

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 14 Juin 2022

## **EBV : quel lien avec la sclérose en plaques**

Pr. P. Lalive d'Epinay

[L'étude du jour](#), publiée cette année aux USA dans Science, par un groupe meneur en termes de facteurs environnementaux liés à la sclérose en plaques (SEP).

La SEP est une maladie auto-immune qui touche des patients jeunes (30-40ans), plus souvent les femmes (3:1) par une atteinte sélective du système nerveux central.

Plusieurs facteurs environnementaux sont connus comme étant associés à la SEP: le déficit en vitamine D, le tabagisme, l'obésité, et du côté viral, l'EBV était déjà suspecté mais uniquement avec un risque relatif faible (RR 2)

Le virus Epstein-Barr est un herpès qui persiste de façon latente dans les lymphocytes B. Son lien causal avec la SEP est soutenu par:

- Un risque augmenté de développer une SEP après une mononucléose infectieuse
- Des taux très élevés d'anticorps anti-EBNAs chez les patients atteints de SEP
- Présence d'EBV dans les lésions démyélinisantes.

L'étude suit des militaires américains qui ont développé une sclérose en plaques durant leur service actif, sur 20 ans de suivi au sein d'une cohorte de 10 millions de personnes.

- Intervention: infection naturelle par EBV
- Population contrôle: patients qui n'ont pas développé de SEP
- Population contrôle virale: personnes infectées par le CMV, un herpesvirus très similaire à EBV en termes d'infection des mêmes niveaux socio-économiques.
- Critère de jugement: Risque de développer une SEP suite à une infection par EBV.

La difficulté c'est que EBV touche 95% de la population alors que la SEP est rare...C'est un facteur limitant important pour ce type d'études.

Méthode: étude prospective, en nested case-control study (étude de cohorte et de cas-témoin emboîté). Elle étudie l'incidence de la SEP dans une cohorte initialement EBV négative.

## **Résultats**

**Population:** une majorité d'hommes (83%), jeunes, avec une variété d'ethnies.

Sur plusieurs millions d'individus, 955 patients sont EBV négatifs.

Inclusion: au moins 3 échantillons: avant EBV, après EBV mais avant la SEP et le plus proche de la déclaration de la SEP.

Sont inclus 801 patients, chacun apparié à deux contrôles (n=1566).

## Temps entre la séroconversion et la survenue de la SEP

- L'âge médian du premier échantillonnage est 18 ans
- L'âge médian d'apparition de la SEP est de 27 ans

Le temps médian entre le premier échantillon et l'apparition de la SEP est de 10 ans, de 5 ans pour le 2ème et de 1 an pour le dernier.

## Résultat principal

Sur les 801 patients initialement EBV négatifs, 33 vont développer une SEP et 32/33 ont attrapé EBV avant la déclaration de la SEP, soit 97% .

Dans le groupe contrôle (initialement EBV négatif n'ayant pas eu de SEP) seuls 57% ont attrapé EBV.

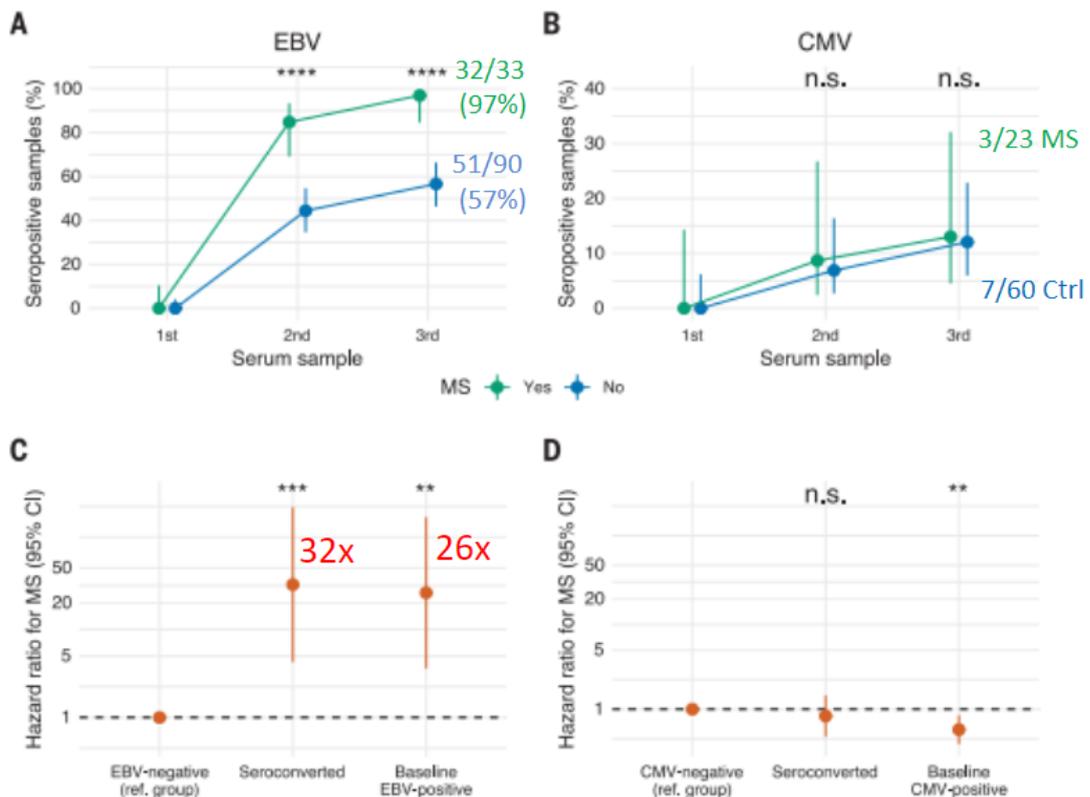
Par contre, si l'on compare le groupe de patients initialement CMV négatif qui ont développé une SEP après une infection à CMV, il n'y a pas de différence avec leur groupe contrôle ayant attrapé un CMV sans développer de SEP. (Toujours EBV négatifs)

## Calcul de risque

Le ratio de risque est supérieur de 32x entre les patients restés séronégatifs et ceux qui ont été infectés.

Ce ratio descend à 26x si les patients initialement séropositifs sont inclus dans l'analyse, ce qui reste très élevé par rapport au RR de 2 initialement estimé.

Pour le groupe contrôle viral CMV, il n'y a aucun résultat significatif.



(A) Two-sided Fisher's exact test. \*\*\*\* $P < 0.0001$

(C) HR for MS comparing EBV seroconversion versus persistent EBV seronegativity = 32.4 (95% CI: 4.3 to 245.3,  $P < 0.001$ ). Two-sided univariable conditional logistic regression model. \*\* $P < 0.01$  and \*\*\*\* $P < 0.001$

## **Analyses biologiques**

Les neurofilaments sont des résidus de lésions neuronales (sNfL), que l'on peut doser dans le sang. Il est connu que ces sNfL sont détectables dès 5-6 ans avant l'apparition de la SEP.

On voit que ceux-ci apparaissent peu après l'infection par EBV des patients SEP, alors que dans le groupe contrôle (EBV mais pas SEP), aucun sNfL n'est détecté.

## **Anticorps anti-EBV**

30 patients SEP et leur 30 contrôles sont sélectionnés sur la base de deux échantillons: un an avant la SEP et un an après la SEP, un virScan est effectué.

C'est une technique de pointe qui analyse la présence d'anticorps dirigé contre les peptides d'un panel de 200 espèces de virus.

Cette analyse confirme que les patients EBV-SEP ont développé une réponse immunitaire spécifique et très élevée contre l'infection à EBV.

Cela confirme la spécificité de la réponse immune contre EBV et non pas, comme questionné auparavant, une réponse immune spécifique liée à la SEP.

## Conclusions

- L'infection EBV est nécessaire mais pas suffisante pour développer une SEP.
- La SEP pourrait être prévenue par un vaccin contre EBV.

## Perspectives

- Un des traitements les plus efficace pour la SEP sont les anti-CD20, qui visent justement les lymphocyte B (eux-même infectés par EBV latent)

Cette étude permet de reconsidérer la physiopathologie de la SEP, pour laquelle il manquait un événement initial. 3 Hypothèses de l'orateur

- Plasmocytes sécrétant des anti-EBNA dirigés contre la myéline
- Transformation des LB provoquant une maladie auto-immune
- Transformation des LB stimule la réponse immune, CD4 et CD8 auto-réactif contre le système nerveux.

## Limitations

- Échantillons plutôt limité (32 patients atteints de SEP..)
- Difficilement répliquable
- Pas de données sur le nombre de femmes dans le groupe de 32 patients

Q et sur les animaux?

R: c'est tout le problème, il n'y a pas de modèle animal idéal! Les murins ne s'infectent pas à EBV, les singes s'infectent mais ne présentent pas de lésions neuronales...



Compte-rendu de Valentine Borcic  
[valentine.borcic@gmail.com](mailto:valentine.borcic@gmail.com)  
Transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)