distincte portant sur 670 participants suédois, des échantillons de sang prélevés chez des individus sur plusieurs années ont été utilisés pour comparer les personnes ayant développé une SEP à celles ne l'ayant pas développé. Les personnes qui ont développé une SEP ont été infectées par EBV 15 à 20 ans avant leur diagnostic de SEP. Les chercheurs ont également mesuré une augmentation des taux de chaînes légères des neurofilaments dans le sang, 5 à 10 ans avant l'apparition de la SEP – mais après l'infection par EBV.

Pour prouver que EBV est l'une des principales causes de la SEP, nous avons besoin de plus d'éléments que les preuves, certes très solides, reliant l'infection par EBV au risque de SEP. Nous devons maintenant comprendre l'effet de l'infection par EBV sur le système immunitaire et comment cela contribue à l'attaque immunitaire du cerveau, des nerfs optiques et de la moelle épinière, qui constituent les aspects fondamentaux de la SEP.

Même si les chercheurs peuvent prouver que EBV est nécessaire au développement de la SEP, nous savons que EBV à lui seul ne suffit pas à provoquer la SEP, car la plupart des personnes infectées par EBV ne développent pas la maladie. De nombreuses questions restent encore sans réponse. Pourquoi certaines personnes infectées par EBV développent-elles la SEP, alors que d'autres non ? Comment EBV interagit-il avec les autres facteurs de risque ? On ne sait pas si les facteurs génétiques ou environnementaux interagissent avec EBV ou si ces facteurs agissent indépendamment pour augmenter le risque global de SEP.

## **Comment EBV pourrait-il déclencher la SEP ?**

Le mécanisme par lequel EBV pourrait potentiellement provoquer ou « déclencher » la SEP n'est pas encore entièrement compris, et les recherches sur cette question sont toujours en cours.

### **Mimétisme moléculaire – un mécanisme possible**

Lorsqu'une personne est infectée par EBV, le système immunitaire réagit en produisant des anticorps et des cellules immunitaires activées, qui aident à combattre le virus. Chez certaines personnes, la réponse immunitaire à EBV peut être anormale et entraîner l'attaque des propres tissus de l'organisme. Une partie de EBV, appelée antigène nucléaire d'Epstein-Barr 1 (EBNA1), ressemble à une molécule présente dans le cerveau et connue sous le nom de GlialCAM. De ce fait, les anticorps créés contre l'EBNA1 peuvent reconnaître à tort GlialCAM et ainsi devenir des auto-anticorps (anticorps dirigés contre l'organisme lui-même). Ainsi, au lieu de reconnaître uniquement le virus EBV dans le but de le détruire, le système immunitaire reconnaît également une molécule du cerveau et l'attaque par erreur. C'est ce qu'on appelle le mimétisme moléculaire.

### **Réactivation incontrôlée de EBV**

Le système immunitaire possède des mécanismes d'autoprotection qui normalement détruisent les cellules immunitaires lorsqu'elles attaquent par erreur nos propres tissus corporels. Cependant, EBV infecte les lymphocytes B et les reprogramme pour lui permettre de rester à l'intérieur de ces cellules (« infection latente »). Lorsque le virus se réactive périodiquement, plusieurs actions se produisent. Non seulement les lymphocytes B infectés par EBV se multiplient, mais elles peuvent également réagir

contre des tissus qui ressemblent aux protéines de EBV (comme mentionné dans la section sur le mimétisme moléculaire). La présence de lymphocytes B infectés par EBV stimule également la réponse des cellules immunitaires normales, créant ainsi un système immunitaire de plus en plus actif – ce qui pourrait conduire à une plus grande activité immunitaire dans le cerveau d'une personne atteinte de SEP.

### Comment le génome d'une personne et l'environnement peuvent jouer un rôle

Comme mentionné précédemment, même si quasiment tout le monde est infecté par EBV au cours de sa vie, seul un petit nombre de personnes développent la SEP. Cela signifie qu'il existe des facteurs autres que EBV qui jouent un rôle dans la cause de la SEP. Certains gènes spécifiques, comme ceux qui produisent des protéines appelées antigènes leucocytaires humains (HLA), contrôlent la façon dont notre système immunitaire réagit aux corps étrangers (« envahisseurs »). D'autres gènes peuvent affecter les protéines liées à EBV. Ces gènes sont très importants car ils influencent le processus de « mimétisme moléculaire ». Chez certaines personnes atteintes de SEP, une partie de la région des anticorps qui reconnaît les protéines de EBV peut être altérée, réduisant ainsi la capacité du système immunitaire à combattre EBV.

On ne sait pas exactement comment EBV interagit avec d'autres facteurs environnementaux. Le tabagisme entraîne une inflammation des poumons et des ganglions lymphatiques des voies respiratoires. Les fumeurs ont également des niveaux plus élevés d'anticorps dirigés contre EBV que les personnes qui ne fument pas. Le tabagisme a aussi été associé à une activation fréquente de EBV. L'obésité augmente les réponses immunitaires dans le tissu adipeux et une carence en vitamine D peut altérer la réponse immunitaire à EBV. Ainsi, le tabac, de faibles niveaux de vitamine D et une obésité peuvent créer un environnement inflammatoire élevé qui peut contribuer à la SEP. On ne sait pas si ces contributions au risque de SEP sont directement liées à EBV.

### Pouvons-nous prévenir la SEP en vaccinant contre EBV ?

Des vaccins sont en cours de développement et pourraient prévenir ou réduire l'infection par EBV s'ils sont fournis à la population. Pour savoir si les vaccins contre EBV pourraient prévenir ou réduire la SEP, il serait nécessaire de développer une vaste étude sur le vaccin contre EBV. Cette étude nécessiterait la vaccination de la population générale, puis une surveillance attentive sur 20 à 40 ans pour déterminer si le taux de SEP diminue.

Si le vaccin éradique efficacement EBV chez une grande partie de la population et qu'un lien de causalité existe entre EBV et la SEP, nous devrions observer une réduction du nombre de personnes diagnostiquées avec la SEP. Cependant, si la vaccination contre EBV réussit à supprimer EBV chez une grande partie de la population, mais que EBV n'est pas le seul facteur de risque pour développer la SEP, il pourrait y avoir une réduction du nombre de personnes qui développent la SEP, mais toutes les SEP ne seraient pas évitées.

Ces études sont difficiles, car il faudrait vacciner les individus avant l'infection par EBV, ce qui signifie que les études devraient porter sur des enfants ou des adolescents, qui seraient ensuite suivis pendant des décennies après la vaccination. Étant donné que la plupart des personnes porteuses d'EBV ne développent pas de SEP, il faudrait mener une étude de très grande envergure. Toutefois, si des individus présentant un risque plus élevé de SEP étaient sélectionnés, tels que les membres de la famille de personnes atteintes de SEP, la taille de l'étude pourrait être plus petite. Mais puisque (i) le risque de SEP n'est que de 3 à 5 % chez les enfants de parents atteints de SEP, il faudrait quand même avoir un très grand nombre d'enfants participants ; (ii) les contributions génétiques au risque de SEP seront accrues dans une telle étude du fait de l'inclusion uniquement de SEP familiale, les résultats pourraient donc ne pas s'appliquer à toutes les personnes atteintes de SEP.

Un essai clinique de phase 2 d'un vaccin contre EBV en 2007 a réduit la gravité des symptômes de la mononucléose infectieuse, mais n'a pas empêché l'infection par EBV. Les progrès techniques des vaccins à ARNm pendant la pandémie mondiale de COVID-19 ont conduit des laboratoires comme Moderna à lancer des essais cliniques de phase 1 de vaccins dirigés contre EBV. L'étude sur l'innocuité du vaccin Moderna devrait s'achever en 2025. En cas de succès, des études de suivi seraient nécessaires pour déterminer si le vaccin est efficace pour prévenir l'infection par EBV.

Tous les chercheurs ne sont pas d'accord sur l'approche préventive de la vaccination contre EBV. Certains ont souligné que la vaccination contre EBV pendant l'enfance pourrait avoir pour effet de retarder les infections à EBV jusqu'à l'adolescence, si le vaccin ne conduisait pas à une immunité totale contre le virus. Or, retarder l'infection par EBV jusqu'à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, âges où les personnes sont plus susceptibles de développer une mononucléose infectieuse, pourrait, en fait, augmenter le risque de SEP.

### **EBV comme moteur de la maladie**

Il existe de plus en plus de preuves selon lesquelles EBV pourrait être une cause probable de la SEP, mais son rôle en tant que « activateur » de la maladie n'est pas encore clair. En d'autres termes, les chercheurs étudient si EBV pourrait aussi être le « moteur » qui fait perdurer la maladie, en plus de la déclencher. Des études sont en cours pour comprendre si l'infection active par EBV est liée à l'activité continue de la SEP, dans quelle partie du corps EBV est actif et comment certains traitements modificateurs de la maladie affectent l'activité de EBV.

Deux études ont découvert une corrélation chez les personnes atteintes de SEP entre le taux d'anticorps anti-EBV qu'elles possèdent et le degré d'activité de la maladie, l'atrophie cérébrale (perte ou rétrécissement du tissu cérébral) et l'activité des lésions (zones d'inflammation nouvelles ou actives dans le cerveau).

### **Traiter la SEP en ciblant spécifiquement EBV**

Si EBV joue un rôle important dans la conduite de l'inflammation dans la SEP, alors cibler l'activité de EBV chez les personnes infectées pourrait constituer une stratégie de traitement.

Les thérapies antivirales constituent un moyen potentiel de cibler EBV chez les personnes atteintes de SEP. Le médicament antiviral valomaciclovir s'est révélé efficace dans des essais cliniques sur la mononucléose infectieuse médiée par EBV. Il s'agit d'un antiviral qui traverse la barrière hémato-encéphalique et peut donc accéder au cerveau et à la moelle épinière, ce qui est très pertinent si l'infection cérébrale par EBV joue un rôle important dans la progression de la SEP.

Atara Biotherapeutics mène actuellement un essai clinique de phase 2 qui étudie une thérapie qui ciblerait spécifiquement dans l'organisme les cellules B infectées par EBV et les détruirait. Cette thérapie est testée chez des personnes atteintes de SEP progressive primaire et de SEP secondairement progressive. Ils espèrent communiquer les résultats en octobre 2023.

Il est important de rappeler que certains traitements de fond actuellement utilisés, comme les traitements anti-CD20, tels que l'ocrelizumab, l'ofatumumab et le rituximab, sont efficaces car ils ciblent les lymphocytes B spécifiques et les détruisent. Certains chercheurs pensent que l'une des raisons pour lesquelles ils sont si efficaces est qu'ils tuent les cellules B infectées par EBV, réduisant ainsi ce facteur potentiel de maladie.

Ces types d'études sur la façon dont différents médicaments affectent l'infection par EBV et l'activité de la SEP permettront également de mieux comprendre le rôle potentiel de EBV dans le développement de la maladie une fois qu'elle a été déclenchée.

## En conclusion

Il existe désormais des preuves convaincantes reliant l'infection par EBV au risque de SEP. Les données montrant que l'infection par EBV survient avant l'apparition de la SEP rendent très probable que EBV soit nécessaire – mais pas suffisant – pour déclencher la maladie. La question de savoir si les vaccins contre EBV sont prometteurs en matière de réduction du nombre de cas ou de prévention de la SEP constitue un sujet de discussion passionnant et un défi pour les futurs domaines de recherche.

Pour les personnes vivant avec la SEP, une autre voie de recherche importante concerne les études sur l'influence de EBV sur l'activité de la maladie. Il n'est pas encore clairement défini si la réactivation de EBV pourrait être à l'origine de certains aspects des réponses immunitaires récurrentes dans la SEP, ni si les stratégies visant à moduler l'activité de EBV pourraient également réduire l'activité de la SEP.

Enfin, toutes les études devront pleinement apprécier la relation complexe entre EBV et le système immunitaire humain. La réduction de l'infection par EBV dans le monde ou la modulation du comportement de EBV chez l'humain pourraient-elles entraîner des conséquences imprévues ?

## Ce que nos membres disent sur EBV

[MS Australia](#)

[MS Canada \(formerly MS Society of Canada\)](#)

[The \[USA\] National MS Society](#)

[UK MS Society](#)

[DMSG](#)

[ARSEP](#)