



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : 2352

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**Epstein-Barr Virus : lien avec la sclérose en plaque et
pistes thérapeutiques**

Présenté par

SCHMUCK Charlotte

Soutenu le 17 mars 2023 devant le jury constitué de

SOULAS-SPRAUEL Pauline, Président

BOUTANT Emmanuel, Directeur de thèse

PARENT Mathilde, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Jean-François GRES
Directrices adjointes :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHECHEUR**Professeurs :**

Philippe	ANDRE	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Uise	BOUREL	Chimie thérapeutique
Rascal	COHEN	Biophotonique
Sahil	ENNAHOU	Chimie analytique
Philippe	SCORDEL	Bactériologie, Virologie
Jean-François	GRES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
François	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et biophysique
Jean-Yves	RAUST	Droit et économie pharm.
Françoise	ROME	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TODD	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biochimie
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Rascal	WEHRELE	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Alex-Marc	LESSINGER	Rechtisme
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UREAUD-SÉQUER	Pharmacoclinique
PAST :		
Mathieu	FORBEN	Pharmacie d'officine
Philippe	SALAS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	MILLER - WEHRELE	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biochimique
Marline	BERGAERTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Auréli	BOURDIRIEUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BINDAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGREAU	Pharmacologie
Manuela	CHER	Pharmacie biochimique
Gillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEEFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHONCE	Plantes médicinales
Beatrice	HESBAILLÉ	Pharmacie galénique
Colleen	JACQUESARD	Chémoinformatique
Julie	KASPERO	Pharmacochimie
Carole	MACHELON	Chimie physique
Sachal	MATZ-WESTMARL	Pharmacologie
Cherifa	MEHARI	Chimie
Nathalie	NEEDHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERRIOT	Parasitologie
Benoit	PEITSCH	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBYLLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Éléonore	REAL	Bactériologie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALDÉ	Analyse du médicament
Carole	ROZAM	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Marie-Victoria	SPANICCA	Chimie thérapeutique
Séverine	TERRANO	Physiopathologie
Nazara	TOUNSI	Chimie physique
Auréli	URBAN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOF	Physiologie
Marie	ZEROU	Chémoinformatique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BOLINET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOM	Pharmacologie - pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Garden	RETTA	Rechtisme
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Merci à mon directeur de thèse, **Emmanuel BOUTANT**, d'avoir accepté de me suivre pour cette thèse, d'avoir été disponible pour répondre à mes interrogations et de m'avoir donné les informations nécessaires pour mener à bien mon projet. Il m'a transmis sa passion pour la microbiologie, en particulier pour la virologie, ce qui a contribué au choix de mon sujet de thèse.

Je tiens à remercier **Pauline SOULAS-SPRAUEL** d'avoir accepté de faire partie du jury et de m'avoir fait l'honneur d'étudier mon travail. Ses enseignements, clairs et structurés, m'ont permis de développer une appétence pour le domaine de l'immunologie.

Je remercie **Mathilde PARENT**, Mme T, d'avoir accepté de faire partie du jury, mais également de m'avoir encadrée lors de mes premières années en pharmacie d'officine. Je garde le souvenir d'une collègue à l'écoute, juste, qui sait cultiver la bonne humeur au travail.

Je remercie également toute **l'équipe de la Pharmacie de la Croisière** qui m'a accompagnée, de ma PACES à ma 5^{ème} année. L'expérience que j'ai acquise, notamment grâce à l'équipe, m'a permis de prendre confiance et de me lancer sereinement dans ma carrière.

Merci à **Manon DESTALMINIL** pour tous les conseils qu'elle m'a apporté au cours de mon stage de 5^{ème} année, notamment pour la rédaction de mon mémoire de stage. Ces derniers m'ont permis d'acquérir les compétences nécessaires à la rédaction de ma thèse.

Un grand merci à mon compagnon, **Christian**, d'avoir relu et corrigé ma thèse. Merci pour ta patience car, il faut l'avouer, les premières versions du manuscrit étaient parfois rédigées avec un Français peu commun. Merci d'avoir été intransigeant sur la sémantique. Merci de m'avoir redonné confiance quand le doute était présent et de m'avoir forcé à me détendre quand cela devenait nécessaire.

Je remercie **Albert**, mon oncle, d'avoir accepté de s'occuper de l'impression de ce manuscrit et d'avoir accepté d'assister à ma soutenance.

Je tiens également à remercier **mes parents** ainsi que **ma grand-mère** pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté au cours de mes études. Je n'étais pas la fille/petite fille la plus disponible, mais ils ont toujours été compréhensifs. J'espère que la pharmacienne que je serai demain les rendra fiers.

Je remercie tous **les enseignants** de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg qui m'ont permis de cultiver ma passion pour la pharmacie, d'acquérir les compétences nécessaires pour me lancer sereinement dans ma carrière et dans mes futurs projets.

Merci à mes amis,

Laura, ma vie à la fac aurait été bien ennuyante sans toi, merci pour ta bonne humeur contagieuse, merci aussi de m'avoir transmis ta passion pour le sport qui fait à présent partie de moi ;

Lise, pour toutes ces soirées vins et ces repas du midi passés ensemble ;

Marie, avec qui j'ai hâte de partager nos aventures de thésardes ;

Merci à toute l'équipe du Master 2 BP : **Mathilde S., Mathilde G., Silas, Aubin et Nadir** pour cette dernière année pleine de fous rires.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	1
II. EPSTEIN-BARR VIRUS	1
1) Présentation du virus et clinique	1
a) Taxonomie	3
b) Structure du virus	3
c) Épidémiologie.....	5
d) Mononucléose infectieuse (MNI).....	7
e) Diagnostic	7
f) Facteurs de risque	11
2) Cycle viral.....	13
a) Primo- infection.....	13
b) Cycle lytique	17
c) Phase de latence.....	17
d) Réponse immunitaire	19
e) Échappement au système immunitaire	19
3) Modèles d'étude	21
a) Modèles cellulaires.....	21
b) Modèles animaux	23
4) Pathologies associées à EBV	23
III. LA SCLEROSE EN PLAQUE	25
1) La maladie	25
a) Épidémiologie.....	25
b) Clinique.....	27
c) Diagnostic	29
d) Physiopathologie.....	31
e) Étiologie.....	35
f) Les virus et la SEP.....	35
2) Traitement	37
a) Efficacité et intérêt des traitements actuels	37

b)	Stratégie thérapeutique.....	39
3)	Associations de patients.....	43
IV.	DE L'INFECTION VIRALE A LA PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE	
	45	
1)	Éléments en faveur du lien entre EBV et la SEP	45
a)	Prévalence croisée dans la population pédiatrique.....	45
b)	Études de l'incidence de la SEP chez des patients EBV+ et EBV-.....	45
c)	Réponse humorale dirigée contre EBV chez les patients atteints de SEP.....	51
d)	EBV retrouvé dans le cerveau de patients malades.....	53
e)	La mononucléose infectieuse, facteur de risque de développement d'une SEP.....	53
2)	Rôle d'EBV dans le développement de la sclérose en plaque	55
a)	Réaction croisée	56
b)	Rôle des lymphocytes B.....	57
c)	Rôles des lymphocytes T.....	59
d)	Une interaction destructrice	65
V.	UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LE TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN	
	PLAQUE.....	67
1)	EBV, cible du traitement de la sclérose en plaque.....	67
a)	Étude de cas.....	67
b)	Petites molécules antivirales ciblant les <i>herpesvirus</i>	69
c)	Pistes thérapeutiques.....	73
d)	Pharmacogénosie et micronutrition	75
2)	Vacciner contre la sclérose en plaque ?	77
a)	Intérêt du vaccin.....	77
b)	Challenges au développement d'un vaccin anti-EBV	79
c)	Protéines cibles.....	81
d)	Différents types de vaccins en clinique	83
e)	Essais sur l'animal.....	85
VI.	CONCLUSION	87

ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléoside
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BOC	Bandes oligoclonales
Cas9	CRISPR associated endonuclease 9
CD	Cluster de différenciation
CHO	Cellules d'ovaires de hamster chinois
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
CRISPR	Clustered regularly interspaced short palindromic repeats
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DMF	Diméthylfumarate
EBI2	Epstein-Barr virus induced gene 2
EBNA	Epstein-Barr virus nuclear antigen
EBNA-LP	Epstein-Barr virus nuclear antigen - leader protein
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	Agence Européenne du Médicament
FDA	Food and drug administration
FISH	Fluorescence par hybridation <i>in situ</i>
FLAIR	Inversion-récupération atténuée par un fluide
gp	Glycoprotéine
GM-CSF	Granulocyte monocyte - colony stimulating factor
GWAS	Genome wide association studies
HAS	Haute Autorité de Santé
HHV	Human herpes virus
HLA	Human leukocyte antigen
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
INF	Interféron

IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRs	Séquences répétées internes
kb	Kilobases
LAMP-1	Protéine latente membranaire 1
LB	Lymphocyte B
LCL	Lignée cellulaire lymphoblastoïde
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LCV	Lymphocryptovirus
LMP	Latent membrane protein
LT	Lymphocyte T
LTh	Lymphocyte T auxiliaire
MAG	Glycoprotéine associée à la myéline
MBP	Protéine basique de la myéline
miARN	Micro - acide désoxyribonucléique
MNI	Mononucléose infectieuse
MOG	Glycoprotéine de la myéline-oligodendrocyte
MyRF	Facteur de régulation de la myéline
MyT1L	Facteur de transcription de la myéline 1 like
NFS	Numération formule sanguine
NK	Natural killer
NVD	Virus de la maladie de Newcastle
PBMC	Cellules mononucléées du sang périphérique
PCR	Polymerase chain reaction
PD-1	Programmed death 1
PD-L1	Programmed death- ligand 1
PTLD	Syndrome lymphoprolifératif post-greffe
PVH	Papillomavirus humain
S1P	Sphingosine 1 phosphate
SCI	Symptôme clinique isolé
SCID	Severe combined immunodeficiency
SEP	Sclérose en plaque
SEP-PP	Sclérose en plaque primaire progressive
SEP-RR	Sclérose en plaque rémittente-récurrente
SEP-SP	Sclérose en plaque secondairement progressive
SNC	Système nerveux central
sNFL	Neurofilaments à chaîne légère du sérum

TMM	Traitement modificateur de la maladie
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
TRs	Séquences répétées terminales
UTP	Uridine triphosphate
UV	Ultra-violet
VCA	Antigène de la capside virale
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLP	Virus like particule
VZV	Virus de la varicelle et du zona
XPO1	Exportine 1

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Anthony Epstein, Bert Achong, et Yvonne Barr, de gauche à droite	3
Figure 2 : Représentation schématique du virus d'Epstein-Barr..	5
Figure 3 : Illustration de la cinétique du taux sérique des anticorps anti-EBV au cours du temps après la primo-infection.	9
Figure 4 : Modèle présumé des étapes de l'entrée du virus dans une cellule épithéliale exprimant la protéine CD21.	13
Figure 5 : Modèle présumé des étapes de l'entrée du virus dans un lymphocyte B.	15
Figure 6 : Illustration du cycle viral d'EBV	14
Figure 7 : Illustration des mécanismes de résistance au système immunitaire développés par EBV.	21
Figure 8 : Prévalence de la SEP pour 100 000 habitants en 2016 par localisation, standardisée sur l'âge.	24
Figure 9 : Prévalence standardisée par âge et par sexe de la SEP en 2016.	27
Figure 10 : Plan de l'étude de prévalence croisée menée entre 1993 et 2013 sur des militaires américains.	47
Figure 11 : L'infection par EBV précède l'apparition de la SEP et est associée à un risque de maladie nettement plus élevé.	48
Figure 12 : L'infection par EBV précède l'élévation des sNFL.	49
Figure 13 : Risque relatif de sclérose en plaques en fonction des titres d'anticorps IgG anti-VCA et IgG anti-EBNA.	50
Figure 14 : Séquences d'EBNA1 et leur rôle potentiel dans le mimétisme moléculaire et l'autoréactivité.	56
Figure 15 : Visualisation des cellules liant les pentamères d'EBV dans des coupes de cerveau de patients HLA-B0801. Des coupes de cerveau en série de deux donneurs HLA-B0801 SEP ont été colorées avec des anticorps monoclonaux CD8 et CD20 et avec des pentamères dérivés de peptides d'EBV.	58
Figure 16 : Fréquence des cellules T spécifiques des protéines d'EBV dans le cerveau de patients atteints de SEP.	61
Figure 17 : Validation de la liaison de pentamère d'EBV aux cellules T CD8+ dans des coupes de cerveau de donneurs HLA-B0801 SEP.	62
Figure 18 : Activité cytotoxique des cellules T CD8+ spécifiques d'EBV infiltrant le cerveau de patients.	62
Figure 19 : Mécanisme supposé de l'intervention d'EBV dans la physiopathologie de la SEP. ...	64
Figure 20 : Images IRM axiales T2-FLAIR du cerveau (A1-C1, A2-C2).	68
Figure 21 : Résultats des essais cliniques obtenus après administration d'aciclovir et de valaciclovir à des patients atteints de SEP.	71
 Tableau 1 : Comparaison du plan des études menées par Serafini <i>et al.</i>, en 2019 et Pender <i>et al.</i>, en 2017	 61

I. Introduction

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un virus oncogène ubiquitaire avec une prévalence mondiale atteignant les 95%. Il est responsable, chez une faible proportion de patients, de la mononucléose infectieuse (MNI), ou « maladie du baiser ». Les symptômes sont le plus souvent bénins, mais peuvent occasionner une fatigue chronique pouvant durer plusieurs semaines. Après la primo-infection, EBV est capable d'entrer en latence et de persister dans l'organisme tout au long de la vie de l'individu. Connus pour son rôle dans le développement de cancers (lymphomes de Burkitt, carcinomes nasopharyngés, adénocarcinomes gastriques, lymphomes de Hodgkin...), son rôle dans le développement de pathologies auto-immunes, notamment la sclérose en plaque (SEP) a été découvert depuis peu.

La SEP est une pathologie démyélinisante du système nerveux central (SNC), responsable de troubles moteurs, et est la première cause de handicap neurologique chez le jeune adulte. L'intervention d'un ou plusieurs virus dans le déclenchement de la SEP est depuis longtemps suspectée. L'efficacité des thérapies déplétant les lymphocytes B (LB) (anticorps monoclonaux anti-CD20) dans le traitement de la SEP ont conduit à suspecter EBV. En effet, les LB spécifiques d'EBV jouent un rôle dans le développement de la SEP. Par la suite, l'implication d'autres cellules immunitaires spécifiques du virus, telles que les lymphocytes T CD8+ (LT CD8+) et lymphocytes T CD4+ (LT CD4+), dans la physiopathologie de la maladie a été suspectée.

Les preuves directes et indirectes liant EBV à la SEP se multiplient et conduisent à envisager de nouvelles stratégies pour le traitement de la SEP. En effet, ce dernier repose sur des traitements symptomatiques et des traitements de fond visant à soulager les patients ou à retarder l'évolution de la maladie sans pour autant être curatifs. Bien que les mécanismes cellulaires liant EBV et la SEP soient encore mal connus, des thérapies antivirales et des vaccins sont à l'étude dans le traitement de la SEP et pourraient améliorer la prise en charge des patients ou prévenir l'apparition de la maladie.

II. Epstein-Barr virus

1) Présentation du virus et clinique

EBV, premier virus oncogène humain isolé, classé IARC groupe 1 (1), a été identifié en 1964 par Epstein, Achong et Barr (**Figure 1**) à partir d'une lignée cellulaire dérivée du lymphome de Burkitt (2). Les années de coévolution avec l'homme ont permis à EBV de développer des mécanismes lui permettant de persister dans l'organisme tout au long de la vie de l'individu, ce qui en fait un pathogène

très efficace (3). En effet, malgré des variations observées entre les régions du monde, sa prévalence est élevée dans le monde entier (environ 95%).



Figure 1 : Anthony Epstein, Bert Achong, et Yvonne Barr, de gauche à droite (2)

a) Taxonomie

EBV est un *herpesvirus* humain aussi appelé human herpes virus 4 (HHV-4). Il appartient à l'ordre des *Herpesvirales*, à la famille des *Herpesviridae* et est classé dans la sous-famille des *gammaherpesvirinae* du genre *Lymphocryptovirus* (1). Comme tous les *herpesvirus* humains, il infecte uniquement l'homme. Des anticorps anti-EBV peuvent toutefois être retrouvés chez certains primates, mais sont considérés comme issus d'une réaction croisée avec leurs propres espèces virales, homologues d'EBV (4).

EBV-1 et EBV-2 constituent les deux types d'EBV identifiés qui diffèrent par la séquence des gènes de latence (5)(1). Plusieurs variants, capables d'infecter le même individu, sont décrits pour les deux types. Le type 1 est le plus commun dans le monde, à l'exception du continent Africain où le type 1 a une prévalence similaire au type 2. Le type d'EBV qui infecte l'individu n'a pas d'influence sur la sévérité des manifestations cliniques (6).

b) Structure du virus

EBV a une structure similaire aux autres *herpesvirus*. Il mesure 150 à 200nm (1) et est constitué d'une nucléocapside icosaédrique de 125nm de diamètre (1), contenant 162 capsomères, à l'intérieur de laquelle se trouve le génome viral. L'ADN bicaténaire linéaire d'EBV, d'environ 172 à 184 kilobases (kb), contient des séries de séquences répétées terminales (TRs) de 0,5kb et des séquences répétées internes (IRs), divisant le génome viral en deux domaines (court et long) (7). Il contient plus de 100 gènes codant pour 80 à 100 protéines et 50 ARNs non codants (1)(5). Un tégument protéique sépare la nucléocapside de l'enveloppe lipidique externe, qui contient des glycoprotéines virales et des protéines dérivées de la membrane cellulaire et de l'appareil de Golgi de l'hôte. Parmi ces glycoprotéines, gp350, gp42, gH/gL et gB sont impliquées dans l'attachement et la pénétration du virus dans la cellule (**Figure 2**)(1).

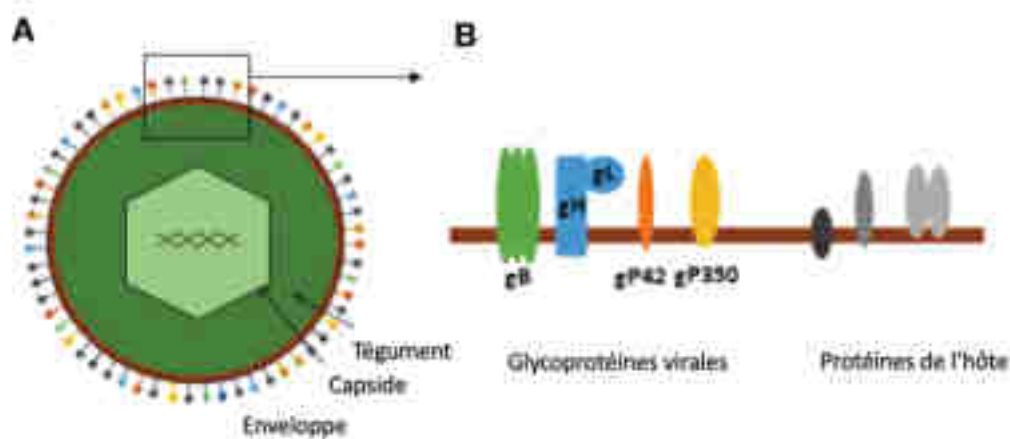


Figure 2 : Représentation schématique du virus d'Epstein-Barr. (A) Illustration schématique de la structure de base de l'EBV. (B) Agrandissement de la section membranaire montrant les glycoprotéines de l'enveloppe virale (complexe d'entrée) et les protéines membranaires de l'hôte (5).

c) Épidémiologie

EBV se transmet par la salive, par le sperme et dans des rares cas à travers un contact sanguin (une transfusion ou une transplantation d'organe). Une fois la phase d'infection terminée, le virus est capable d'entrer en phase de latence, ce qui lui permet d'échapper au système immunitaire et de persister dans l'organisme de l'individu. La primo-infection peut être symptomatique ou non. La forme asymptomatique, retrouvée le plus souvent chez l'individu immunocompétent, est plus fréquente lorsque la contamination se produit durant l'enfance (entre 1 et 2 ans). Cela correspond au pic de contamination le plus important, lié aux échanges de nourriture ou de jouets. La forme symptomatique de l'infection, la mononucléose infectieuse (MNI), concerne 30 à 50% des individus lorsque l'infection se produit durant l'adolescence ou plus tard. L'adolescence représente le second pic de contamination dû aux contacts sociaux rapprochés avec des individus déjà infectés ce qui lui a valu le nom de « maladie du baiser » (5).

Les données épidémiologiques sont peu nombreuses, notamment en France et en Europe. Aucune donnée de prévalence ou d'incidence n'est disponible sur le site d'Eurosurveillance, que ce soit pour EBV ou pour la MNI. Sur le site de Santé Publique France, seul une étude datant de 1992 sur l'incidence de la MNI diagnostiquée par les médecins généralistes en France est disponible. Malgré l'ancienneté de cette étude, il en ressort des tendances intéressantes. Les 300 médecins généralistes ayant participé à l'étude ont diagnostiqué 177 cas de MNI en 1 an avec un ratio homme/femme de 0,96. Les patients étaient âgés de 2 à 47 ans lors du diagnostic, avec une moyenne de 17 ans, et 78,5% des patients avaient plus de 10 ans. Le diagnostic reposait sur la présence d'un syndrome mononucléosique, objectivé par la présence de grands mononucléaires bleutés à la numération formule sanguine (NFS), associé à une

réaction de Paul-Bunnell-Davidshon positive ou une sérologie positive aux anticorps anti-antigène de la capsid virale (IGM anti-VCA) (8). Selon cette étude, la MNI touche majoritairement les individus de plus de 10 ans avec un pic à l'adolescence et touche indifféremment les femmes et les hommes. Les médecins ayant pris part à l'étude ont également relevé un sous-diagnostic de la MNI en médecine générale. Cela s'explique notamment par l'absence d'outils diagnostiques adaptés à la médecine de ville, la déclaration non obligatoire de la MNI et l'absence de symptôme pathognomonique. (9).

d) Mononucléose infectieuse (MNI)

Comme cité précédemment, le développement d'une MNI lors de la primo-infection concerne au moins 25% individus primo-infectés à l'adolescence (5). Elle se manifeste le plus souvent par la triade fièvre, pharyngite et adénopathies (10). Une fatigue intense, une angine ou une hépatosplénomégalie peuvent également être présentes chez le patient (1). Cette phase aigüe dure 18 jours en moyenne (6). Les complications sont rares, mais graves, comprenant des complications neurologiques (convulsions, syndrome de Guillain-Barré, méningite virale...), hématologiques (granulocytopénie, thrombopénie et anémie hémolytique), respiratoires (obstruction des voies respiratoires supérieures), hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques) ou encore une rupture de la rate (10).

La symptomatologie est essentiellement liée à la prolifération des LT CD8+ par la sécrétion d' INF- γ et du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et à la lyse des LB infectés (1).

L'incubation varie de 2 à 7 semaines, période à l'issue de laquelle le virus a infecté environ 20% des LB. Le taux sérique de LT CD8+ atteint quant à lui 60% des cellules mononuclées périphériques durant la phase symptomatique, témoignant d'une forte réponse immunitaire antivirale. La prolifération du virus, et donc la durée de la phase aigüe, dépend de la réponse immunitaire enclenchée par l'hôte lors des deux premières semaines de l'infection (3).

Le traitement de la MNI repose sur des traitements symptomatiques et des corticoïdes si nécessaires ainsi que la proscription de soulever des objets lourds et de pratiquer des sports de contact pendant 1 mois, afin de limiter les risques de rupture de la rate (10).

e) Diagnostic

Biologiquement, la MNI se manifeste par une hyperlymphocytose avec plus de 10% des cellules mononuclées sanguines de grandes tailles et hyperbasophiles (correspondant aux LT spécifiques d'EBV) ainsi qu'une cytolysé hépatique (1). Elle conduit également à la séroconversion de l'individu, c'est-à-dire, à la production d'anticorps spécifiques dirigés contre le virus (5).

Le diagnostic de la MNI repose donc sur la mise en évidence de lymphocytes anormaux, pouvant représenter jusqu'à 30% des globules blancs à la NFS lors d'une MNI, et d'anticorps anti-EBV dans le sérum des patients. La primo-infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) peut donner lieu à des symptômes similaires et doit être recherchée par détermination de la charge virale dans le sang et par dosage sérologique des antigènes p24 (Ag p24) et des anticorps anti-VIH afin d'être écartée. De même pour l'infection au cytomegalovirus (CMV) et la toxoplasmose qui doivent également être écartés (10).

Un test rapide de détection d'anticorps hétérophiles (IgM non spécifiques d'EBV mais spécifiques de la MNI) peut être réalisé dans les trois premiers mois suivant l'infection. Ce test, bien que hautement spécifique (95%), est peu sensible (85% chez l'adulte) et peut alors être complété par une sérologie spécifique (1).

Il est possible de détecter des IgM, des IgG et occasionnellement des IgA dirigés contre les antigènes nucléaires d'EBV (EBNAs), contre les antigènes précoces et contre les antigènes de capsid virale (VCAs). Le taux sérique de chaque anticorps varie en fonction de la phase de l'infection (aiguë ou chronique) et permet donc d'identifier la phase en cours chez l'individu infecté (4).

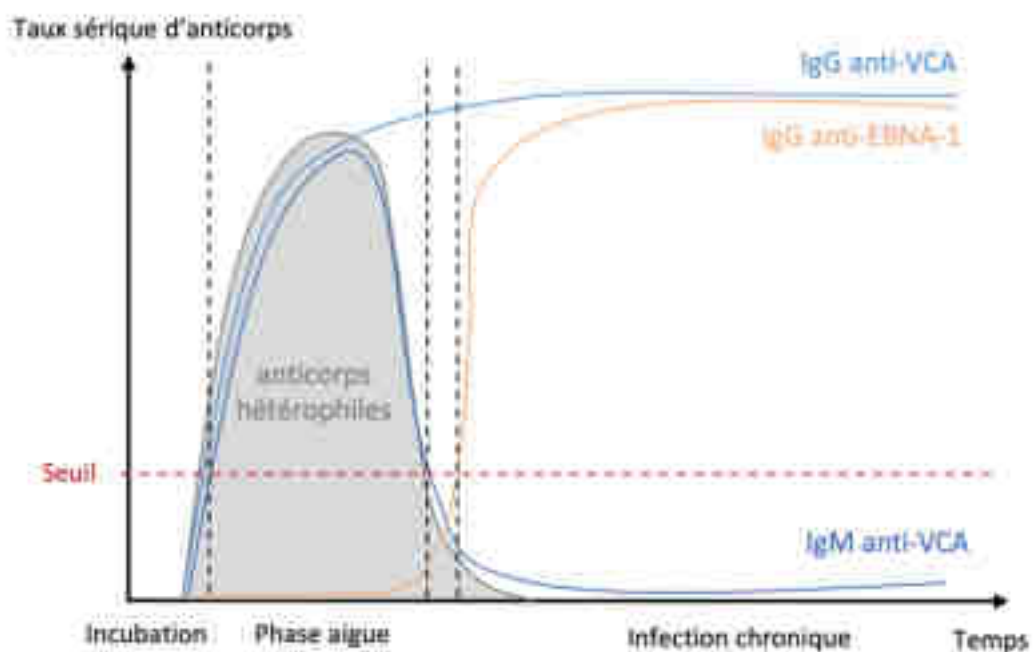


Figure 3 : Illustration de la cinétique du taux sérique des anticorps anti-EBV au cours du temps après la primo-infection (1).

En effet, en dosant les IgG anti-VCA, les IgM anti-VCA et les IgG anti-EBNA1, il est possible de faire la distinction entre une primo-infection et une infection chronique. La présence d'IgG et d'IgM anti-VCA sans IgG anti-EBNA1 témoigne d'une primo-infection (phase aiguë) tandis que la présence d'IgG anti-VCA et anti-EBNA1 sans IgM anti-VCA témoigne d'une infection chronique (**Figure 3**) (5).

Certains profils sérologiques particuliers ne permettent pas de faire la distinction entre une primo-infection et une infection chronique (1). La réactivation virale peut alors être identifiée par la présence d'IgA anti-antigènes précoces et d'IgG anti-ADN polymérase et anti-dUTPase dans le sang (3) mais aussi par la détection de la charge virale salivaire (1).

Cependant, la séropositivité de la personne dépend de sa réponse immunitaire contre le virus, ce qui peut conduire à des faux positifs et des faux négatifs. Il convient donc de coupler deux méthodes diagnostiques différentes (directe et indirecte par exemple) (5).

Parmi les méthodes directes, la détection du génome viral circulant peut être effectuée chez les personnes infectées avec un séquençage direct par Polymerase Chain Reaction (PCR) ou par fluorescence par hybridation *in situ* (FISH) sur des échantillons de sang. Pour les réactivations ou les primo-infections, la salive contenant des LB infectés peut également servir d'échantillon pour réaliser une PCR (5). D'autres méthodes indirectes telles que, la production d'interférons gamma (INF- γ) par les LT et l'expression du gène EB12 témoignent d'une réactivation virale (3).

Le diagnostic en médecine de ville repose sur l'exclusion de l'angine à streptocoque du groupe A par un test rapide d'orientation diagnostic (TROD) qui doit ensuite être confirmé par un prélèvement sanguin (8).

Les réactivations virales étant associées à diverses pathologies auto-immunes, dont la SEP, il pourrait être intéressant de déterminer le stade de l'infection chez les patients afin de déterminer si EBV pourrait être la cause de la pathologie en question. Toutefois, ce dernier est rarement suspecté en clinique, et n'est par conséquent pas diagnostiqué. De plus, il n'existe pas de traitement indiqué dans le cas de réactivations d'EBV sur le marché (3).

f) Facteurs de risque

L'âge lors de la primo-infection varie en fonction de la zone géographique. En effet, la transmission du virus étant essentiellement salivaire, elle dépend de l'hygiène dépendant elle-même de facteurs socio-économiques. Ainsi, la primo-infection se produit plus tôt dans les pays avec des conditions sanitaires précaires, et plutôt vers l'adolescence dans les pays développés (4).

Le déroulement de l'infection et l'âge de la primo-infection dépend également du statut immunitaire de la personne, dépendant lui-même de plusieurs facteurs, notamment la composition génétique, des antécédents d'infections et de facteurs environnementaux (5).

Les individus portant certains allèles du CMH-I et CMH-II (complexe majeur d'histocompatibilité), ainsi que les personnes portant un polymorphisme sur le gène codant pour l'interleukine 10 (IL-10), ont une susceptibilité génétique augmentée à l'infection à EBV(5).

Les facteurs environnementaux tels que le tabagisme, le taux de vitamine D et l'indice de masse corporelle exercent également une influence sur le déroulement de l'infection. La vitamine D augmenterait le taux de LT CD8+, impliqués dans le contrôle de l'infection. Quant à l'obésité, elle affecte la réponse immunitaire de l'individu, en induisant un état d'inflammation chronique médié par les cellules immunitaires (5).

Toutefois, la prévalence élevée du virus rend la notion de « susceptibilité génétique » (ou « facteur de risque » plus généralement) peu pertinente (5).

2) Cycle viral

a) Primo- infection

EBV a un tropisme spécifique pour les LB, mais peut également infecter les cellules épithéliales (4). Les LB infectés, excrétés dans la salive (ou les aérosols) de l'individu infecté, permettent la contamination d'un autre individu. Une fois arrivés dans l'oropharynx, les virions infectent premièrement les cellules épithéliales. Les glycoprotéines virales gH/gL, BMRF1 et gp350/220 interagissent respectivement avec les protéines cellulaires de surface, l'ephrine A2 (EphA2), les intégrines $\alpha\beta5/\alpha\beta6/\alpha\beta8$ et CD21 (CR2) et CD35 (CR1) permettant l'attachement du virus aux cellules épithéliales. Un changement de conformation de gH/gL permet l'interaction avec gB, changeant également de conformation et agissant comme un fusogène, pour favoriser l'entrée du virus dans la cellule (**Figure 4**).

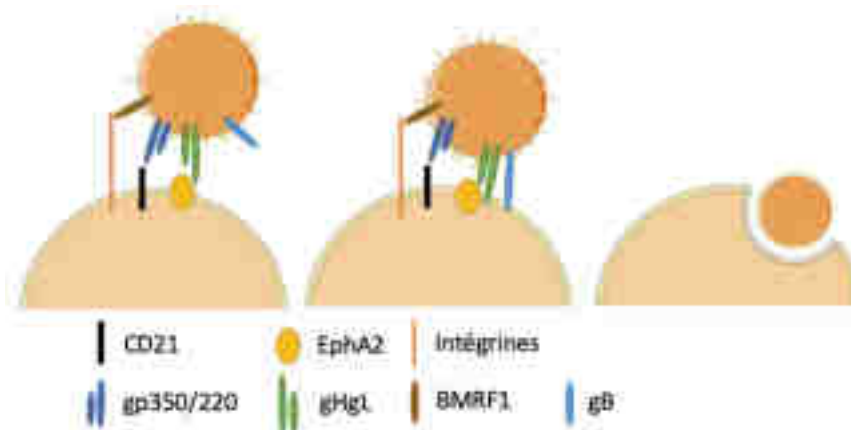


Figure 4 : Modèle présumé des étapes de l'entrée du virus dans une cellule épithéliale exprimant la protéine CD21 (12).

Dans les cellules épithéliales n'exprimant pas le CD21, EBV utilise la protéine d'enveloppe BMRF2 qui se lie à l'intégrine $\alpha\beta1$ ou les protéines gH/gL qui se lient également aux intégrines $\alpha\beta6/\alpha\beta8$ (11).

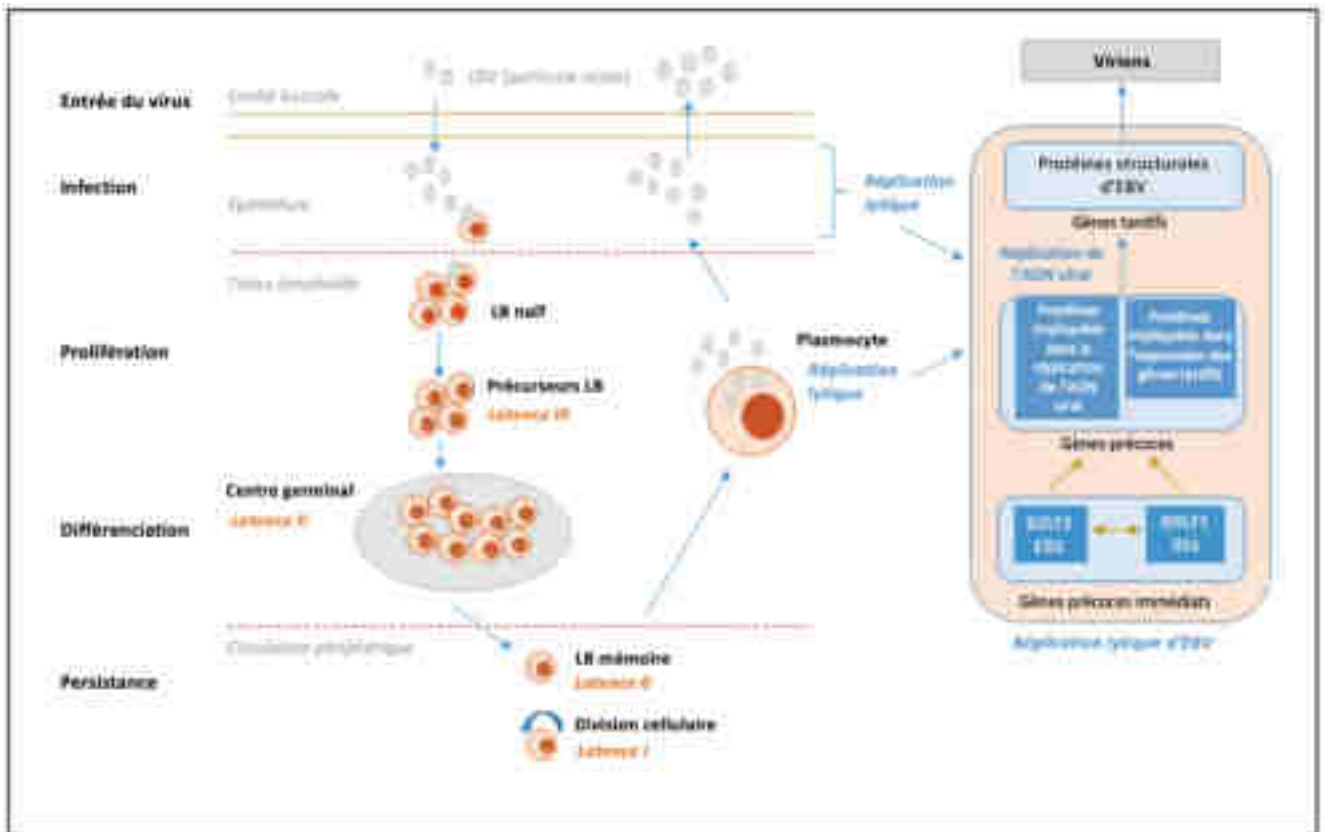


Figure 5 : Illustration du cycle viral d'EBV(13).

Les cellules épithéliales sont majoritairement un site de réplication et d'amplification virale et servent rarement de réservoir (5). Par conséquent, le virus va chercher à infecter les LB mémoires, son réservoir.

L'épithélium discontinu de l'oropharynx permet au virus d'accéder aux LB sains des amygdales de l'hôte et de les infecter. Cette infection est majoritairement médiée par l'interaction de gp350/220 avec CD21 et CD35 qui forment un complexe avec la glycoprotéine virale gp42 et le CMH-II. Ensuite, le mécanisme permettant la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire est similaire à celui observé pour les cellules épithéliales (5)(**Figure 6**). La nucléocapside, débarrassée de son enveloppe lors du franchissement de la membrane cellulaire, migre alors vers les pores nucléaires en se désintégrant progressivement, permettant la libération de l'ADN viral dans le noyau (1).

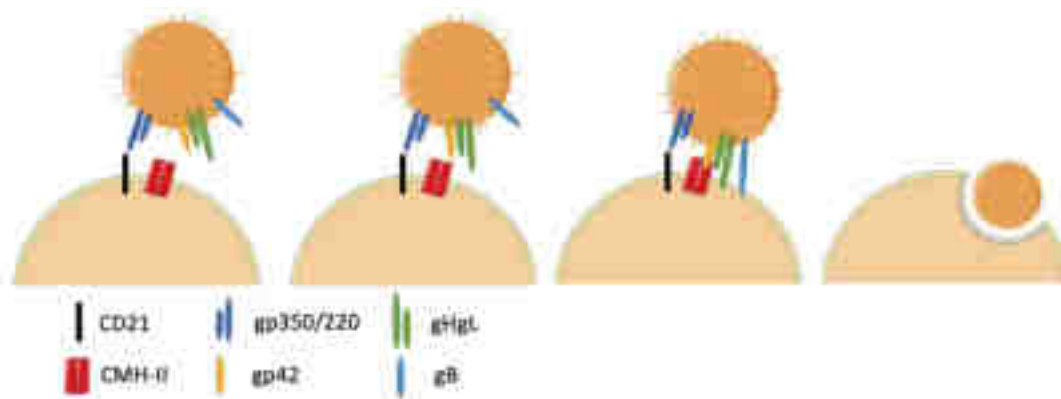


Figure 6 : Modèle présumé des étapes de l'entrée du virus dans un lymphocyte B (12).

Toutefois, le virus est capable d'infecter des cellules ne portant pas le récepteur CD21 à leur surface, notamment la lignée des LT et des natural killer (NK). De plus, un virus déficient en gp350/220 reste infectieux (4)(13). Tous les mécanismes permettant à EBV d'entrer dans la cellule ne sont donc pas élucidés.

Les LB infectés migrent alors dans les centres germinaux où les cellules infectées subissent des étapes de maturation et ressortent ensuite comme LB mémoires, réservoirs du virus (4).

Une fois la phase d'infection terminée, le génome d'EBV se circularise et reste dans le noyau des LB mémoires sous la forme d'un épisome autorépliatif pour entamer une phase de latence (1). Les LB mémoires migrent parfois vers les amygdales, se différencient en plasmocytes, permettant ainsi la réplication virale dans les plasmocytes et les cellules épithéliales et donc la transmission virale par la salive (**Figure 5**) (4,13).

Le cycle de vie d'EBV, alternant phases de latence et phases lytiques lors des réactivations, lui permet d'être un pathogène très efficace et de persister dans l'organisme de l'individu tout au long de sa vie (**Figure 5**)(14).

b) Cycle lytique

Le cycle lytique se produit dans les plasmocytes infectés qui circulent dans les tissus lymphoïdes, ainsi que dans les cellules épithéliales de l'oropharynx, lors des réactivations ou de la primo-infection (1). Il se caractérise par une forte réplication du génome viral (amplifié jusqu'à 1000 fois) et l'expression de plus de 100 gènes viraux (3).

Les gènes précoces (codant pour l'ADN polymérase virale et pour les autres enzymes intervenant dans la synthèse de l'ADN viral) sont premièrement exprimés et permettent la synthèse d'une nouvelle molécule d'ADN viral à partir de l'origine de réplication lytique (Ori-Lyt). Les molécules d'ADN nouvellement synthétisées permettent l'expression des gènes tardifs (codant pour les protéines de la capside et les glycoprotéines d'enveloppe) qui sont transcrits dans le noyau et traduits dans le cytoplasme par la machinerie cellulaire. Le génome viral, issu de la réplication, est directement incorporé aux nucléocapsides au sein du noyau cellulaire puis, les virions bourgeonnent à partir de la membrane nucléaire et de l'appareil de Golgi. Enfin, la lyse cellulaire entraîne la libération des virions qui iront ensuite contaminer les cellules voisines (1).

Cette réactivation virale peut faire suite à divers signaux responsables d'une baisse d'efficacité du système immunitaire (3). Parmi ces signaux, le stress psychologique comprenant le stress des examens, le stress conjugal, la peur de l'abandon, du rejet et la solitude peuvent être à l'origine d'une réactivation virale. Celle-ci a également été observée suite à un séjour en unité de soin intensive (3).

La réactivation d'EBV se produit dans diverses maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, SEP et syndrome de Sjögren) et est possiblement responsable de la symptomatologie de ces pathologies (3). Toutefois, les réactivations d'EBV restent asymptomatiques pour la plupart des individus et correspondent simplement à une excrétion salivaire du virus (1).

Lorsque la prolifération atteint un certain seuil, le système immunitaire d'un individu immunocompétent force le virus à entrer à nouveau en phase de latence (5).

c) Phase de latence

La capacité d'entrer en phase de latence est en partie liée à la coévolution entre l'espèce humaine et EBV qui lui a permis de s'adapter à son hôte et de développer des mécanismes lui permettant de persister dans l'organisme de son hôte pour le reste sa vie (5). Il existe différents stades de latence : III, II, I et 0 qui est la phase de latence la plus profonde (6).

Les LB sont premièrement immortalisées par l'intervention des protéines virales EBNA2, 3A, 3C et LMP1. Puis 7 protéines nucléaires (EBNAs), 3 protéines membranaires (LMPs) ainsi que des ARNs non codants (EBERs) sont exprimés à des degrés variables au cours du cycle (1). La stabilité du nombre de

copies d'ADN viral au cours du cycle cellulaire est assurée par EBNA1 par sa liaison à l'origine de réplication Ori-P du génome viral circularisé (1).

d) Réponse immunitaire

Chez l'individu immunocompétent, la prolifération des LB suite à la primo-infection est contrôlée dans les 2 premières semaines de l'infection grâce à une forte réponse immunitaire (3). Elle comprend la mobilisation des LT CD8+ (immunité adaptative), des NK (immunité innée) (1) et accessoirement de LT CD4+ (3). Les LT CD8+ spécifiques des antigènes de la phase lytiques du virus représentent alors 50% des LT CD8+ circulants lors de la primo-infection (1).

Au cours de cette même phase, 10^{3-4} copies de l'ADN d'EBV sont retrouvées dans le sérum ou dans les cellules mononucléées du sang périphérique. Cette quantité est réduite à 1 pour 10^6 LB infecté en 4 à 6 semaines témoignant de l'efficacité de la réponse immunitaire (3).

Après la primo-infection, un équilibre s'établi entre la prolifération et l'élimination des LB infectés. Les LT CD8+ ne permettent pas d'éliminer complètement les LB infectés qui sont protégés de l'apoptose par EBV (1).

e) Échappement au système immunitaire

Lors de la phase de latence, l'ADN du virus est présent sous la forme d'un plasmide circulaire dans la cellule infectée et se comporte de la même manière que l'ADN endogène. Lors de cette phase, moins de 12 gènes viraux sont exprimés (3). Lors de la phase de latence profonde (latence 0) aucun gène viral n'est exprimé et lors de la phase de latence I uniquement EBNA1 reste exprimé (6). Cela permet au virus d'être peu détectable et d'échapper à la reconnaissance par le système immunitaire (3). Au-delà de la faible antigénicité du virus lors des phases de latence, d'autres mécanismes d'échappements au système immunitaire sont décrits (**Figure 7**) :

- La présence de protéines issues de la membrane cellulaire de l'hôte sur l'enveloppe virale permet au virus d'échapper au système immunitaire en mimant une vésicule extracellulaire (5).
- EBV induit l'expression de Programmed Death- Ligand 1 (PD-L1, inhibiteur des LT) à la surface des cellules infectées. La réponse immunitaire médiée par les LT contre ces dernières est alors diminuée par la liaison de PD-L1 à Programmed Death 1 (PD-1) (14).
- EBV a la capacité de réduire l'expression du CMH-I (impliqué dans la présentation de l'antigène aux LT) par les cellules lors de la phase lytique (5).

- Durant la réplication virale, EBV augmente l'expression du CMH-I non classique (marqueur du soi), afin d'éviter la reconnaissance par les NK, et diminue l'expression des récepteurs Toll-like lui permettant de freiner les mécanismes d'apoptose induits suite à l'infection virale (5).
- Le génome d'EBV code également pour un analogue de l'IL-10 (BCRF1), cytokine anti-inflammatoire, lui permettant de diminuer l'inflammation et d'interférer avec la réponse immunitaire adaptative (5).
- Les glycoprotéines virales sont hautement glycosylées, avec des glycanes dérivés de l'hôte, afin de ne pas être reconnues par les récepteurs « scavenger » (pattern recognition receptors) et par les anticorps (5).

Malgré les mécanismes d'échappement développés par le virus, le système immunitaire d'un individu immunocompétent parvient à contrôler la charge virale et forcer EBV à entrer en phase de latence (5).

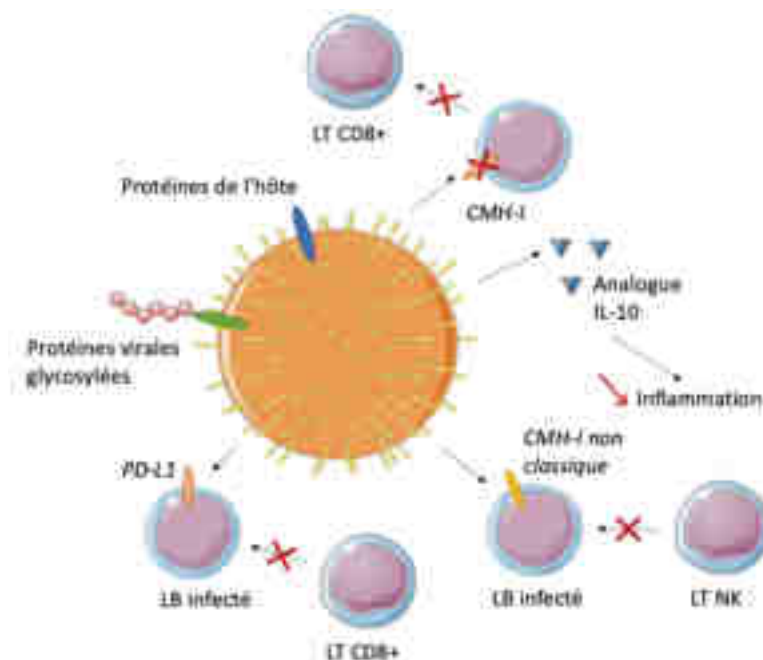


Figure 7 : Illustration des mécanismes de résistance au système immunitaire développés par EBV.

3) Modèles d'étude

a) Modèles cellulaires

L'étude d'EBV *in vitro* est complexe et son isolement en culture cellulaire n'est pas identique aux autres *herpesvirus*. Les lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL) issues de LB de patients, immortalisés *in vitro*, sont utilisées actuellement comme modèle cellulaire pour l'étude d'EBV. Elles peuvent être obtenues par l'infection des LB sériques par la souche de laboratoire B95-8, suivi de leur maintien en culture cellulaire avec de la ciclosporine, utilisée pour limiter l'action des LT.

L'immortalisation a alors lieu sous 21 à 30 jours. Pour induire ou augmenter le cycle lytique du virus, les esters de phorbol et/ou le butyrate de sodium peuvent être utilisés par la suite.

Ces cellules, qui conservent la plupart des caractéristiques des LB initiaux, servent également à l'étude des caractères phénotypiques et génotypiques des LB dans certaines pathologies. Elles sont également capables de produire des anticorps à spécificité définie (1).

b) Modèles animaux

Les modèles animaux ne permettent pas l'étude des cycles biologiques d'EBV, ou de la réponse immunitaire qui en résulte, ce qui complexifie les études précliniques pour le développement de thérapies anti-EBV. Le virus est capable d'infecter deux primates non humains : le ouistiti commun (*Callithrix jacchus*) et le tamarin à crête blanche (*Saguinus oedipus*). Le comportement du virus dans l'organisme des primates n'est pas identique à celui observé chez l'homme, mais peut donner lieu à une lymphoprolifération dans 1/3 des cas chez le tamarin à crête blanche (1). Ce dernier est toutefois une espèce protégée (15). Des virus animaux proches d'EBV peuvent également être étudiés. Le Rhesus lymphocryptovirus (LCV) est, par exemple, capable de reproduire les symptômes d'une infection à EBV chez son hôte naturel (le macaque rhesus) et est par conséquent un modèle utilisé pour des études de vaccination (15).

Il n'existe pas de modèle murin naturel pour l'étude du virus. L'alternative est l'utilisation de souris SCID (severe combined immunodeficiency), ne possédant pas de système immunitaire. Elles sont alors humanisées par greffe de lymphocytes humains puis infectées par injection intrapéritonéale de cellules du sang périphérique d'individus séropositifs à EBV. Ces souris peuvent également être humanisées par injection de cellules CD34+ humaines et sont alors capables de développer une réponse immunitaire innée et adaptative suite à l'infection par EBV (1). Il est important de préciser que ce modèle, ne donnant pas lieu à une infection des cellules épithéliales, ne permet pas de reproduire toutes les pathologies associées à EBV (15).

4) Pathologies associées à EBV

EBV est oncogène *in vitro*, mais également *in vivo* (4). Par conséquent, il peut être responsable de plusieurs pathologies cancéreuses notamment des lymphomes de Burkitt, des carcinomes nasopharyngés, des adénocarcinomes gastriques, des lymphomes de Hodgkin, etc. Lors de réponses inadéquates du système immunitaire, il peut également être responsable de pathologies auto-immunes telles que la SEP, le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, la maladie de Bowel et le diabète de type I (3).

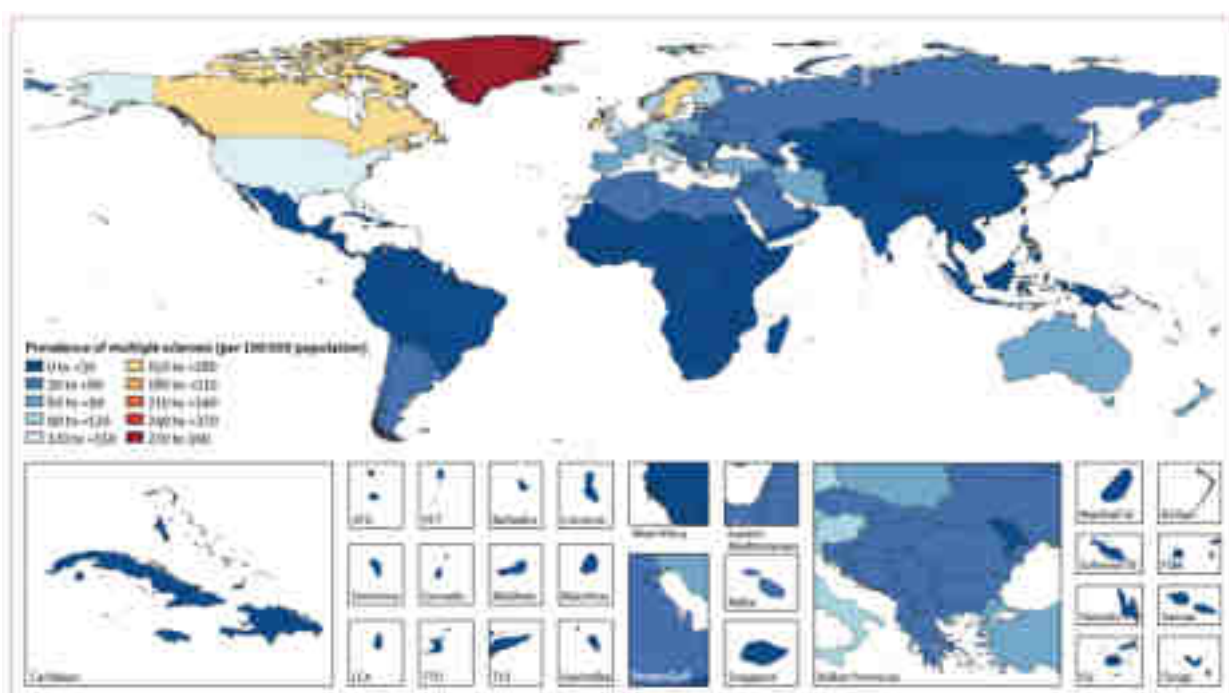


Figure 8 : Prévalence de la SEP pour 100 000 habitants en 2016 par localisation, standardisée sur l'âge. (ATG=Antigua et Barbuda, LCA=Sainte Lucie, VCT=Saint-Vincent-et-les-Grenadines, TTO=Trinité-et-Tobago, TLS=Timor oriental, FSM=États fédérés de Micronésie.)(16)

Malgré son oncogénicité, EBV persiste chez 90% des individus infectés sans pour autant induire une pathologie. Les pathologies auto-immunes associées à EBV étant le fruit de réactivations virales (2), les cofacteurs environnementaux et génétiques impliqués dans ces réactivations sont déterminants dans le développement ou non d'une pathologie (4). Ces derniers peuvent également favoriser le développement d'une MNI, qui augmente d'autant plus le risque de développement de pathologies associées à EBV (5). La latence du virus est, quant à elle, plutôt associée au développement de tumeurs malignes (2).

III. La sclérose en plaque

1) La maladie

La SEP est l'une des causes les plus fréquentes de handicap neurologique chez le jeune adulte (17). C'est une maladie inflammatoire chronique du SNC, à l'origine d'une démyélinisation progressive dans le cerveau et dans la moelle épinière. La conduction nerveuse est alors altérée et conduit à une perte de motricité, de sensibilité ou une altération des fonctions cognitives (18–20).

a) Épidémiologie

En France, la SEP touche 120 000 personnes, dont 700 enfants, et environ 3 000 nouveaux cas sont recensés chaque année (21). Au niveau mondial, l'incidence moyenne est de 33 sur 100 000 personnes avec des variations importantes entre les régions du monde et entre les pays.

En effet, une prévalence élevée est retrouvée dans les pays de l'hémisphère Nord, notamment en Amérique du Nord et en Europe, contrairement aux pays de l'hémisphère Sud où la prévalence est plus faible (**Figure 8**)(19,22). Ce gradient Nord-Sud s'estompe progressivement grâce à l'amélioration du recensement du nombre de cas avec les registres nationaux, l'application de nouveaux critères diagnostiques ainsi que l'accessibilité à des données dans des régions où la prévalence n'était initialement pas connue. Néanmoins, les différences entre les régions du Nord et du Sud persistent et pourraient s'expliquer par des prédispositions ethniques ou une carence en vitamine D, facteur favorisant le développement de la maladie. En effet, une exposition importante au soleil protégerait, dans une moindre mesure, de la SEP, pouvant être à l'origine d'une prévalence moins élevée dans l'hémisphère Sud (18).

La SEP touchait environ 2,3 millions de personnes dans le monde en 2013 et elle touche actuellement 2,8 millions de personnes (22,23). Bien que l'incidence augmente, le diagnostic est de plus en plus précoce et la survie prolongée grâce aux traitements (18). Malgré cela, un patient atteint de SEP voit son espérance de vie diminuer d'environ 10 ans par rapport aux individus sains (17).

La SEP touche majoritairement les jeunes adultes entre 20 et 40 ans, atteignant un pic entre 25 et 35 ans. Les femmes sont plus touchées avec 2 à 3 fois plus de risques de développer une SEP par rapport aux hommes (**Figure 9**) (17). En France, elles représentent même 3 cas sur 4 (21). Cela est notamment lié au terrain hormonal de la femme qui favorise le développement de maladies auto-immunes (18).

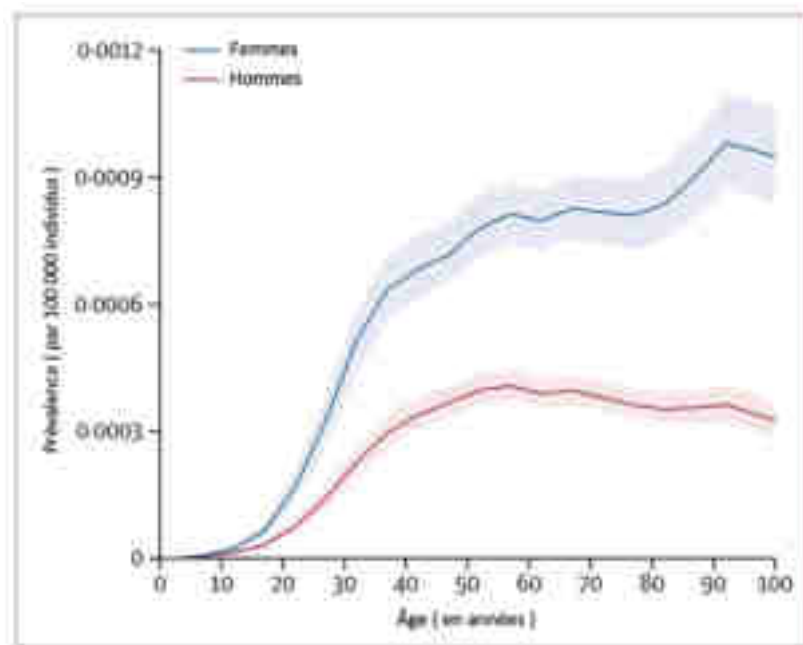


Figure 9 : Prévalence standardisée par âge et par sexe de la SEP en 2016. (L'ombrage indique les intervalles d'incertitude à 95 %.) (16)

b) Clinique

Les manifestations cliniques de la SEP sont dues à des lésions neuronales provoquées par une inflammation chronique du SNC (19) et varient en fonction du patient et de la région du SNC qui a été endommagée. Parmi les symptômes fréquents figurent des symptômes visuels, la fatigue, des symptômes vésicaux, des symptômes sensoriels, la dysfonction sexuelle, l'ataxie, la surdité, la spasticité et la démence (24).

La SEP se présente sous deux formes cliniques : la SEP rémittente-récurrente (SEP-RR), qui concerne environ 85% des patients et la SEP primaire progressive (SEP-PP), qui concerne environ 10% des patients (19).

La SEP-RR se caractérise par la présence de poussées évoluant pendant plusieurs heures ou plusieurs jours, à l'issue desquelles les patients récupèrent généralement leurs fonctions motrices (période de rémission). Ces dernières peuvent parfois être altérées, surtout si les lésions sont localisées dans le tronc cérébral ou dans la moelle épinière. Dans le cas de la SEP-PP, les incapacités acquises lors des poussées deviennent permanentes, ce qui peut également être le cas chez un patient atteint de SEP-RR lors d'une poussée sévère, suite à l'atteinte d'un axone situé sous la gaine de myéline (19).

La moitié des patients souffrant d'une SEP-RR évoluent vers une forme progressive de la maladie appelée alors SEP secondairement progressive (SEP-SP) (19). Dans le cas des SEP-RR non traitées, cela concerne la majorité des patients après 10 à 20 ans d'évolution de la maladie (17).

Pour évaluer l'importance du handicap, l'échelle EDSS est utilisée et permet notamment d'évaluer l'efficacité d'un traitement en clinique. Elle s'échelonne de 0 à 10, allant d'un examen neurologique normal au décès du patient (25) (**Annexe I**).

c) Diagnostic

Les critères diagnostic Mc Donald basés sur des manifestations cliniques, des examens biologiques et des critères en imagerie par résonance magnétique (IRM) (cérébrale et de la moelle épinière) sont utilisés comme référence pour le diagnostic de la SEP (**Annexe II**). Le but de ces critères est de mettre en évidence une dissémination dans le temps et dans l'espace des symptômes et/ou des lésions en imagerie, nécessaires pour poser le diagnostic. Ce dernier est posé, par exemple, à la suite de 2 épisodes de dysfonction neurologique à 30 jours d'intervalle minimum (dissémination dans le temps) et avec des lésions observées à l'IRM dans différentes localisations du SNC (dissémination dans l'espace). Il peut également être posé lors d'un épisode de rechute avec une dissémination dans le temps et dans l'espace visible sur l'IRM, par exemple, lorsque le patient présente des lésions dans plusieurs zones associé à l'apparition de nouvelles lésions (19).

Une poussée isolée est considérée comme un symptôme clinique isolé (SCI) et ne permet pas à elle seule de poser le diagnostic de SEP. A l'inverse il existe des patients présentant des lésions à l'IRM et ne présentant pas de symptômes, il s'agit alors d'un syndrome radiologique isolé (19).

Une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) peut également être réalisée et est incluse dans les critères McDonald. En effet, des marqueurs de l'inflammation tels que des bandes oligoclonales (BOC) d'IgG sont retrouvées dans le LCR de 85% des patients (18). Bien que recherchés systématiquement pour confirmer le diagnostic, la présence de BOC d'IgG dans le LCR n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic. La présence de BOC d'IgM est moins fréquente, mais associée à un mauvais pronostic (26).

Les critères Mc Donald ont été revus en 2017 (**Annexe II**) et la présence de BOC spécifiques dans le LCR ainsi qu'une dissémination dans l'espace suffit à présent à poser le diagnostic de SEP sans dissémination dans le temps. De plus, les lésions symptomatiques et asymptomatiques visibles à l'IRM, remplissant les critères de dissémination dans le temps et dans l'espace, peuvent à présent être prises en compte pour poser le diagnostic. D'autres modifications ont été apportées afin de poser le diagnostic le plus tôt possible, prendre en charge le patient et lui proposer un traitement adapté rapidement (17).

Le diagnostic de la SEP étant un diagnostic d'exclusion, tous les diagnostics différentiels doivent être écartés. La neuromyéélite optique, l'encéphalomyélite aiguë disséminée, le lupus érythémateux systémique et la sarcoïdose se trouvent parmi les pathologies à écarter (19). Ainsi, les symptômes présentés par le patient doivent être caractéristiques de la SEP afin de limiter le risque d'erreur de diagnostic (18). L'IRM permet d'effectuer ce diagnostic différentiel et est l'un des outils les plus puissants pour établir le diagnostic de SEP (17).

La première manifestation clinique chez les patients est considérée comme un syndrome clinique isolé ou SCI. L'évolution vers la SEP se produit chez environ 43% des patients à 5 ans, 59% à 10 ans et 63% à 20 ans. Selon une étude, le risque de développer une SEP est de 60% à 80% pour les patients présentant un SCI et des lésions démyélinisantes sur l'IRM et de 20% pour les patients présentant un SCI et une IRM normale (18). C'est pourquoi depuis 2010, selon les critères Mc Donald, le diagnostic de SEP peut être posé suite à un SCI avec des lésions cérébrales à l'IRM, disséminées dans le temps et dans l'espace (17). Le risque de transition vers la SEP est également plus élevé chez les patients présentant des BOC d'IgG dans le LCR par rapport aux patients qui n'en présentaient pas (17), ce qui explique leur ajout aux critères Mc Donald en 2017.

Concernant le diagnostic spécifique d'une SEP-RR ou d'une SEP-PP, il n'existe pas de symptôme pathognomonique, pas de critères en imagerie ni de marqueurs biologiques permettant de faire la distinction entre ces deux formes de SEP. De la même manière, le moment de passage de la SEP-RR à la SEP-SP n'est pas clairement défini, car le diagnostic de SEP-SP se base surtout sur l'historique clinique du patient. Toutefois, les traitements indiqués dans la SEP-RR ne sont pas les mêmes que ceux indiqués dans les formes progressives. De plus, une erreur diagnostic peut conduire à des biais dans l'inclusion de patients lors d'essais cliniques (17).

De nouveaux biomarqueurs, telle que la chaîne légère des neurofilaments (NfL) dans le LCR ou dans le sérum, sont en cours de développement afin de faciliter et d'affiner le diagnostic de SEP (27).

d) Physiopathologie

La dérégulation du système immunitaire est à l'origine de l'inflammation et de la destruction de la gaine de myéline (18). Cette dernière entraîne le ralentissement de l'influx nerveux, des blocs de conduction ainsi que des transmissions ectopiques du signal qui se manifestent par des symptômes cliniques. Les axones peuvent également subir des lésions dans les locus inflammatoires actifs entraînant des dommages irréversibles, contrairement aux lésions de la gaine de myéline qui sont le plus souvent réversibles (19).

Les lésions de SEP sont majoritairement présentes au niveau des nerfs optiques, de la substance blanche cérébrale paraventriculaire, du tronc cérébral et dans la substance blanche de la moelle épinière.

Ces lésions sont plus ou moins actives et ce degré d'activité est déterminé selon leur aspect à l'IRM (19).

Chez les patients atteints de SEP, une diminution des LB_{reg} (responsables de la régulation de la réponse immunitaire) est observée lors des poussées par rapport aux phases de rémission, suggérant un rôle des LB dans la symptomatologie de la SEP (26). De plus, plus de 90% des patients atteints de SEP présentent des BOC d'IgG dans le LCR. Selon une étude, comparant les transcriptomes d'immunoglobulines des LB avec les protéomes d'immunoglobulines correspondants, les LB sont à l'origine de ces BOC d'IgG intrathécales chez les patients atteints de SEP. En effet, l'accumulation de LB dans les infiltrats de cellules immunitaires méningés et périvasculaires a été démontré chez les patients atteints de SEP et contribue à l'aggravation clinique. La sécrétion d'anticorps n'est pas le seul mécanisme par lequel les LB interviennent dans la physiopathologie de la maladie. Les LB des patients atteints de SEP sécrètent des facteurs toxiques pour les oligodendrocytes et les neurones, ainsi qu'une quantité excessive de cytokines pro-inflammatoires (TNF, lymphotoxine alpha, Granulocyte Monocytes – Colony Stimulating Factor (GM-CSF) et IL-6) par rapport aux individus sains. Les LB favorisent également le recrutement des LT dans le SNC par des mécanismes prenant place dans les organes lymphoïdes périphériques. En effet, l'administration de rituximab, molécule déplétant les LB et ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique (BHE), par voie intraveineuse chez les patients atteints de SEP entraîne une réduction du nombre de LT et LB (26).

Les LT traversent la BHE grâce à l'expression de diverses molécules d'adhésion, de chimiokines, et de métalloprotéinase (18). Ils favorisent la différenciation des LB en plasmocytes ainsi que la production d'immunoglobulines anormales, témoignant d'une interaction des LB et des LT dans la physiopathologie de la SEP. Dans le SNC, ils sont activés par les LB, mais également par les macrophages et les cellules dendritiques, entraînant une réaction inflammatoire en cascade avec le recrutement d'autres cellules inflammatoires dans le SNC. Ces cellules prolifèrent au sein de "niches", appelées "organes lymphoïdes tertiaires", agissant comme des sites locaux de présentation d'antigène, d'activation et de différenciation des lymphocytes, y compris les étapes de maturation des LB (hypermutation du gène de l'immunoglobuline et commutation de classe) (26).

La prolifération des oligodendrocytes, cellules constituant la gaine de myéline, ne parvient pas à compenser les lésions induites par l'inflammation chronique. Ces lésions conduisent au développement des symptômes retrouvés en clinique (19). Malgré la connaissance de ces interactions, les mécanismes exacts intervenant dans la physiopathologie de la SEP restent controversés (26).

e) Étiologie

L'étiologie principale de la maladie est encore inconnue. La dérégulation du système immunitaire est la conséquence d'interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux (18).

Au sein d'une même famille, il est fréquent que 2 à 3 personnes soient atteintes de SEP. En effet, le risque de développer la maladie est plus élevé pour les parents du premier degré des patients, par rapport à la population générale. Des études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont permis de mettre en évidence plus de 200 locis de susceptibilité, mais leur mécanisme de transmission n'est pas encore élucidé (18)(24).

Actuellement, uniquement les gènes codant pour le système Human Leukocyte Antigen (HLA), en particulier certains allèles du système HLA de type II, ont montré une forte corrélation avec la SEP. Les allèles HLA-DR2 et HLA-DQW1 sont impliqués et particulièrement l'allèle HLA-DRB1*1501 (24). Elle est, par conséquent, la première maladie humaine dont le lien a été établi avec les gènes du système HLA. À présent, leur implication est admise dans presque toutes les maladies auto-immunes connues. Le système HLA intervient dans la régulation du système immunitaire, pouvant expliquer son influence sur le développement de pathologies auto-immunes (28).

Le sexe est également un facteur de risque génétique, les femmes étant plus à risque que les hommes de développer une SEP (**III.1.a.Épidémiologie**).

Malgré la composante génétique de la maladie, lorsqu'un individu présente une SEP, son jumeau homozygote a uniquement 30% de risque de la développer également. Les gènes de susceptibilité ne suffisent donc pas à eux seuls à déclencher la maladie. Cela signifie que les facteurs environnementaux jouent également un rôle important dans le développement de la maladie (19).

Parmi eux, se trouvent le tabagisme, l'obésité, une carence en vitamine D, ou encore une infection à EBV (29). D'autres facteurs sont suspectés tels que le mois de naissance, le microbiote intestinal ainsi que la prise de contraceptifs oraux (18).

Enfin, l'hypothèse d'un lien entre la SEP et les vaccins contre l'hépatite B (VHB) et le papillomavirus humain (VHP) a été infirmée par de nombreuses études et l'absence de lien a été déclarée par les autorités sanitaires (21).

f) Les virus et la SEP

Les facteurs environnementaux étant connus depuis longtemps pour jouer un rôle important dans le développement de la SEP, plusieurs virus sont à l'étude, et ce, depuis quelques années. L'attention s'est premièrement portée sur le virus de la rougeole. Cependant, la vaccination contre le virus de la rougeole n'a pas eu d'effet sur la prévalence de la SEP. Puis l'attention s'est tournée vers les *herpesvirus*

qui sont neurotrophiques (infectent les cellules du SNC) et neurotoxiques (responsables de maladies du SNC). Parmi eux, EBV et HHV-6 sont les virus les plus fortement suspectés. Il se pourrait même, au vu de l'hétérogénéité de la SEP, que la maladie soit déclenchée par l'interaction entre plusieurs virus (30). Seule l'implication d'EBV dans la SEP est détaillée dans la suite de ce manuscrit.

2) Traitement

Le traitement de la SEP repose sur une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir le plus souvent : un médecin généraliste, un neurologue, un médecin spécialiste de médecine physique et de réadaptation, des infirmières, des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes. Le neurologue se charge de la mise en place des traitements de fond détaillés dans cette partie (21).

a) Efficacité et intérêt des traitements actuels

Aucun traitement indiqué actuellement dans la SEP n'est curatif (19) et ils sont donc appelés « traitement modificateur de la maladie » (TMM) (18). Ils permettent uniquement d'espacer les poussées ou de réduire leur intensité ce qui retarde les déficits neurologiques (19,20).

Parmi les TMM, les thérapies immunomodulatrices (**Annexe III**), traitement de fond de la maladie, diminuent l'activation, la prolifération et la migration des cellules immunitaires dans le SNC (19). La découverte du rôle des LB dans la physiopathologie de la maladie a conduit à développer des thérapies anti-CD20, utilisées également en traitement de fond. La protéine CD20 est présente à la surface des lymphocytes pré-B, LB naïfs et LB mémoires et son ciblage permet de dépléter les LB. Deux molécules sont indiquées dans le traitement de la SEP : l'ocrelizumab et l'ofatumumab (**Annexe IV**) (26).

Le traitement de fond doit être instauré le plus tôt possible afin de diminuer la fréquence des rechutes, de stabiliser l'activité de la maladie et diminuer les handicaps persistants. À ceux-ci s'ajoutent les traitements symptomatiques, ponctuels, qui varient en fonction des symptômes présentés par le patient (19).

D'autres molécules telles que l'ublituximab, anticorps monoclonal ciblant un épitope spécifique du CD20 (ClinicalTrials.gov, NCT04130997), et l'evobrutinib, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, sont prometteuses et actuellement en phase 3 pour le traitement de la SEP-RR (ClinicalTrials.gov, NCT04338022 et NCT04338061).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues est également à l'étude dans le traitement de la SEP. Elle consiste à administrer une chimiothérapie ou une thérapie immunosuppressive afin de supprimer le système immunitaire du patient avant de lui injecter ses propres CSH prélevées au préalable. Ce traitement n'est pas encore approuvé par la Food and Drug Administration (FDA), ni par

l'Agence Européenne du Médicament (EMA) mais semblerait être efficace pour les patients réfractaires aux thérapies conventionnelles les plus efficaces et présentant une SEP active pouvant conduire à une accumulation de handicaps (31)(32).

Pour cela, l'étude BEAT-MS (Best Available Therapy Versus Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant for Multiple Sclerosis) qui s'étend sur 6 ans est en cours. Elle a pour but de prouver l'efficacité de la greffe de CSH autologues chez les patients atteint de SEP en comparant cette approche aux TMM les plus efficaces (ClinicalTrials.gov, NCT04047628) (31).

b) Stratégie thérapeutique

i. *Forme rémittente-récurrente*

Différentes stratégies existent pour le traitement de la SEP-RR. Le traitement peut se faire par palier, en débutant par l'introduction d'un TMM avec une efficacité moyenne puis, un changement de molécule est effectué lorsque le traitement n'est plus efficace. Une autre stratégie, l'approche agressive précoce, consiste à administrer les TMM les plus efficaces tôt dans la maladie. La stratégie la plus efficace des deux n'est pas encore identifiée, toutefois, des lignes directrices sont disponibles afin d'aiguiller les praticiens dans le choix de la stratégie thérapeutique à adopter (31).

Le traitement de fond de la SEP-RR repose sur les thérapies immunomodulatrices (**Annexe III**). Dans le cadre d'une approche par palier, les traitements de première ligne sont : les interférons-bêta (INF- β), l'acétate de glatiramère, le diméthylfumarate (DMF) et le teriflunomide. Le traitement de deuxième ligne en Europe est le fingolimod, dans le cas d'une réponse sous-optimale aux traitements de première ligne. Le changement de thérapie de première ligne, avec une molécule ayant un mécanisme d'action différent, est également possible dans le cas d'une réponse sous-optimale au traitement en cours (18). Le recours aux traitements de deuxième ligne peut également être envisagé d'emblée pour les patients présentant une forme agressive, avec des lésions importantes à l'IRM ou des rechutes fréquentes. Dans tous les cas, le seuil d'inefficacité doit être fixé au plus bas afin que le changement de molécule soit effectué le plus tôt possible pour prévenir l'apparition de nouveaux handicaps (18,31).

Afin d'évaluer la réponse du patient aux traitements, des critères objectivant l'évolution de la maladie sont utilisés, tels que le nombre de rechutes cliniques, le nombre de lésions dans le SNC ainsi que leur activité à l'IRM et l'accumulation de handicaps.

Peu importe le traitement choisi, il doit être initié le plus tôt possible afin de réduire la fréquence des poussées, de stabiliser l'activité de la maladie et diminuer les handicaps à long terme (18,19).

ii. *Forme progressive*

Le traitement de la SEP-PP est plus complexe que le traitement de la SEP-RR. Les thérapies disponibles ne permettant pas de modifier réellement l'évolution de la maladie (33). Récemment, l'ocrelizumab, ayant obtenu des résultats prometteurs en clinique, avec une progression moins importante du handicap *versus* placebo chez les patients atteints de SEP-PP, a été approuvé par la FDA. L'ocrelizumab est la première molécule disponible pour cette indication et représente un réel espoir pour les patients atteints de SEP-PP. La biotine à forte dose ayant montré une amélioration de la maladie à 12 mois *versus* placebo est également envisagée (31).

Si aucune autre alternative n'est disponible, la mitoxantrone, agent cytotoxique, peut être envisagée dans le traitement de la SEP-PP. En effet, son utilisation est limitée à cause des effets indésirables grave récurrents (cardiotoxicité et leucémies) (34). Les autres agents cytotoxiques tels que le méthotrexate, le cyclophosphamide ou le mycophenolate sont parfois utilisés hors-AMM mais ne montrent pas d'efficacité significative dans les essais cliniques à grande échelle.

Pour les SEP-SP, la prise en charge repose sur des soins de support et l'utilisation de traitement permettant de diminuer l'inflammation. Certains INF- β sont indiqués dans la SEP-SP tel que BETEFERON® (**Annexe III**). Ce dernier a montré une diminution de la progression de la maladie dans une étude sur deux, et une diminution des rechutes et de l'activité de la maladie objectivée à l'IRM dans les deux études *versus* placebo (35). Le sinponimod (MAYZENT®) (**Annexe III**), modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P) ayant la même indication, a montré une diminution de la progression de la maladie à 6 mois et une diminution de l'atrophie cérébrale *versus* placebo. Toutefois, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), il ne présente pas de réel bénéfice comparé aux traitements disponibles actuellement, ce qui ne permet pas au patient de bénéficier d'un remboursement par la sécurité sociale (34).

L'essai CALLIPER portant sur l'IMU-838 incluant des patients atteints de SEP-PP ou SEP-SP est actuellement en phase II et pourrait constituer un second traitement indiqué dans la SEP-PP et une alternative peut être plus efficace pour la SEP-SP (36).

iii. *Traitement des poussées*

Le traitement des poussées complète le traitement de fond si nécessaire. Il consiste à administrer des corticoïdes, par voie orale ou intraveineuse, atténuant les symptômes, mais n'agissant pas sur l'issue de la poussée (18). Les poussées se manifestent par divers symptômes, expliquant l'utilisation des traitements détournés de leur indication principale contre certains de ces symptômes. Les anti-dépresseurs et les anticonvulsivants sont utilisés dans le traitement des paresthésies, les bêtabloquants et les anticholinergiques dans les troubles de la fonction vésicale et l'amantadine et les stimulants du

SNC dans le traitement de la fatigue. Toutefois, il existe des symptômes pour lesquels aucun traitement spécifique n'est disponible. Le patient peut alors avoir recours à de la kinésithérapie, des étirements ou encore à l'utilisation d'équipements adaptés tels que des orthèses ou des cannes (19).

iv. Traitement du symptôme clinique isolé

Concernant les SCI, il convient de déterminer si le patient est à haut risque ou non de développer une SEP en fonction de la présence ou non de lésions similaires aux lésions de SEP sur l'IRM (37). Si le patient est considéré à haut risque de développer la maladie, il convient de lui administrer un TMM adapté au symptôme afin de réduire le risque d'évolution vers la maladie (18). L'ofatumumab, par exemple, anticorps anti-CD20, a été approuvé récemment dans le traitement du SCI (**Annexe IV**).

3) Associations de patients

L'impact important de la maladie sur la vie des patients et l'absence de traitement curatif a conduit à la création de multiples associations pour aider les patients à comprendre leur maladie et leur apprendre à mieux vivre avec. Leurs valeurs et objectifs diffèrent, mais leur but principal est commun : le bien-être des patients.

Au niveau national, plusieurs associations existent :

- L'union pour la lutte contre la SEP (UNISEP), qui est une fédération d'associations avec diverses expertises, que ce soit en recherche ou dans l'aide aux patients. Leur objectif est de lutter contre les discriminations envers les patients et d'instaurer un dialogue entre les différentes associations membres. Le ruban bleu lancé par l'UNISEP, témoignant du soutien porté aux patients, est disponible à la vente sur leur site internet (38).
- La ligue française contre la SEP a pour objectif d'accompagner les patients et de sensibiliser le grand public, les personnes concernées, les autorités et les médias à la maladie, mais aussi de soutenir la recherche. Pour cela, plusieurs informations sont disponibles sur leur site internet : des explications sur la maladie, les symptômes, le diagnostic, les traitements, comment vivre avec la SEP, etc. L'association a également créé la formation Patients Experts qui a pour but de favoriser la communication entre les patients et les professionnels de santé en mettant les besoins et les attentes des patients au centre (39).
- L'Association française des sclérosés en plaque (Afsep), qui porte son soutien aux patients et à leur entourage à travers des réunions d'information, des groupes de paroles, des ateliers de bien-être et la publication d'un magazine. L'association s'engage

également à défendre les patients auprès des pouvoirs publics, des organisations privées ou publiques et de témoigner en leur nom (40).

- L'APF France handicap qui propose une rubrique d'information sur la SEP contenant des actualités, des ressources, des témoignages, des informations sur les événements à venir et des parcours d'apprentissage (41).

Des associations locales sont également disponibles avec l'Alsacep en Alsace et la Lorsep chez nos voisins lorrains.

IV. De l'infection virale à la pathologie inflammatoire chronique

La réactivation d'EBV est susceptible d'entraîner le développement de pathologies auto-immunes, dont fait partie la SEP. La prévalence élevée du virus complique les études de prévalence croisées avec les patients atteints de SEP et d'autres méthodes complémentaires ont donc été utilisées pour mettre en évidence le lien entre le virus et la maladie. Toutefois, les études, cherchant à mettre en évidence ce lien, aboutissent à des conclusions hétérogènes.

1) Éléments en faveur du lien entre EBV et la SEP

a) Prévalence croisée dans la population pédiatrique

Comme abordé précédemment, la prévalence croisée entre la maladie et l'infection sont des données difficilement exploitables dans ce cas précis. En effet, dans la population adulte, la prévalence du virus est très élevée chez les individus non atteints de SEP (entre 90 et 95%). La séropositivité à EBV, proche de 100% chez les patients atteints de SEP, est proche de la séropositivité de la population saine et ne suffit pas à affirmer l'existence d'un lien (29). Toutefois, l'étude de prévalence croisée dans la population pédiatrique est plus représentative. En effet, selon une étude, menée sur 30 enfants atteints de SEP, 90 témoins appariés des services d'urgence et 53 enfants en bonne santé, la séropositivité à EBV était de 42% chez les enfants non atteints de SEP contre 83% des cas de SEP pédiatrique (42).

a) Études de l'incidence de la SEP chez des patients EBV+ et EBV-

Une étude randomisée de cohorte menée aux États-Unis entre 1993 et 2013 a été réalisée en collaboration avec l'armée américaine. Cette étude visant à mettre en évidence le lien entre l'infection à EBV et la SEP, a permis l'inclusion de plus de 10 millions de militaires américains. Ces derniers sont systématiquement testés pour le VIH lors de leur admission et les échantillons de sérum qui sont

conservés ont été récupérés pour le bien de l'étude. Grâce à cela, leur statut sérologique à EBV lors de leur admission a pu être déterminé (43).

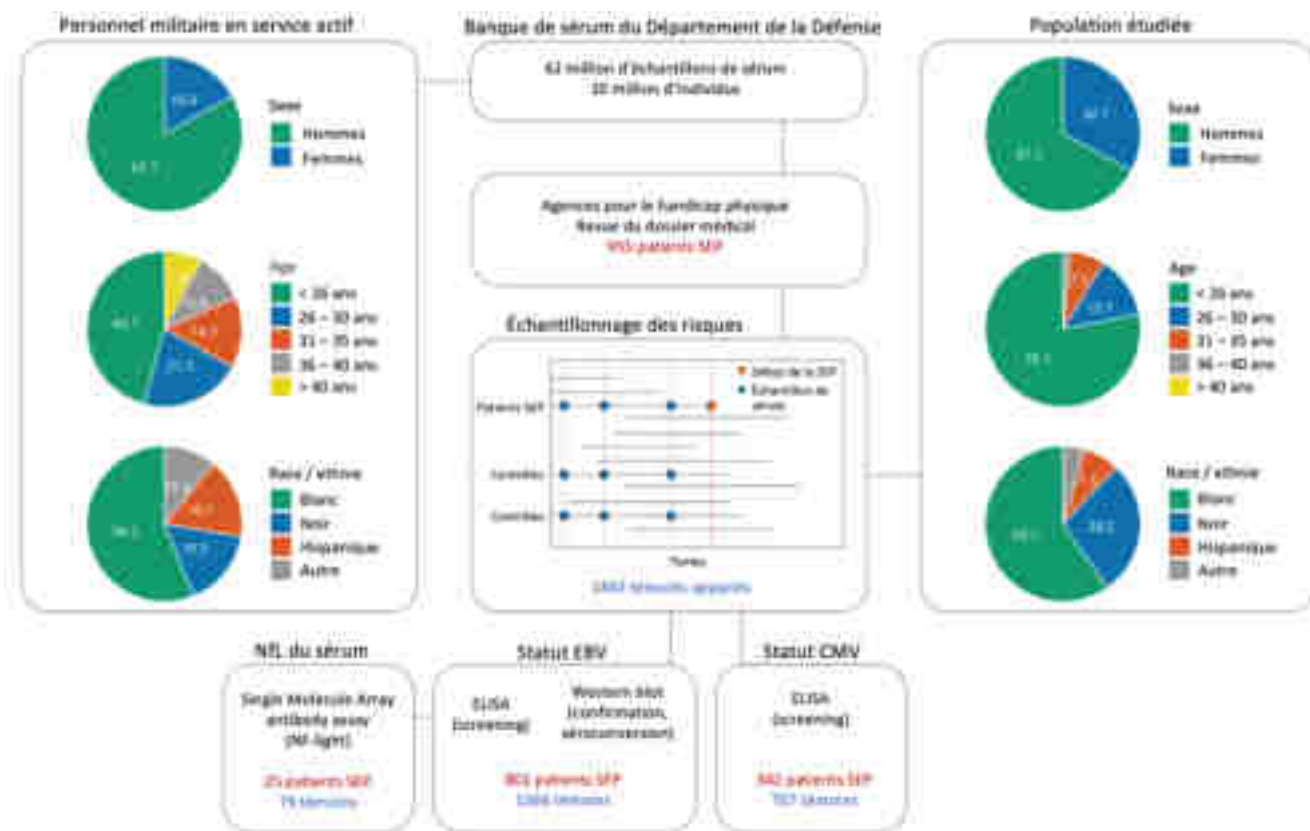


Figure 10 : Plan de l'étude de prévalence croisée menée entre 1993 et 2013 sur des militaires américains. (A) Des échantillons de sérum de la Banque de sérum du Département de la Défense de 810 patients atteints de SEP et de 1577 témoins appariés ont été collectés. Le statut sérologique à EBV et au CMV a été déterminé avec un maximum de trois échantillons de sérum par personne. Les snFLs ont été dosés chez les personnes qui étaient séronégatives à EBV dans le premier échantillon de sérum (43). NfL, chaîne légère des neurofilaments.

Sur l'ensemble des individus inclus dans l'étude, 801 cas de SEP ont été sélectionnés et associés à deux individus sains du même âge, même sexe, de la même ethnie, de la même branche du service militaire et avec une date de prélèvement des échantillons de sérum identique (**Figure 10**). Parmi les 801 patients atteints de SEP, une seule personne sur les 801 est restée séronégative à EBV. Malgré cet individu resté séronégatif, cette étude indique une prévalence croisée statistiquement significative entre l'infection à EBV et le développement d'une SEP. De plus, plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer la séronégativité de l'individu à EBV malgré le développement de la maladie. Ce dernier a pu être infecté entre son dernier prélèvement et le développement de la maladie, développer une réponse humorale insuffisante face au virus, rendant la détection des anticorps anti-EBV délicate, ou la sensibilité du test sérologique n'était pas suffisante. Enfin, l'infection par EBV pourrait simplement être un facteur favorisant, non indispensable, au développement de la SEP (43).

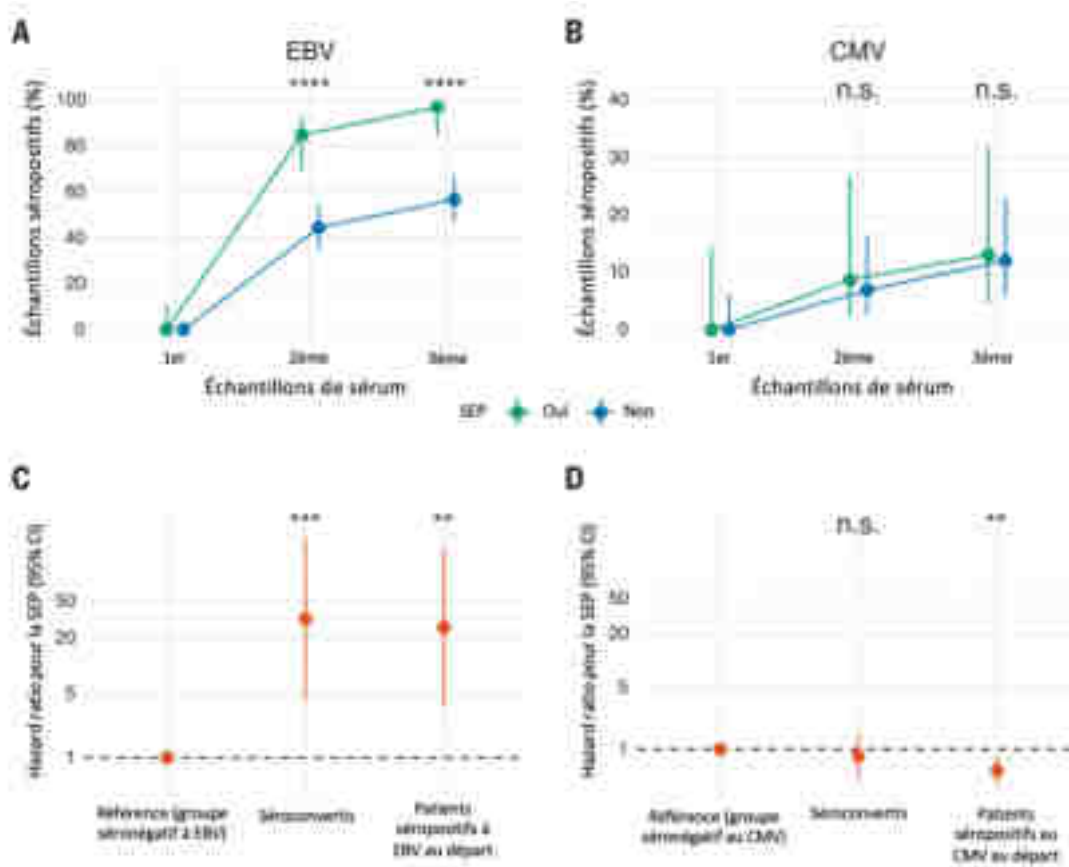


Figure 11 : L'infection par EBV précède l'apparition de la SEP et est associée à un risque de maladie nettement plus élevé. (A) Proportion d'individus qui étaient EBV-positifs au moment du premier, deuxième et troisième échantillon. La figure est limitée aux personnes qui étaient EBV-négatives au départ et parmi lesquels EBV a été détecté dans trois échantillons (33 des 35 patients atteints de SEP et 90 des 107 contrôles). Une proportion significativement plus élevée d'individus ayant développé ultérieurement une SEP étaient EBV positifs dans le deuxième (28 des 33 patients atteints de SEP) et le troisième échantillon (32 des 33 patients atteints de SEP) par rapport aux individus n'ayant pas développé de SEP (deuxième échantillon : 40 des 90 témoins ; troisième échantillon : 51 des 90 témoins). $****p < 0,0001$, test exact bilatéral de Fisher. **(B)** Proportion d'individus qui étaient CMV-positifs au moment du premier, deuxième et troisième échantillon collecté dans l'étude. La figure est limitée aux personnes qui étaient CMV- et EBV-négatives au départ. La proportion de ceux qui étaient CMV-positifs était similaire dans le deuxième (deux des 23 patients atteints de SEP contre quatre des 60 témoins) et le troisième échantillon (trois des 23 patients atteints de SEP contre sept des 60 témoins). Tous les $p > 0,05$, test bilatéral du sexe de Fisher. **(C)** Risque de développer une SEP (Hazard ratio) selon le statut EBV. La séroconversion EBV au moment du troisième échantillon et la séropositivité EBV au moment du premier échantillon étaient associées à un risque 32 fois et 26 fois plus élevé de développer une SEP, respectivement, dans les analyses appariées. $**P < 0,01$ et $***P < 0,001$, modèle de régression logistique conditionnelle univariable bilatéral. **(D)** Risque de développer une SEP (Hazard ratio) en fonction du statut CMV. $**P < 0,01$, modèle de régression logistique conditionnelle univariable bilatéral (43)

Le taux de séroconversion des individus, initialement séronégatifs pour EBV, était plus élevé pour les individus ayant développé une SEP (97%) que pour les individus sains (57%) (**Figure 11**). Cette séroconversion se produisait en moyenne 10 ans avant les premiers symptômes de SEP.

Afin d'atténuer l'influence de différents biais de l'étude, tels que l'environnement ou la variabilité interindividuelle, l'infection au cytomégalovirus (CMV) a été utilisée comme témoin négatif. En effet, le CMV a un mode de transmission identique à EBV donnant lieu, théoriquement, à un taux de séroconversion similaire. La contamination au CMV a été évalué chez 342 patients et 707 contrôles par test ELISA (**Figure 11**) et était similaire chez les individus ayant développé une SEP et chez les individus sains. La séroconversion à EBV est donc un évènement plus fréquent chez les individus développant une SEP par rapport à une séroconversion au CMV (**Figure 11**).

Cependant, les individus séropositifs au CMV avaient un risque plus faible de développer une SEP par rapport aux individus séronégatifs. L'origine commune des deux virus peut conduire à l'existence de gènes communs et de protéines homologues, pouvant entraîner une protection croisée entre le CMV et EBV. Celle-ci permettrait, après une séroconversion contre le CMV, une atténuation des symptômes liés à EBV et à terme, une réduction du risque de développer une SEP (43).

Toutefois, le développement de la SEP étant un long processus, il se pourrait que la phase pré-clinique de la maladie augmente la susceptibilité des sujets à une infection par EBV. Cela expliquerait également les résultats obtenus au cours de l'étude. Afin d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse, les neurofilaments à chaîne légère du sérum (sNfL) de 25 patients et de 79 témoins ont été dosés (**Figure 12**).

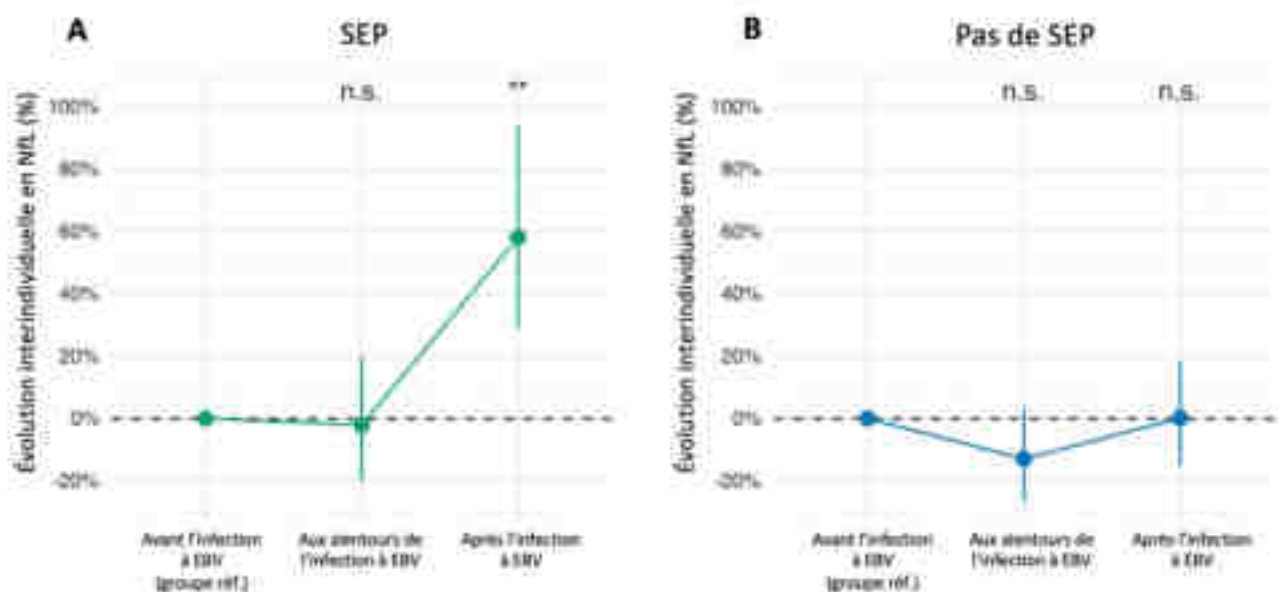


Figure 12 : L'infection par EBV précède l'élévation des sNfL (A) Augmentation interindividuelle des taux de sNfL dans les cas de SEP aux alentours et après le moment de l'infection par EBV par rapport à avant l'infection par EBV. **P < 0,01, modèle de régression linéaire bilatéral à effets mixtes. (B) Augmentation intraindividuelle des taux de sNfL chez les témoins aux alentours et après l'infection par

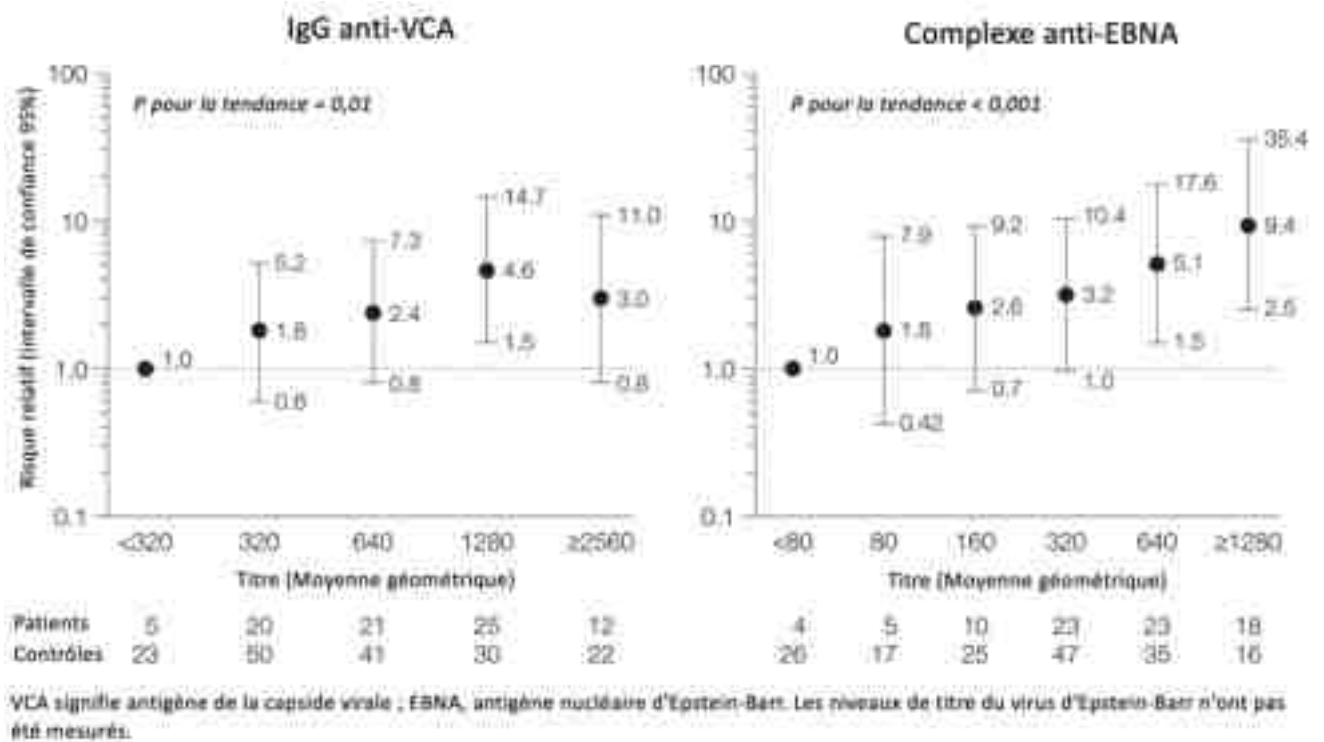


Figure 13 : Risque relatif de sclérose en plaques en fonction des titres d'anticorps IgG anti-VCA et IgG anti-EBNA (44).

EBV, par rapport à avant l'infection par EBV. Les barres d'erreur (A) et (B) sont des IC à 95 %. L'augmentation du taux de sNfL est significativement plus marquée chez les cas de SEP que chez les témoins dans l'échantillon collecté après le moment de l'infection par EBV par rapport à avant l'infection par EBV ($P < 0,001$, modèle de régression linéaire à effets mixtes bilatéral)(43). sNfL, chaîne légère des neurofilaments du sérum.

Les sNfL sont un marqueur de dégénérescence neuronale et sont généralement retrouvés dans le sérum des patients 6 ans avant le diagnostic de SEP (43). Les valeurs obtenues étaient similaires chez les patients et les témoins avant l'infection à EBV mais cette valeur a fortement augmenté chez les patients, après l'infection par EBV, par rapport au groupe témoin (**Figure 12**). Aucun signe de dégénérescence neuronale n'a été observé avant la séroconversion à EBV chez les individus ayant développé une SEP ce qui suppose que l'infection à EBV précède le développement de la maladie.

L'allèle de susceptibilité HLA-DR15 est le facteur de risque le plus fortement associé au développement d'une SEP. Selon cette étude, il n'augmentait que de 3 fois le risque de développer la maladie (contre 32 fois pour l'infection à EBV) et n'était pas associée à une augmentation de la séroconversion à EBV (43).

b) Réponse humorale dirigée contre EBV chez les patients atteints de SEP

Une autre étude menée sur des échantillons de sérum, de la même Banque, prélevés entre 1988 et 2000, d'individus réformés de l'armée américaine pour cause de SEP tend vers la même hypothèse. En tout, 83 échantillons de patients atteints de SEP ont été sélectionnés, analysés et associés à chaque fois à 2 échantillons contrôle d'individus sains (même âge, sexe, ethnie et date de prélèvement). Pour chaque échantillon, le titre d'IgA anti-VCA, IgG anti-VCA et d'IgG anti-complexe EBNA (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, and EBNA-LP) a été mesuré. Il en ressort que les individus avec un titre élevé d'IgG anti-complexe EBNA (1280) ont un risque relatif 4 fois plus élevé de développer une SEP par rapport aux patients avec un taux plus bas (80). La relation semble être similaire pour les IgG anti-VCA. Cependant, en comparant les individus avec le titre le plus élevé d'IgG anti-VCA et les individus avec le titre le plus bas, le risque relatif de développer une SEP avec un titre élevé d'IgG anti-VCA par rapport à un titre plus bas est de 8,7. En effectuant la même comparaison avec les IgG anti-complexe EBNA, ce risque relatif est de 35,9 ce qui est beaucoup plus élevé. De plus, en ajustant l'analyse avec des taux d'IgG anti-complexe EBNA et anti-VCA plus bas, la relation entre les IgG anti-VCA et l'augmentation du risque de SEP n'est plus significative. Selon cette étude, le plus grand facteur prédictif de développement d'une SEP est le taux sérique d'IgG anti-complexe EBNA. Pour un même individu, la multiplication par 4 du titre d'anticorps anti-complexe EBNA ou du titre d'anticorps anti-EBNA est associé à un risque 3 fois plus élevé de développer un SEP (**Figure 13**) (44).

Toutefois, une élévation du taux sérique d'IgG anti-VCA est corrélée avec une charge virale sérique élevée, ce qui n'est pas le cas pour les IgG anti-EBNA1 selon Pender *et al.*, (45). Une augmentation de la charge virale est observée chez les patients atteints de SEP par rapports aux individus sains (46). Elle serait corrélée avec l'émergence précoce de LB mémoire CXCR3+ sécrétant des IgG anti-EBNA1 et migrant dans le SNC chez la souris. Cela revient à une augmentation du taux d'IgG anti-EBNA1 chez les patients atteints de SEP (24), ce qui entre en contradiction avec les résultats de Pender *et al.*. Les résultats diffèrent entre les études et cela pourrait résulter de l'existence de différents groupes de patients avec des réponses immunitaires différentes face au virus.

D'autres études, utilisant différentes approches plus directes, ont été menées afin d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

c) EBV retrouvé dans le cerveau de patients malades

Après recherche par PCR de gènes viraux et de gènes modulés par la réponse immunitaire, des études montrent la présence de matériel génétique d'EBV dans les lésions de SEP ainsi que des gènes témoignant d'une réponse immunitaire antivirale (47). De plus, la présence de petits ARN viraux et de cellules immunitaires exprimant des protéines intervenant dans le cycle lytique du virus (BZLF1, BFRF1) a été mis en évidence au cours d'une autre étude dans les lésions de SEP. Ces dernières contenaient également des LT CD8+, du granzyme, de la perforine et d'autres éléments qui indiquent l'existence une réponse immunitaire antivirale (48).

Cependant, d'autres études, avec le même objectif et employant la même méthode d'analyse, divergent. Sur tous les échantillons de patients atteints de SEP, aucune trace significative d'ARN viral n'a été détectée au niveau des lésions cérébrales (49).

La présence d'EBV au niveau des lésions cérébrales semble varier en fonction des groupes de patients. Les résultats divergents pourraient également s'expliquer par l'utilisation d'échantillons différents, de marqueurs différents ou d'une mauvaise conservation des tissus analysés. Le virus pourrait également être indétectable durant certaines périodes au cours de la pathologie, ce qui expliquerait les différences dans les résultats obtenus. Pour supprimer ces biais, il conviendrait de faire analyser les mêmes échantillons, issus du même patient, par des équipes différentes au même moment.

d) La mononucléose infectieuse, facteur de risque de développement d'une SEP

Le risque de développer une SEP est augmenté chez les patients présentant une MNI lors de la primo-infection à EBV. Une méta-analyse, incluant 18 études, s'est penchée sur le lien entre la MNI et le risque

de développer une SEP. Elle a mis en évidence un risque relatif moyen de 2,17 de développer une SEP après une MNI par rapport aux individus asymptomatiques infectés à EBV (50).

Toutefois, les études incluses portaient majoritairement sur des individus Caucasiens, ce qui n'exclut pas une variabilité liée à l'ethnie. En effet, certains allèles du système HLA, un des facteurs de risque principal de développement d'une SEP, présentent une forte variabilité entre les ethnies ce qui pourrait être à l'origine d'un biais (50).

Le risque augmenté de développer une SEP après une MNI a toutefois été mis en avant par d'autres études, notamment une étude de cohorte menée de 1968 à 1996 sur 25 234 patients danois. Selon cette étude, ce risque augmente continuellement dans les 30 ans suivant l'infection et ne varie pas en fonction de l'âge, du sexe ou de la sévérité de la symptomatologie (51). Le développement d'une MNI suite à l'infection par EBV associé à la présence du gène HLA-DR15 augmente de 10 fois le risque de développer une SEP (52).

Comme décrit précédemment, lors de l'étude épidémiologie effectuée en 1992 auprès de médecins généralistes français, l'âge médian de diagnostic d'une MNI est de 17 ans. Cependant, dans les années 2000, une augmentation de l'âge où se produit la primo-infection à EBV a été observé en France, en Angleterre et au Japon. Cela pourrait conduire à une augmentation des cas de MNI, et donc, une augmentation probable du nombre de formes graves de l'infection par EBV (1).

L'augmentation des anticorps anti-EBV dans le sang des patients, bien avant les premiers symptômes de SEP, suppose une intervention du virus tôt dans la maladie. Des anticorps anti-EBV sont retrouvés dans le LCR, supposant une présence du virus au niveau central ainsi qu'une réponse antivirale associée. Certains auteurs suggèrent que l'infection à EBV est essentielle au développement de la SEP (2). Toutefois, les études tentant de mettre en évidence de manière directe la présence du virus dans le cerveau des patients malades obtiennent des résultats contradictoires. Il convient donc de nuancer ce propos et de parler plutôt de facteur favorisant.

Il convient à présent de déterminer par quels mécanismes le virus peut être responsable ou favoriser le développement d'une pathologie chronique inflammatoire du SNC.

2) Rôle d'EBV dans le développement de la sclérose en plaque

La réponse immunitaire face à EBV, nécessaire pour contrôler l'infection et pousser le virus à entrer en phase de latence, est dérégulée chez les patients atteints de SEP (53). Cette dérégulation serait à l'origine du développement de la maladie. Toutefois, le système immunitaire étant composé de différents acteurs interagissant de diverses manières, plusieurs hypothèses ont émergé quant aux mécanismes moléculaires liant EBV à la SEP.

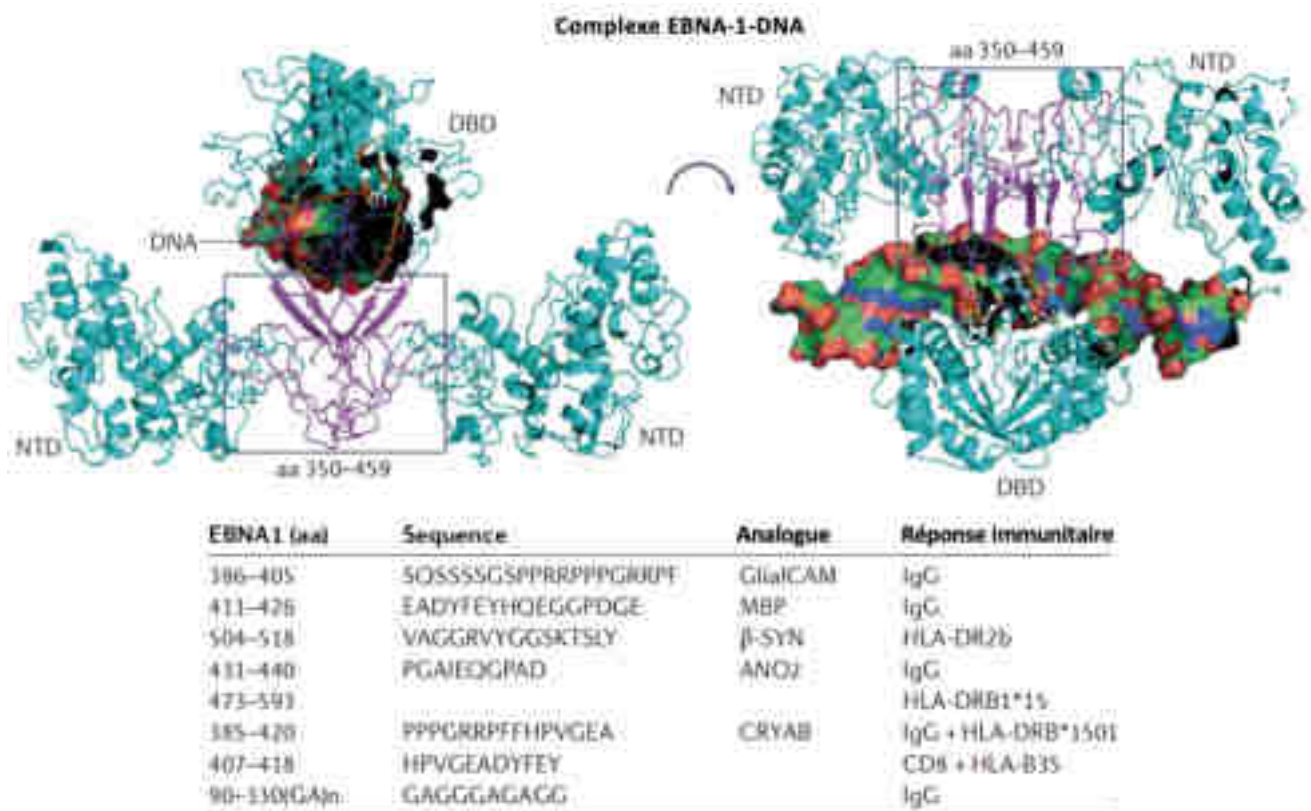


Figure 14 : Séquences d'EBNA1 et leur rôle potentiel dans le mimétisme moléculaire et l'auto-réactivité. Modèle computationnel de la protéine EBNA1 pleine longueur indiquant les épitopes peptidiques les plus fréquemment associés à l'auto-immunité de la SEP. L'ADN est représenté par un solide, la protéine par un ruban. Les épitopes sont surlignés en magenta et encadrés. aa, acides aminés ; ANO2, anoctamine 2 ; β -SYN, β -synucléine ; CRYAB, chaîne B de l' α -cristalline ; DBD, domaine de liaison à l'ADN ; (GA)_n, répétitions de la glycine et de l'alanine; glialCAM, molécule d'adhésion des cellules gliales ; MBP, protéine basique de la myéline ; NTD, domaine amino-terminal (24).

a) Réaction croisée

L'hypothèse d'une production d'anticorps dirigés contre des autoantigènes de la gaine de myéline était premièrement émise, lié à la présence d'IgG anti-EBV (notamment anti-EBNA1) dans le LCR des patients atteints de SEP (54)(55). Le taux d'anticorps anti-EBV est élevé chez les patients développant des pathologies associées à EBV et est un facteur de mauvais pronostic (55).

Lors d'une étude menée par Kanduc *et al.*, une homologie entre une grande quantité de pentapeptides dérivés de protéines immunogènes d'EBV et des protéines humaines impliquées dans des fonctions essentielles a été mise en évidence. Cette homologie concerne 93% des pentapeptides sélectionnés. Il en résulte un risque élevé de réaction croisée entre un antigène viral et une protéine du soi (55).

Parmi les protéines du soi concernées se trouvent le précurseur de la glycoprotéine associée à la myéline (MAG), le précurseur de la glycoprotéine de la myéline-oligodendrocyte (MOG), le facteur de régulation de la myéline (MyRF) et la protéine facteur de transcription de la myéline 1 like (MyT1L). Toutes ces protéines, si elles sont altérées, peuvent conduire au développement d'une SEP (55). Une réponse augmentée des LT CD8+ contre la protéine basique de la myéline (MBP), la protéine protéolipidique (PLP), MAG et MOG a été mise en évidence chez des patients atteints de SEP et n'était pas retrouvée chez les individus contrôles (20). De plus, dans une autre étude, les LT autoréactifs dirigés contre la MBP retrouvés chez les patients sont également dirigés contre des antigènes d'EBV. Des LT spécifiques de anoctamine 2, la chaîne β de l' α -crystalline et des molécules d'adhésion des cellules gliales, qui sont des protéines du soi, sont également dirigés contre EBNA1, chez les patients atteints de SEP. Cela s'expliquerait notamment par une analogie des peptides du soi avec des épitopes d'EBNA1 (**Figure 14**)(24).

b) Rôle des lymphocytes B

Une accumulation de LB infectés par le virus est retrouvée dans les méninges et les régions périvasculaires de la substance blanche chez les individus malades, proportionnellement à l'inflammation retrouvée au niveau cérébral. La présence d'EBV au niveau cérébral n'est pas retrouvée dans d'autres pathologies neurologiques inflammatoires ce qui suppose que l'inflammation chronique générée par le virus est propre à la SEP (56). Cela expliquerait la présence d'anticorps anti-EBNA1 au niveau des lésions de SEP (57). Les anticorps ne pouvant pas passer la barrière hématoencéphalique (BHE), les LB infectés les produisant sont nécessairement présents au niveau central.

L'infiltration des LB et de plasmocytes (forme activée du LB) dans le SNC peut s'expliquer par l'expression des intégrines $\alpha 4/\beta 1$ à leur surface. Cette dernière a pour fonction principale de permettre l'entrée des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. Les migrations successives des lymphocytes dans

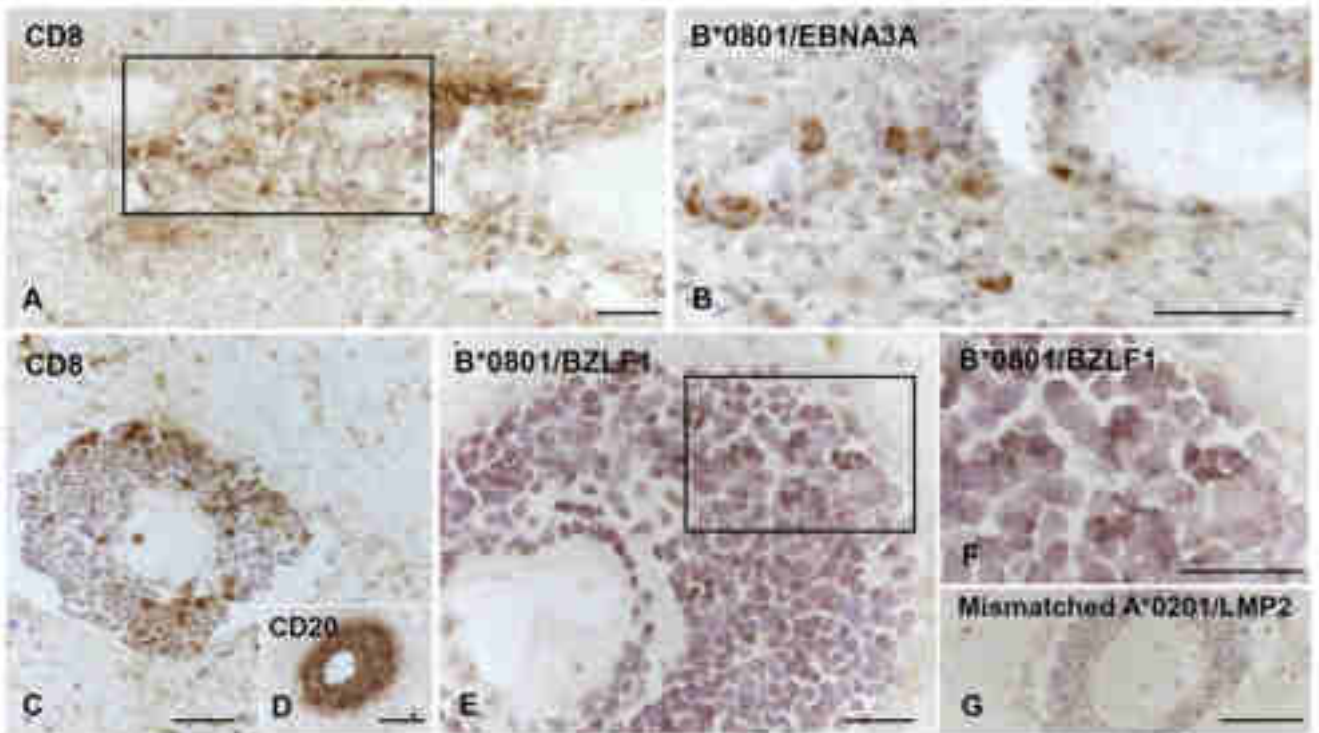


Figure 15 : Visualisation des cellules liant les pentamères d'EBV dans des coupes de cerveau de patients HLA-B0801. Des coupes de cerveau en série de deux donneurs HLA-B0801 SEP ont été colorées avec des anticorps monoclonaux CD8 et CD20 et avec des pentamères dérivés de peptides d'EBV. (A et B, donneur 1) Manchon périvasculaire contenant des cellules T CD8+ (A) et certaines cellules se liant au pentamère B0801/EBNA3A (B) dans une lésion de substance blanche active. (C à G, donneur 2) Grand manchon périvasculaire contenant des cellules T CD8+ éparses (C), des cellules B CD20+ emballées étroitement (D) et plusieurs cellules se liant au pentamère B0801/BZLF1 (E; le panneau F montre la zone à l'intérieur du cadre du panneau E à fort grossissement) à la périphérie d'une lésion de substance blanche active ; dans le même manchon, aucune coloration n'est observée après incubation avec le pentamère A*0201/LMP2 incompatible avec HLA (G). Les noyaux ont été colorés avec de l'hématoxyline. Barres, 100 m (D et G) et 50 m (A à C, E, et F).

le SNC pourraient être responsables des poussées de SEP résultant de phases inflammatoires successives (58). Cela expliquerait l'efficacité du natalizumab, ciblant ces intégrines, dans le traitement de la SEP.

L'intervention des LB dans la physiopathologie de la maladie expliquerait également l'efficacité des anti-CD20, tel que le rituximab, utilisés pour traiter les patients actuellement (26). Ces traitements entraînent une déplétion des LB par action cytotoxique médiée par les anticorps sur les LB exprimant la protéine CD20 en surface. Néanmoins, ces molécules étant des anticorps monoclonaux, ils ne passent pas la BHE et agissent uniquement sur les LB périphériques. Cela renforce l'hypothèse d'une migration des LB infectés périphériques au niveau central (29). Ces derniers étant déplétés en périphérie, ils sont moins nombreux à pénétrer au niveau central, ce qui diminue la sévérité et la fréquence des poussées de SEP.

c) Rôles des lymphocytes T

L'attention s'est portée pendant plusieurs années sur le rôle des LT CD4+ auxiliaires et plus spécifiquement les LTh1, Th17 et Th1/17 considérés comme responsables de la réponse auto-immune contre la gaine de myéline. Néanmoins, une déplétion des LT CD4+ chez les patients malades ne semble pas avoir d'effet bénéfique. L'administration d'un anticorps anti-CD4, protéine de surface des LT CD4+, lors d'une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo chez des patients atteints de SEP-RR montre une diminution du taux de LT CD4+ n'entraînant pas de diminution des lésions (59).

L'association forte entre les allèles du CMH-I et la SEP a renforcé l'intérêt porté aux LT CD8+ (20). De plus, ces derniers sont la population cellulaire la plus représentée dans les lésions de SEP (60). Une étude menée par Serafini *et al.*, visait à étudier des échantillons de cerveaux post-mortem de 12 patients atteints de SEP-P (SEP-PP ou SEP-SP) pour mieux comprendre la réponse immunitaire locale. Le marquage des échantillons par des pentamères immunogènes d'EBV (dérivé des protéines virales EBNA3A, BZLF1 et LMP2) et le marquage du marqueur CD8, a permis de confirmer la présence de LT CD8+ spécifiques d'EBV dans la substance blanche ou les méninges chez 11 patients sur 12 (**Figure 15**). L'infiltration de LT CD8+ spécifiques du CMV ou du virus *influenza*, utilisés ici comme témoins négatifs, n'est pas aussi importante que pour les LT CD8+ spécifiques d'EBV. En effet, la présence de LT CD8+ spécifiques du CMV a été observée dans 4 échantillons sur 12 uniquement et aucun LT CD8+ spécifique du virus *influenza* n'a été retrouvé dans les 6 échantillons sélectionnés. Ceci suggère un recrutement actif des LT CD8+ spécifiques d'EBV au niveau central, et non une extravasation liée à l'inflammation locale qui concernerait tous les LT CD8+ sans spécificité pour un virus en particulier (60).

Le taux de LT CD8+ spécifiques des antigènes lytiques d'EBV semblait augmenter lors des poussées et le taux de LT CD8+ spécifiques des antigènes de latence semblait diminuer au cours des phases de rémission. Dans l'ensemble, les LT CD8+ spécifiques des antigènes de la phase lytique du

virus étaient plus nombreux que les LT CD8+ spécifiques des antigènes de la phase de latence du virus chez les patients atteints de SEP. Toutefois, cette tendance n'est pas significative (**Figure 16**) (60).

Malgré la mise en évidence de LT CD8+ spécifiques du virus dans d'autres études, leur spécificité pour les antigènes de la phase lytique ou de la phase de latence reste discutée. L'étude menée par Pender *et al.*, sur des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de 95 patients séropositifs à EBV *versus* 56 individus contrôles n'aboutit pas aux mêmes résultats. La réponse cellulaire T a été mesurée par cytométrie en flux, après mise en présence des PBMC avec une lignée cellulaire lymphoblastoïde infectée par EBV et marquage intracellulaire de l'INF- γ . Une diminution du nombre de LT CD8+ spécifiques d'EBV a été observée à tous les stades de la maladie. Cependant, elle concernait surtout les LT CD8+ spécifiques des antigènes de la phase lytique d'EBV. Les LT CD8+ spécifiques des protéines de la phase de latence du virus étaient augmentés par rapport aux LT CD8+ spécifiques des antigènes de la phase lytique (45).

Les résultats hétérogènes obtenus peuvent provenir de la différence entre les échantillons étudiés, de la taille de l'échantillon, des épitopes viraux étudiés, de la population de LT choisie ou encore du stade de la SEP (**Tableau 1**). Les LT CD8+ spécifiques d'EBV ont toutefois été mis en évidence dans le cerveau des patients malades dans les deux études.

Tableau 1 : Comparaison du plan des études menées par Serafini *et al.* en 2019 et Pender *et al.* en 2017

Étude	Serafini <i>et al.</i> , 2019	Pender <i>et al.</i> , 2017
Échantillon	Tissus cérébraux post mortem	PBMC
Taille	12	95
Contrôles	0	56

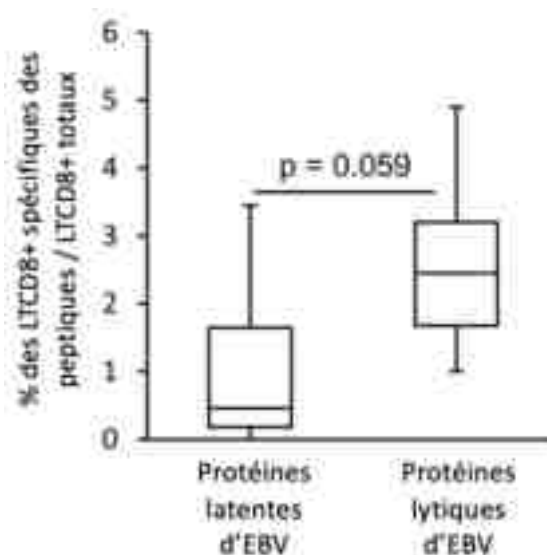


Figure 16 : Fréquence des cellules T spécifiques des protéines d'EBV dans le cerveau de patients atteints de SEP. Les données sont exprimées en pourcentage de cellules T CD8 spécifiques des protéines d'EBV par rapport à la population CD8+ totale. Comparaison de la fréquence des cellules T CD8+ spécifiques des protéines latentes et lytiques d'EBV évaluées dans 16 blocs de tissu cérébral provenant de 11 donneurs. Les valeurs P ont été évaluées par le test de Mann-Whitney. Les lignes à l'intérieur des cases représentent les valeurs médianes ; les cases s'étendent du 25e au 75e percentile, couvrant l'intervalle interquartile (IQR), et les moustaches s'étendent du 25e percentile, 1,5 IQR, au 75e percentile, 1,5 IQR (60).

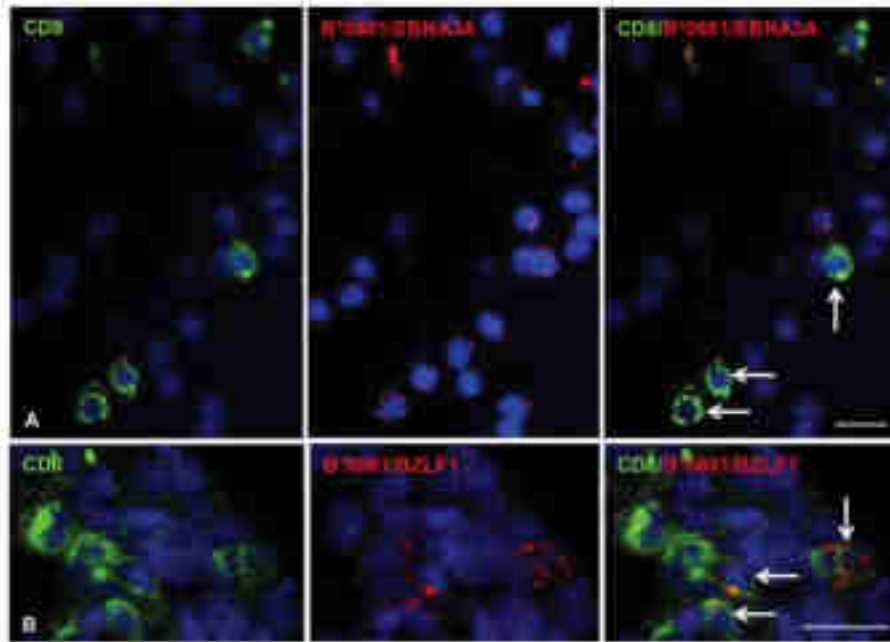


Figure 17 : Validation de la liaison de pentamère d'EBV aux cellules T CD8+ dans des coupes de cerveau de donneurs HLA-B0801 SEP. Une coloration double par immunofluorescence avec l'anticorps monoclonal anti-CD8 (vert, colonne de gauche) et les pentamères B0801/EBNA3A ou B0801/BZLF1 (rouge, colonne du milieu) ont été réalisées dans des coupes de cerveau de deux donneurs HLA-B0801 SEP. La fusion des colorations CD8 et pentamère (colonne de droite) révèle la colocalisation des LT CD8+ avec les pentamères viraux dans une sous-population de cellules T CD8+ infiltrant la substance blanche (A) et les méninges (B) ; les flèches indiquent les cellules doublement marquées. Les noyaux ont été colorés avec du DAPI (marqueur nucléaire). Barres, 20 µm.

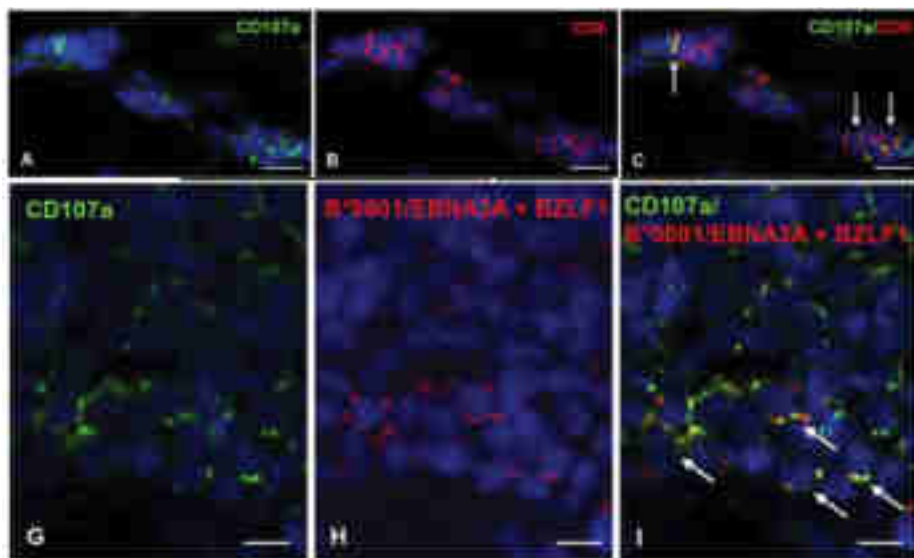


Figure 18 : Activité cytotoxique des cellules T CD8+ spécifiques d'EBV infiltrant le cerveau de patients. Le double marquage par immunofluorescence de coupes de cerveau de patients avec un anticorps monoclonal anti-CD107a (A, vert) et un anticorps polyclonal anti-CD8 (B, rouge) révèle la présence d'une sous-population de cellules CD107a/CD8 parmi les cellules T CD8 périvasculaires dans une lésion active de la MW d'un donneur B*0801 MS180 (C, flèches). (G à I) Marquage double immunofluorescence avec un anticorps monoclonal anti-CD107a (G, vert) et les pentamères B0801/EBNA3A et B0801/BZLF1 mélangés (H, rouge) révèle la présence de cellules de liaison de pentamère CD107a (I, flèches) dans le manchon périvasculaire d'un patient. Des coupes en série ont été utilisées pour les colorations montrées dans les panneaux G à I. Les noyaux ont été colorés avec DAPI. Barres, 20 µm (A à C) et 10 µm (G à I)

Stade de la maladie	SEP-P	CIS, SEP-RR, SEP-SP, SEP-PP (poolés)
Peptides viraux étudiés (différents épitopes à chaque fois)	EBNA3A, EBNA3C, BALF4, BMLF1, BMRF1, BZLF1, LMP1 et LMP2.	EBNA1, 3 épitopes d'EBNA3A, 4 épitopes d'EBNA3B, 3 épitopes d'EBNA3C et LMP2A
Cellules T étudiées	LT CD8+ totaux	LT CD8+ et LT CD4+ mémoire centraux, mémoire effecteurs et mémoire effecteurs CD45+

Le rôle principal des LT CD8+ dans la réaction immunitaire antivirale est d'éliminer les cellules infectées, dans ce cas, les LB infectés. Afin de vérifier l'efficacité de cette réponse cytotoxique, des manipulations supplémentaires ont été réalisées par les deux équipes. Après marquage fluorescent du marqueur de surface CD8 et des antigènes viraux (EBNA3A et BZLF1) dans les échantillons de cerveaux de patients par Serafini *et al.*, la colocalisation des LT CD8+ et des cellules infectées par EBV a pu être démontrée (**Figure 17**). Un marquage fluorescent de CD107a (aussi appelé LAMP1), témoin du relargage de cytokines par les LT CD8+, a également été réalisé. La colocalisation de CD107a avec les cellules infectées par EBV a été observée (**Figure 18**). Le contact des LT CD8+ avec les cellules infectées et l'expression du marqueur CD107a témoigne d'une réponse cytotoxique en cours (60).

Toutefois, l'équipe de Pender a mis en évidence une diminution de la production de cytokines ce qui supposerait un épuisement des LT CD8+, responsable d'une réponse cytotoxique inefficace (45).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'inefficacité de la réponse cytotoxique des LT CD8+. EBV possède plusieurs protéines et miARN, intervenant dans les mécanismes d'évasion immunitaires décrits précédemment, pouvant être à l'origine d'une dérégulation de la réponse cytotoxique. La capacité du virus à induire la surexpression de PD-L1, inhibant l'action des LT, par les cellules infectées a été également décrite (**II.2.e. Échappement au système immunitaire**). Cependant, l'expression de PD-1, récepteur de PD-L1 n'était pas augmentée dans l'étude de Pender *et al.* (45), supposant donc l'intervention d'un autre mécanisme.

L'inefficacité de la réponse cytotoxique entrainerait la prolifération des LB infectés au niveau central, à l'origine d'un stimulus antigénique continu responsable d'une inflammation chronique du SNC. Ainsi, les LT CD8+ seraient le moteur des dommages tissulaires induits suite à l'infection par EBV (60). Cette hypothèse est soutenue par une seconde étude de Pender *et al.*, témoignant d'une augmentation des IgG anti-EBNA1 sériques inversement proportionnelle à la fréquence des LT CD8+

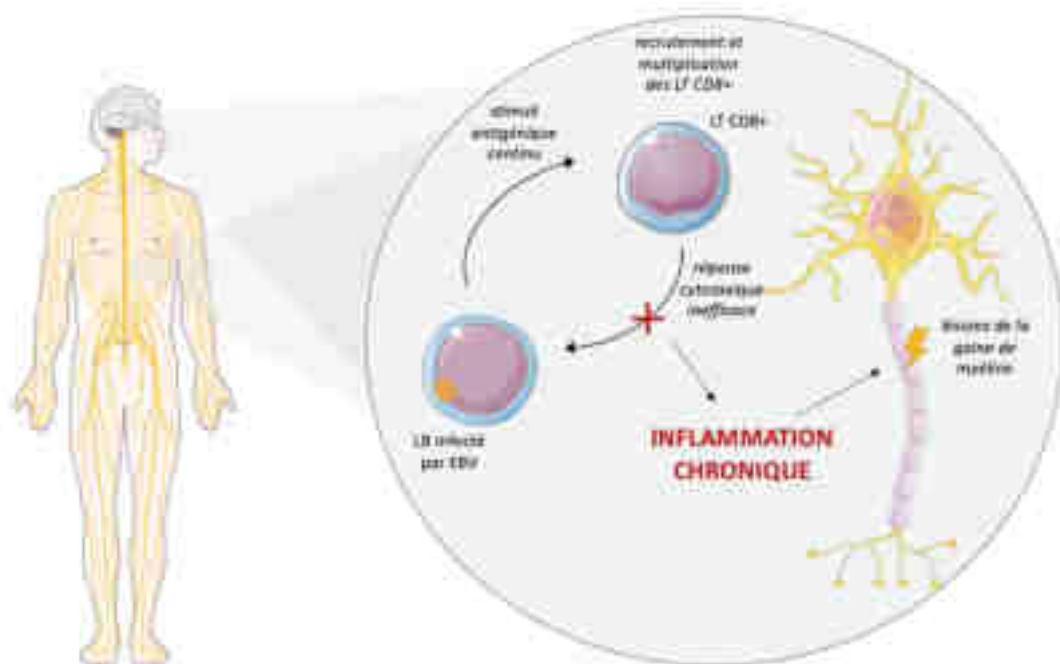


Figure 19 : Mécanisme supposé de l'intervention d'EBV dans la physiopathologie de la SEP.

spécifiques d'EBV chez les patients atteints de SEP. Cela suggère indirectement une augmentation des LB infectés (produisant les anticorps) suite à un contrôle défectueux des LT CD8+ (45).

Chez les individus sains, les réactivations d'EBV se produisent, mais la réponse cytotoxique permet de maintenir la charge virale dans des limites que l'on peut qualifier de « normales » (45). Chez le patient atteint de SEP, la réponse cytotoxique est altérée, ne permettant pas le contrôle de la réactivation du virus. Elle conduit donc à une production importante de virions, une augmentation de la population de LB infectés entraînant une augmentation des LT CD8+ spécifiques d'EBV dans le SNC. Ces derniers n'étant pas en mesure de contenir le virus s'épuisent face à l'augmentation du nombre de LB infectés. Cette augmentation continue contribue à l'augmentation du nombre de LT CD8+, aboutissant à une inflammation chronique : un réel cercle vicieux (45,60).

À terme, une augmentation incontrôlée des LB infectés dans les centres germinaux, pourrait conduire au développement de follicules lymphoïdes observés dans le cerveau de patients atteints de SEP-SP (45).

d) Une interaction destructrice

De nombreuses preuves issues de données épidémiologiques, génétiques, immunologiques, neuropathologiques, moléculaires et cliniques suggèrent que le mécanisme par lequel EBV intervient dans la physiopathologie de la SEP fait intervenir les LB et les LT CD8+ (20). Les TMM efficaces dans la SEP induisent une déplétion des LT et des LB et ne permettent pas de déterminer l'implication d'un type cellulaire plutôt qu'un autre. Une déplétion des LT induit une baisse de la réponse immunopathologique et une baisse des LB induit une baisse du stimulus antigénique, ce qui va dans le sens de l'hypothèse émise précédemment (**Figure 19**) (20).

Les études les plus récentes remettent en cause le modèle purement auto-immun proposé en premier lieu (20). Malgré la présence d'anticorps ciblant des protéines virales ayant une analogie avec les protéines humaines, une réaction croisée ne semble pas être le principal mécanisme impliqué dans la physiopathologie de la SEP.

L'hypothèse actuelle, prenant en compte les résultats des études détaillées plus haut, serait qu'une réponse cytotoxique altérée lors de l'infection à EBV ne permet pas le contrôle du virus. Par conséquent, la charge virale augmente avec le nombre de LB infectés aboutissant à une augmentation de la présentation d'antigènes viraux par les LB aux LT CD8+. Ces derniers sont alors de plus en plus nombreux et causent des dommages à la gaine de myéline, directement (par la surexpression du CMH-I par les cellules neuronales induite par EBV) ou indirectement (dommages collatéraux) (20).

V. Une nouvelle approche pour le traitement de la sclérose en plaque

Plusieurs arguments penchent donc en faveur du lien entre EBV et la SEP, auxquelles viennent s'ajouter des hypothèses plausibles sur l'intervention du virus dans la physiopathologie de la SEP. Il est à présent admis que l'infection par EBV, au-delà d'un simple facteur de risque, est un facteur favorisant le développement de la SEP et serait même un facteur obligatoire selon Balfour *et al.* (2). Ce propos reste cependant à nuancer car lors de certaines études, des patients atteints de SEP restent séronégatifs à EBV.

Les thérapies utilisées actuellement dans le traitement de la SEP, ne permettent pas de traiter la maladie et ne parviennent parfois pas à la contenir. C'est pourquoi, il serait intéressant d'entreprendre une nouvelle approche pour le traitement de la SEP en ciblant directement EBV. Le contrôle de l'infection par EBV peut s'opérer de diverses manières : la déplétion des LB, l'utilisation de molécules antivirales, le renforcement de l'immunité ou encore l'amélioration de la veille immunitaire (57). La déplétion des LB est déjà une approche utilisée dans le traitement de la SEP avec les anticorps monoclonaux anti-CD20. Elle a déjà été abordée précédemment et ne sera par conséquent pas abordée dans cette partie (**III.2.a Efficacité et intérêt des traitements actuels et Annexe IV**).

1) EBV, cible du traitement de la sclérose en plaque

Une première approche serait de traiter les patients atteints de SEP en ciblant le virus pour tenter de réduire l'activité de la maladie. Plusieurs molécules antivirales ciblant les *herpesvirus* sont disponibles sur le marché, mais aucune n'est indiquée dans l'infection à EBV, et ce malgré l'activité de certaines d'entre-elles sur le virus *in vitro* (13).

Un traitement ciblant EBV permettrait également de soulager les patients souffrant de MNI qui peut, dans certains cas, être handicapante. Dans un deuxième temps, il pourrait prévenir ou traiter les cancers et autres maladies auto-immunes associés à EBV.

a) Étude de cas

Une étudiante en médecine, atteinte de SEP-RR et traitée par acétate de glatiramère et par corticostéroïdes, présente une paresthésie et une fatigue persistante. Face à la progression des lésions à l'IRM et l'apparition d'effets indésirables persistants, elle décide d'arrêter son traitement de fond et de se documenter sur les thérapies disponibles pour le traitement de la SEP. Elle trouve alors une étude

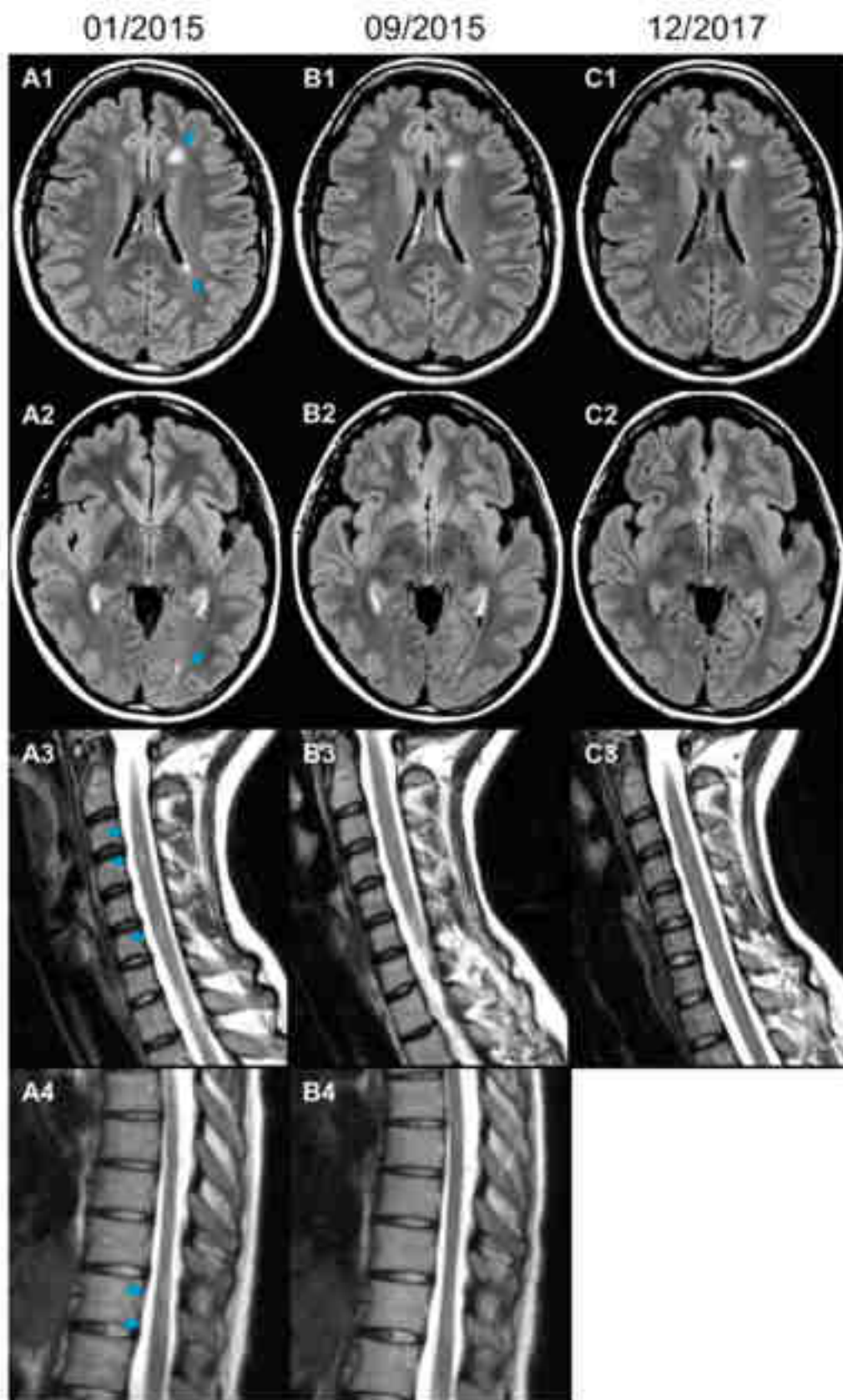


Figure 20 : Images IRM axiales T2-FLAIR du cerveau (A1-C1, A2-C2). Immédiatement avant, 8,5 mois après et 35 mois après le début du traitement par Combivir. Images IRM sagittales pondérées en T2 de la moelle cervicale (A3-C3) et thoracique (A4, B4) avant et après le début du traitement par Combivir. L'IRM de la moelle thoracique à 35 mois n'a pas été réalisée. Toutes les imageries ont été réalisées sans contraste de gadolinium le 12/2017 en raison de l'absence de symptômes cliniques (61)

montrant une amélioration de la symptomatologie de la SEP chez des patients traités pour leur infection au VIH. Toutefois, l'étude ne permettait pas de statuer si le VIH intervenait dans la SEP, directement ou indirectement, ou si les traitements contre le VIH étaient efficaces directement sur la SEP. L'étudiante étant séronégative au VIH, son espoir réside dans cette seconde hypothèse (61).

Elle décide d'entamer une thérapie par Combivir (zidovudine 300mg/lamivudine 150mg) avec l'accord de son médecin. Après deux jours de traitement, sa fatigue avait déjà fortement diminué. Après deux mois, elle observait une diminution de l'engourdissement et des douleurs ressentis dans les membres supérieurs et inférieurs. Après 9 mois de traitement, sa paresthésie et sa fatigue étaient totalement résolues et elle a pu aller courir pour la première fois depuis des années. Après 11 mois, son examen neurologique était normal (**Figure 20**) (61).

Malgré les résultats positifs obtenus, il s'agit ici d'un cas isolé ne permettant pas d'apporter de réelles conclusions. En effet, plusieurs biais peuvent être présents dans une telle étude, notamment un biais de sélection, un biais d'évaluation ou un biais de confusion. Cette étude de cas interroge tout de même sur la possibilité de l'utilisation d'antiviraux dans le traitement de la SEP.

b) Petites molécules antivirales ciblant les *herpesvirus*

La suspicion de l'intervention de virus, dont fait partie EBV, dans le développement de la SEP, a conduit à envisager l'utilisation de molécules antivirales dans le traitement de la SEP (30). Un des traitements les plus efficaces dans le traitement de la SEP, l'INF- β , est déjà un antiviral puissant et connu pour inhiber la prolifération des LT spécifiques d'EBNA1 et le nombre de LB mémoires infectées. Le mécanisme supposé jusque-là était uniquement un effet anti-inflammatoire, mais un effet antiviral additionnel des INF- β , mais également des autres TMM, ne peut être écarté (57).

Des essais cliniques et pré-cliniques, menés sur de petites molécules antivirales évaluées dans les pathologies associées à EBV, ont été réalisés. Ces molécules ont des résultats prometteurs en traitement prophylactique du syndrome lymphoprolifératif post-greffe (PTLD) provoqué par EBV. En effet, aucun patient, séronégatif à EBV et prenant une prophylaxie par aciclovir, valganciclovir ou encore ganciclovir n'a développé de PTLD après une transplantation cardiaque ou pulmonaire contre 4,2% des patients greffés du groupe ne prenant pas de prophylaxie antivirale. Néanmoins, les études cliniques menées sur des patients atteints de SEP sont peu nombreuses (13).

En 2017, seuls 3 essais cliniques randomisés de phase II et contrôlés par placebo, évaluant l'efficacité des antiviraux (aciclovir et valganciclovir) dans le traitement de la SEP, étaient publiés (62). Le valaciclovir, pro-drug de l'aciclovir (molécule antivirale), a été évaluée dans le traitement de la SEP

dans deux essais randomisés, en double aveugle, versus placebo. Les essais ont tous été menés il y a 20-30 ans, avant l'arrivée des TMM pour le traitement de la SEP. Ces études n'ont pas permis de remplir les critères d'évaluation principaux : la diminution du nombre de nouvelles lésions actives à l'IRM dans un cas et la progression de la maladie dans l'autre. Toutefois, une baisse de l'apparition de nouvelles lésions actives a pu être observée dans des cas de formes cliniques sévères, mais la tendance était non significative (30) (**Figure 21**).

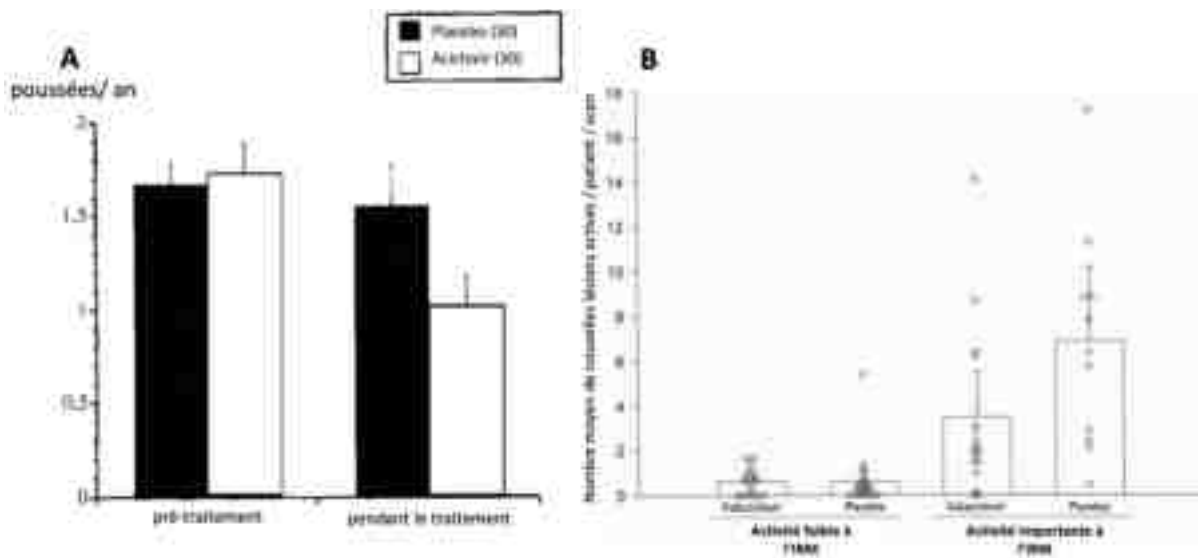


Figure 21 : Résultats des essais cliniques obtenus après administration d'aciclovir et de valaciclovir à des patients atteints de SEP. (A) Taux d'exacerbation annuelle au cours de la période de 2 ans avant l'entrée et pendant l'essai de 2 ans. Résultat d'une étude randomisée de 2 ans, monocentrique, en double aveugle versus placebo, consistant à administrer 800mg d'aciclovir 3 fois par jour à 60 patients atteints de SEP-RR. Les barres représentent l'écart-type à la moyenne. (B) Le nombre de lésions actives visibles à l'IRM chez les patients atteints de SEP-RR. Résultat d'une étude randomisée, bicentrique, en double aveugle versus placebo, consistant à administrer 1000mg de valaciclovir 3 fois par jour à 70 patients atteints de SEP-RR (62)

Plus récemment, une étude de phase IIa, débutée à Londres en mars 2022, vise à étudier l'effet du famciclovir sur l'infection par EBV chez les patients atteints de SEP-RR. Les 30 patients inclus, continuent de prendre leur traitement habituel, en plus du famciclovir. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'excrétion orale d'EBV, les marqueurs sérologiques de l'infection à EBV (IgG anti-EBNA1 et anti-VCA) et d'observer les effets sur la réplication du virus dans le sang. Aucun résultat n'a été publié pour le moment (ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT05283551).

Malgré l'activité anti-EBV de l'aciclovir et du valaciclovir *in vitro*, un manque d'efficacité est observé en clinique pour le traitement de la SEP. Toutefois, ces études ont été menées sur un seul antiviral et l'effet d'une combinaison de molécules antivirales, comme cela est le cas pour le traitement de l'infection au VIH, n'a pas été évalué. Des études évaluant l'efficacité de la combinaison de

molécules antivirales dans le traitement de la SEP pourraient alors être menées afin de compléter les études précédentes (57).

Toutefois, l'utilisation d'antiviraux expose à l'émergence de résistances et la sélection de clones résistants (57). De plus, l'évolution de la SEP est propre à chaque patient et difficile à prédire. Il se pourrait alors qu'un nombre limité de patients, présentant des marqueurs viraux témoignant d'une réactivation virale, puisse bénéficier d'un traitement antiviral. Enfin, la SEP se développant plusieurs années après l'infection, il se pourrait même que de tels traitements ne montrent pas d'efficacité (30).

c) Pistes thérapeutiques

i. Cibles cellulaires

Une alternative à l'utilisation d'antiviraux serait de cibler les protéines cellulaires de l'hôte plutôt que les protéines virales, tout en veillant à limiter les effets secondaires liés à la cytotoxicité qui peuvent alors être exacerbés (13).

Les topoisomérases I et II, essentielles pour la réplication lytique des *gammaherpesvirus* à ADN, sont une cible potentielle. La cytotoxicité des inhibiteurs de topoisomérases est connue, notamment pour l'étoposide et la doxorubicine, inhibiteurs de la topoisomérase II, ce qui complique leur utilisation en clinique. Toutefois, la rutamarine, inhibiteur de la topoisomérase II, a montré une inhibition de la réplication de l'ADN viral, associé à une baisse de la production de virus avec peu d'effets indésirables sur la prolifération cellulaire *in vitro* (13,63).

Une autre molécule intéressante est le Verdinexor, inhibiteur de l'exportine 1 (XPO1), intervenant dans l'export nucléaire, qui inhibe la réplication d'EBV dans les cellules Akata. L'ARNm viral ne peut plus être exporté du noyau vers le cytoplasme et ne peut alors plus être traduit, ce qui inhibe la réplication virale (13).

ii. Thérapies par LT

L'hypothèse énoncée plus haut, concernant le mécanisme par lequel EBV intervient dans la physiopathologie de la SEP, suggère que l'accumulation des LB infectés est liée à un contrôle insuffisant de l'infection par les LT CD8+. Il y a donc un rationnel à l'utilisation d'une thérapie par LT CD8+ pour le traitement de la SEP (64).

Lors d'une étude de phase I, 5 patients atteints de SEP-SP et 5 patients atteints de SEP-PP ont été traités par 4 doses croissantes de LT CD8+ autologues, spécifiques de EBNA1, LMP1 et LMP2A, amplifiés *in vitro*. Une amélioration clinique et neurologique ainsi qu'une diminution de la fatigue et

une amélioration de la qualité de vie ont été observées sur 6 patients traités. Aucun effet indésirable grave n'a été relevé. De plus, chez les patients traités par injection de LT CD8+ avec une forte réactivité contre EBV (objectivée par la nature des cytokines libérées), l'amélioration était meilleure 27 semaines après la première perfusion par rapport aux patients traités par des LT CD8+ moins réactifs (64). Les résultats sont prometteurs et cette étude devra être poursuivie afin de déterminer l'efficacité et la sécurité d'une telle approche dans le traitement de la SEP.

Un autre essai de phase II est en cours afin d'évaluer la dose recommandée d'ATA188 (LT allogéniques de donneurs sains) en monothérapie ainsi son influence sur l'EDSS des patients atteints de SEP-PP, SEP-SP ou ayant un premier épisode évocateur d'une SEP (ClinicalTrials.gov, NCT03283826). Lors de la phase I, les données de 24 patients ont permis de montrer une amélioration de l'EDSS à 12 mois ainsi qu'une bonne tolérance du traitement. Toutefois, les données disponibles à 6 mois ne permettent pas de confirmer l'amélioration de l'EDSS dans l'étude de phase II. L'étude est poursuivie afin d'obtenir des données d'amélioration de l'EDSS à 12 mois qui sont attendues pour octobre 2023 (65).

iii. Édition du génome viral

Enfin, une autre approche permettant de cibler le virus en phase de latence ou en phase lytique, serait d'utiliser CRISPR/Cas9 (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR associated endonuclease 9) pour éditer les gènes viraux nécessaires à la survie du virus. *In vitro*, le traitement de cellules de carcinome gastrique par des ARNs guides spécifiques de miARN du virus, ont permis d'éditer les miARN et de diminuer leur expression. De même, l'utilisation du système CRISPR/Cas9 avec des ARNs guides ciblant EBNA1 et l'origine de répllication du virus (OriP) a permis la perte presque totale de la GFP (Green Fluorescent Protein) de cellules infectées par EBV-GFP (66).

Une autre équipe a utilisé des ARNs guides ciblant des gènes viraux responsables de la structure, de la transformation et de la latence virales. Des cellules prélevées chez des patients présentant une infection latente par EBV ont été traitées par ces ARNs guides et Cas9. Le génome viral d'EBV a été éliminé de 25% des cellules et 50% d'entre elles ont montré une diminution de la charge virale (66).

Ces études devront être poursuivies par des études précliniques afin de pouvoir confirmer l'activité du système CRISPR/Cas9 *in vivo*.

d) Pharmacognosie et micronutrition

Certaines molécules isolées de plantes médicinales telles que, l'andrographolide extraite de *Andrographis paniculata*, l'émodine extraite de *Polygonum cuspidatum* et la manassantine B extraite de

Saururus chinensis, inhibent la réplication lytique du virus *in vitro* et sont donc des pistes à explorer pour le traitement des pathologies associées à EBV (13).

Des vitamines telles que la vitamine C et la vitamine A1 ont montré une activité anti-EBV. Plusieurs molécules telles que le resveratrol (contenu dans les raisins, les cacahuètes, les myrtilles...), la lutéine (contenue dans le céleri, le brocoli, le thym, les carottes...) et l'epigallocatechine-3-gallate (contenue dans le thé vert) ont montré une activité anti-EBV en inhibant respectivement : l'activité transformante d'EBV, la multiplication des LB et la réactivation d'EBV pour les deux dernières molécules (3).

Malgré l'inefficacité des antiviraux contre EBV, plusieurs pistes restent à l'étude et des pistes potentielles restent à explorer pour le traitement de la SEP, et des autres pathologies associées au virus.

2) Vacciner contre la sclérose en plaque ?

La prévention de l'infection à EBV serait théoriquement le moyen le plus simple de prévention contre la SEP (2). Le premier pic d'infection se produisant dans la petite enfance, les mesures préventives concernent majoritairement les enfants en bas âge. Dans les pays développés, les adolescents sont majoritairement concernés, le pic de contamination ayant lieu plus tardivement. L'exposition au virus doit être évitée en se lavant régulièrement les mains et en évitant les échanges de salive : mesures difficiles à mettre en place pour les deux populations concernées (6). Une autre possibilité pour la prévention de l'infection doit donc être envisagée.

Concernant les transplantations d'organes et de cellules souches, le statut sérologique des donneurs peut être contrôlé. Toutefois, au vu de la prévalence mondiale, un receveur EBV- trouvera difficilement un donneur compatible EBV- (6).

a) Intérêt du vaccin

Un vaccin, approche déjà utilisée et efficace dans la prévention d'autres infections à *herpesvirus* tel que le VHB et le PVH, pourrait être une solution pour la prévention de l'infection à EBV (52). En 1973, Epstein et Achong proposaient déjà un rationnel pour l'élaboration d'un vaccin contre l'infection à EBV. Néanmoins, aucun vaccin n'est disponible à ce jour (2).

L'intérêt principal de ce vaccin serait de protéger la population contre la SEP, mais également des autres pathologies associées à EBV (2) et serait une approche moins coûteuse que leur prise en charge actuelle. Cela concerne même la MNI, forme la moins sévère de ces pathologies (52).

Ce vaccin serait intéressant pour les populations à risque, à savoir, les personnes receveur d'une transplantation d'organe (67) et les personnes en parenté avec un patient atteint de SEP séronégatives à EBV (2). La population générale, séronégative à EBV, pourrait être vaccinée par la suite. Toutefois, ce vaccin peinerait à être accepté au vu du délai entre l'infection et le développement possible d'une pathologie et du portage sain d'EBV chez 90% des personnes infectées.

Seul le développement d'un vaccin prophylactique, chargé de neutraliser le virus afin d'empêcher ou de limiter l'infection, sera détaillé par la suite. En effet, ce serait le modèle privilégié dans le cas de la prévention de la SEP. Les vaccins thérapeutiques, chargés de lutter contre une infection ou une pathologie déjà présente en produisant une immunité cellulaire, présentent plutôt un intérêt dans les cancers liés à la SEP (15).

b) Challenges au développement d'un vaccin anti-EBV

Plusieurs raisons expliquent qu'aucun vaccin contre EBV n'est disponible pour le moment. Premièrement, pour des raisons inhérentes aux *herpesvirus* humains, pour lesquels le développement d'un vaccin prophylactique est complexe. En effet, aucune immunité stérile n'a pu être obtenue chez l'homme contre un *herpesvirus* humain (57). Cela s'explique notamment par des modèles animaux limités, car les *herpesvirus* sont spécifiques d'une espèce. En effet, seuls deux singes (le tamarin à crête blanche et le ouistiti commun) sont capables d'être infectés par EBV mais la réponse obtenue n'est pas identique à celle obtenue chez l'homme (**Cf. II.3.b Modèles animaux**). Les souris SCID humanisées par injection de cellules CD34+ ou de lymphocytes humains, restent le meilleur modèle actuellement, conduisant au développement d'une réponse immunitaire innée et adaptative (1).

La vaccination contre le virus responsable de la varicelle et du zona (VZV) permet toutefois d'obtenir une réponse immunitaire similaire à l'infection par une souche sauvage de VZV (2). Cependant, ce vaccin contient un virus atténué, ce qui n'est pas acceptable dans le cas d'EBV, au vu de son oncogénicité (67).

Deuxièmement pour des raisons propres à EBV :

- Le virus possède différents programmes de latence (0, I, II et III) et un programme lytique, qui possèdent chacun leur propre expression antigénique (67). Le candidat vaccin devra donc posséder la bonne combinaison d'antigènes afin de contenir efficacement le virus.
- Les anticorps spécifiques d'EBV augmentent l'infection des cellules épithéliales (67).
- Le mécanisme d'infection des NK et des LT, pouvant également être infectées par EBV, n'est pas connu et un vaccin protégeant l'intégralité des cellules de l'organisme ne peut pas être conçu rationnellement (67).

- L'importance de l'immunité mucoale et l'impossibilité d'obtenir un équivalent dans un modèle animal rend l'évaluation des essais pré-cliniques complexe (67).
- L'absence d'expression de protéines virales lors de la phase de latence 0, ne permet pas de cibler toutes les cellules de l'organisme (67).

Enfin, si un candidat vaccin passe les essais pré-cliniques, une indication contre la SEP semble difficilement envisageable. Le temps de latence important entre l'infection et le développement de la SEP rend la réalisation d'essais cliniques complexe (2).

Au-delà des limites biologiques imposées par le virus, un vaccin contre une pathologie comme la MNI, considérée bénigne, et la crainte d'un vaccin non viable commercialement sont des freins supplémentaires au développement de ce vaccin (2). Cependant, il est important de souligner que, malgré une guérison en quelques semaines chez la majorité des personnes, la MNI peut occasionner une fatigue importante persistant pendant 2 à 6 mois chez certaines personnes et entraîner des coûts importants. De plus, la réduction du nombre de MNI réduirait indirectement le nombre de cas de SEP (**IV.1.e La mononucléose infectieuse, facteur de risque de développement d'une SEP**) (67).

c) Protéines cibles

Au cours des 20 dernières années, les recherches se sont concentrées sur la glycoprotéine gp350 comme cible virale d'un éventuel vaccin (67). Cette dernière est protéine la plus abondante à la surface d'EBV et est responsable de la production de la moitié des anticorps neutralisants (52). Toutefois, les candidats vaccins ont montré une diminution de l'incidence de la MNI sans pour autant réduire le taux d'infection à EBV (67).

Pour éviter l'infection, se produisant par l'intermédiaire des cellules épithéliales et des LB, principales cibles du virus, les protéines virales intervenant dans les phases précoces de l'infection doivent être ciblées (67), à savoir :

- Pour les LB : gp350, gH, gL, gB et gp42.
- Pour les cellules épithéliales : BMRF2, gH, gL et gB (52).

La phase lytique correspondant à une forte expression antigénique, elle pourrait également être ciblée afin de pousser le virus à entrer en latence (67). Parmi les protéines immunogènes de la phase lytique se trouvent : Zta, Rta, BMLF1, BMRF1, BORF1, BcLF1 et BXLf1). Les protéines EBNA-2 et EBNA-LP sont des protéines de la phase de latence, mais sont également des immunogènes pouvant être ciblées (2).

Plusieurs cibles potentielles sont alors identifiées. La meilleure solution étant, pour mimer la réponse immunitaire contre EBV, de cibler plusieurs antigènes afin d'obtenir une meilleure efficacité (2).

d) Différents types de vaccins en clinique

i. *Vaccins ciblant la glycoprotéine gp220-340*

Un essai de phase I a été mené en Chine en 1995 sur un vaccin anti-gp220-340 administré par scarification à 9 enfants EBV-. Le vaccin a conduit à la production d'anticorps anti-gp220-340 chez 8 des 9 enfants vaccinés. Le suivi à 16 mois a révélé que 3 enfants vaccinés sur 9 ont été infectés par EBV tandis que les 10 enfants contrôles, n'ayant pas reçu le vaccin, ont été infectés. Ces résultats sont encourageants, mettant en avant l'existence d'une potentielle immunité protectrice contre EBV suite à la vaccination. Toutefois, le vaccin contenait un virus vivant, ce qui peut expliquer que les études sur ce vaccin n'ont pas été poursuivies (2).

ii. *Vaccin ciblant la glycoprotéine gp350*

Le vaccin sous-unité recombinant contenant la gp350, produit en cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) en 1999 par Jackmann *et al.*, a donné suite à 4 essais cliniques. Ce dernier a montré des résultats encourageants chez le lapin avec la production d'anticorps neutralisants. Ces essais de phase I et II ont montré que la gp350 recombinante induisait la production d'anticorps neutralisants chez l'homme pour 70 % des sujets, et réduisait le taux de MNI de 78 % chez les sujets vaccinés, mais ne prévenait pas de l'infection à l'EBV (52).

Cette efficacité partielle met en évidence l'incapacité des anticorps anti-gp350 à protéger l'organisme de l'infection, suggérant que cette protéine n'est pas essentielle pour l'infection des LB et des cellules épithéliales (52).

iii. *Vaccin à épitope LT CD8+*

Le but de cette approche est de générer des LT CD8+ dirigés contre des épitopes des protéines EBNA virales afin de contrôler la multiplication des LB infectés. Un essai de phase I utilisant un vaccin contenant un épitope peptidique EBNA-3A restreints par HLA-B8, a été administré à des individus EBV-. Une réponse immunitaire cellulaire LT CD8+ spécifique du peptide a été observée chez la plupart des individus vaccinés. Parmi les personnes infectées à EBV par la suite, les individus vaccinés n'ont pas développé de MNI, contrairement au groupe contrôle où 50% des patients ont développé une MNI. Un tel vaccin semble protéger de la forme symptomatique (2).

Toutefois, il permet uniquement de cibler certains types HLA. Cela rend son usage complexe et peut être limité à des cas précis comme les PTLD liés à EBV (2).

iv. Vaccin à ARNm

Moderna a lancé un essai de phase I, en décembre 2021, sur un vaccin à ARN codant pour la gp350, gB, gH/gL et gp42, après des résultats prometteurs chez la souris montrant une production d'anticorps neutralisants (ClinicalTrials.gov, NCT05164094). Toutefois, les vaccins à ARNm pourraient nécessiter des injections répétées. En effet, leur capacité à induire une réponse mémoire à long terme chez l'homme n'est pas encore connue, tout comme les effets indésirables à long terme et après une injection unique ou répétée (52).

e) Essais sur l'animal

i. Vaccins sous unité

La gp350 peut être délivrée sous forme multimérique ou être associée à d'autres antigènes afin d'améliorer la réponse immunitaire induite. En effet, la forme tétramérique de la gp350, contenant les 470 premiers acides aminés, conduit à une plus forte production d'anticorps neutralisant chez la souris BALB/c par rapport à la gp350 monomérique (2). Des nanoparticules contenant la gp350 en plusieurs copies (20 à 60) ont augmenté la production d'anticorps neutralisants chez le macaque de Buffon et chez la souris BALB/c par rapport à la gp350 soluble. Les anticorps produits par la souris sont biologiquement actifs, car ils sont capables de les protéger d'une provocation par le virus de la vaccine exprimant la gp350 (2).

Concernant les autres protéines virales à l'étude, les protéines gB et gH/gL sont plus immunogènes (gH/gL sous forme trimérique et gB sous forme monomérique) que la gp350 chez les lapins blancs mâles de Nouvelle-Zélande. Ces dernières jouent un rôle important dans la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire lors de l'infection. Elles représentent alors une cible idéale pour un candidat vaccin (2). De plus, l'utilisation de gB et gH/gL simultanément permet d'obtenir un effet synergique entre les anticorps neutralisants produits contre les deux protéines. Des nanoparticules contenant les protéines gH/gL, mais aussi d'autres nanoparticules contenant les protéines gH/gL/gp42, injectées chez la souris et le primate non humain, ont empêché l'infection des LB et des cellules épithéliales par EBV grâce à une production d'anticorps neutralisants. L'association de ces protéines et de la gB permet d'augmenter la réponse des LT, d'augmenter la destruction des LB et des cellules épithéliales infectées et d'arrêter la transformation des LB (52). Plusieurs associations d'antigènes sont alors possibles avec des résultats prometteurs chez l'animal.

ii. *Virus like particules (VLP)*

Les Virus Like Particules (VLP), ou particules pseudo-virales, ont premièrement été développées pour le VHB et le PVH (52). Les premières VLP développées, mimant EBV, étaient des VLP délétés en oncogènes potentiels, et provoquaient des réponses immunitaires humorales et cellulaires spécifiques chez la souris. Cependant, la possible restructuration de l'ADN du virus *in vivo* reste une crainte mettant en question la sécurité de l'administration d'un tel vaccin et a conduit au développement d'une autre approche (52).

Une VLP du virus de la maladie de Newcastle (NVD) contenant la gp350/220 fusionnée à la protéine de fusion du virus a entraîné la production d'anticorps neutralisants chez la souris BALB/c qui n'était pas significativement plus élevée que pour la gp350/gp220 soluble. La même plateforme a été utilisée pour produire des VLP gH/gL-EBNA1 et gB/LMP2, induisant la production d'anticorps neutralisants chez la souris. Cette production était toutefois moins importante que lors de l'injection du virus inactivé par les rayons ultra-violet (UV) (52).

VI. Conclusion

La SEP est responsable de handicaps importants entraînant une baisse de la qualité de vie des patients ainsi qu'une diminution leur espérance de vie. Les traitements disponibles actuellement permettent de retarder l'évolution de la maladie, mais ne permettent pas de guérir le patient. Il est donc impératif de trouver des traitements alternatifs plus efficaces.

Au cours des dernières années, les études portant sur le lien entre EBV et certaines maladies auto-immunes se sont multipliées, notamment celles portant sur la SEP. Elles ont permis d'identifier l'infection à EBV comme étant un facteur favorisant le développement d'une SEP. Une nouvelle approche pour le traitement de cette pathologie est alors envisageable : traiter le virus pour traiter la maladie.

En premier lieu, la mise sur le marché d'un vaccin anti-EBV pourrait prévenir l'infection et limiter le développement de SEP ou d'autres pathologies associées au virus. Toutefois, aucun vaccin n'a, pour le moment, permis d'établir une immunité stérile contre EBV ou contre aucun autre *herpesvirus*. Considérant que cela soit tout de même possible, son impact sur l'incidence de la SEP reste difficile à établir. Certaines équipes ont identifié l'infection à EBV comme étant un facteur obligatoire au développement de la SEP. Toutefois, certains patients atteints de SEP restent séronégatifs à EBV, supposant l'existence de cofacteurs favorisant le développement d'une SEP, qui restent encore inconnus, et qui pourraient alors compromettre l'efficacité du vaccin.

Le candidat vaccin pourra difficilement avoir une indication contre la SEP. En effet, le délai entre l'infection et le développement de la maladie est de 10 ans en moyenne, ce qui engendrerait une durée excessivement longue des essais cliniques et des coûts importants. Le vaccin pourrait en revanche être indiqué contre la MNI, forme symptomatique de l'infection à EBV, qui a une durée d'incubation comprise entre 2 et 7 semaines, ce qui permettrait la réalisation d'essais cliniques. La MNI augmente le risque de développer une SEP. Par conséquent, un vaccin réduisant les cas de MNI pourrait également avoir un impact positif indirect sur l'incidence de la SEP.

La vaccination concernerait majoritairement les jeunes de 11-12 ans, séronégatifs à EBV, et pourrait alors être réalisée en même temps que la vaccination contre le PVH. En effet, même si le premier pic de contamination à EBV se produit dans la petite enfance, la vaccination du jeune enfant n'est pas souhaitable. Elle nécessite plusieurs injections, qui ne conduisent pas toujours à la production d'anticorps neutralisants. De plus, l'infection chez le jeune enfant est le plus souvent bénigne. Il serait préférable de vacciner les adolescents. En effet, 46% des étudiants américains sont primo-infectés par EBV au cours de leurs 3 ans de collège et 77% d'entre eux développent une MNI, conduisant elle-même à une augmentation du risque de développer une SEP. De plus, 10% d'entre eux développent d'emblée une forme grave de MNI (15).

Au-delà de la SEP, EBV est responsable de nombreuses pathologies et un vaccin capable de prévenir toutes ces pathologies serait souhaitable. Cependant, cela est difficilement envisageable, au vu de l'hétérogénéité de ces pathologies. Le choix du vaccin pourrait alors dépendre de la localisation géographique. Ainsi, les Africains seraient vaccinés dans le but de prévenir le lymphome de Burkitt, fréquent en Afrique, et les Européens plutôt vaccinés pour prévenir le développement de pathologies auto-immunes, plus fréquentes dans l'hémisphère Nord (15).

Malgré les obstacles qui s'opposent au développement du vaccin anti-EBV, Moderna a développé un vaccin à ARNm qui constitue un espoir majeur pour la santé publique.

Une alternative pour traiter les patients déjà infectés et développant des pathologies associées à l'infection serait également intéressante. Malgré l'inefficacité des molécules antivirales sur EBV *in vivo*, d'autres possibilités sont à l'étude et restent envisageables. Les thérapies par LT CD8+ autologues spécifiques du virus ont permis une amélioration de la qualité de vie des patients lors d'un essai de phase I et constituent donc un espoir dans le traitement de la maladie. Afin de majorer l'efficacité de ces thérapies, il serait intéressant de comprendre pourquoi les LT CD8+ ne sont pas en mesure de contenir l'infection à EBV, en particulier chez les patients atteints de SEP, et d'identifier les facteurs qui en sont responsables. D'autre part, l'édition des gènes viraux essentiels à la survie du virus par le système CRISPR/Cas9 a fait ses preuves *in vitro* contre EBV, mais également chez la souris contre d'autres *herpesvirus* (VHB et VIH-1). Cette approche est particulièrement intéressante, car elle permet de cibler

les *herpesvirus* lors de leur phase de latence. Cela pourrait alors conduire à l'élimination du virus de l'organisme, ce qui n'est pas encore possible pour un *herpesvirus*.

Le nombre important de pathologies associées à EBV et leur gravité doit être un moteur au développement de nouveaux vaccins et de nouveaux traitements. La rupture de l'équilibre fragile, qui régit la relation entre l'hôte et EBV, ou tout autre *herpesvirus*, peut conduire à des complications sur le long terme (68). Plus récemment, des études suggérant une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer après une infection à HSV-1 ont vu le jour (69). Cette prise de conscience doit se traduire par une accélération de la recherche afin de permettre le développement de vaccins et de traitements contre EBV, mais également contre les autres *herpesvirus* pour lesquels les thérapies disponibles actuellement restent insuffisantes.

Annexe I : Échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)(70)

L'importance du handicap est évaluée sur une échelle de 0 (normal) à 6 (handicap maximal) pour chaque système fonctionnel (SF). Ces derniers sont au nombre de 8 : marche, pyramide supérieure, pyramide inférieure, sensibilité, vision, langage, sphincters, fatigue. L'échelle EDSS ne prend pas en compte les SF mentaux et évalue uniquement les SF physiques.

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (SF à 0 ou SF 1 mental acceptable).
1,0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1,5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1 à l'exclusion du SF mental).
2,0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2,5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3,0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2, les autres 0 ou 1) mais malade totalement ambulatoire.
3,5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ; ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4,0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500m environ, sans aide ni repos.
4,5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ, sans aide ni repos.
5,0	Capable de marcher environ 200m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale (en général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4,0).

5,5	Capable de marcher environ 100m sans aide ni repos ; handicap suffisamment important pour empêcher l'activité d'une journée normale (en général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faible dépassant ceux du grade 4,0).
6,0	Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sans repos intermédiaire (en général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6,5	Aide permanente bilatérale (cane, cane anglaise, béquille) nécessaire pour marcher 20m sans s'arrêter (en général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7,0	Incapable de marcher plus de 5m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12h par jour (en général association de SF comprenant plus d'un SF 4+, très rarement SF 5, pyramidal uniquement)
7,5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique (en général association de SF comprenant plus d'un SF 4+)
8,0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras (en général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8,5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires (en général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9,0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger (en général SF4+ dans plusieurs systèmes).
9,5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer (en général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10,0	Décès lié à la SEP.

Annexe II : Critères Mc Donald 2017(71)

Présentation clinique	Lésions	Paramètres supplémentaires nécessaires pour poser le diagnostic de SEP
SEP avec évolution par poussées (SEP-RR)		
≥ 2 poussées prouvées cliniquement	≥ 2	Aucun
≥ 2 poussées prouvées cliniquement	1 ¹	Aucun
≥ 2 poussées prouvées cliniquement	1	Dissémination spatiale Soit une poussée cliniquement prouvée liée à une deuxième lésion cliniquement prouvée et séparée spatialement Ou une preuve de dissémination spatiale visible lors de l'IRM
1 poussée cliniquement prouvée	≥ 2	Dissémination temporelle Soit une poussée supplémentaire cliniquement prouvée Ou une preuve de dissémination temporelle visible lors de l'IRM Ou des bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien qui n'apparaissent pas dans le sérum
1 poussée cliniquement prouvée	1	Dissémination spatiale et temporelle
SEP primaire progressive (SEP-PP)		
≥ 1 an de progression clinique du handicap sans poussée	NA	Au moins deux des trois points suivants s'appliquent : - Au moins une lésion en T2 : périventriculaire, corticale/juxtacorticale ou infratentorielle - Au moins deux lésions en T2 visibles lors de l'IRM du rachis - Détection de bandes oligoclonales d'IgG dans le liquide céphalorachidien

¹ ainsi que des indices d'une poussée antérieure sur la base d'une lésion clairement localisable

Annexe III : Traitements actuels indiqués dans la SEP (73,74)

Molécule	Posologie	Voie d'administration	Indication	Mécanisme d'action	Tolérance
Interférons β -1a (AVONEX [®] , PLEGRIDY [®] , REBIF [®])	AVONEX [®] : 30 μ g/ semaine PLEGRIDY [®] : 125 μ g/ 2 semaines REBIF [®] : 22 à 44 μ g 3 fois par semaine	Intramusculaire (AVONEX [®] , PLEGRIDY [®]) Sous cutané (PLEGRIDY [®] , REBIF [®])	RRMS	Modulation de l'activité des lymphocytes B et T et de la sécrétion de cytokines	Risque de syndrome pseudo-grippal, symptômes neurologiques post-injection transitoires. → Effets secondaires marqués en début de traitement
Interférons β -1b (BETAFERON [®] , EXTAVIA [®])	250 μ g tous les 2 jours	Sous cutané	SPMS, RRMS	Modulation de l'activité des lymphocytes B et T et de la sécrétion de cytokines	Syndrome pseudo grippal, réactions au site d'injection, microangiopathie thrombotique, anémie hémolytique... → Effets secondaires marqués en début de traitement
Acétate de glatiramère (COPAXONE [®])	20mg par jour en une injection	Sous cutané	RRMS	Modulation des lymphocytes T régulateurs	Réactions au site d'injection, lipodystrophie, réactions immédiates post-injection rares (vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée...)
Teriflunomide (AUBAGIO [®])	14mg une fois par jour	Voie orale	RRMS	Inhibiteur réversible de la dihydroorotate déshydrogénase et empêche donc la prolifération des cellules immunitaires.	Céphalées, diarrhée, élévation ALT, nausées, alopécie...
Diméthylfumarate (TECFIDERA [®])	120mg 2 fois par jour pendant 7 jours puis 240mg 2 fois par jour	Voie orale	RRMS	Agit sur la voie du facteur de transcription NRF2 : action anti inflammatoire et cytoprotectrice	Bouffées congestives, effets gastro-intestinaux. → Effets secondaires marqués en début de traitement

Fingolimod (GILENYA®)	0,5mg une fois par jour	Voie orale	RRMS	Modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate → inhibition de la sortie des lymphocytes des ganglions → inhibition de leur migration dans le SNC	Céphalées, augmentation ALT/AST, diarrhée, toux, grippe, sinusite et maux de dos.
Natalizumab (TYSGARD®)	300mg par mois	Voie intraveineuse	RRMS traitement de deuxième ligne	Anticorps monoclonal qui lie la sous unité α4 de l'intégrine α4β1 exprimée par les cellules immunitaires et inhibe donc leur migration vers le SNC.	Céphalées, rhinopharyngite, fatigue, infection des voies urinaires, nausées, arthralgies, sensations vertigineuses.
Alemtizumab (LEMTRADA®)	12mg par jour pendant 5 jours la première année puis 12mg par jour pendant 3 jours la deuxième année (si nécessaire)	Voie intraveineuse	RRMS	Anticorps monoclonal humanisé se liant à la protéine de surface CD52 exprimée par les lymphocytes B et T majoritairement.	Manifestations auto-immunes (atteinte de la thyroïde, thrombocytopénie, maladie anti-membrane basale glomérulaire), réactions liées à l'injection, lymphopénies.
Mitoxantrone (NOVATRONE®)	12mg/m ² toutes les 3 semaines pendant 10 cycles avec un maximum de 140mg/m ² cumulés	Voie intraveineuse	RRMS et PPMS (hors AMM)	Agent intercalant des brins de l'ADN	Myélosuppression, cardiotoxicité, leucémie myéloïde aigue. → Toxicité importante, à utiliser en dernier recours

Cladribine (MAVENCLAD®)	Dose cumulative de 3,5mg/kg sur 2 ans divisé en 2 cures de 1,75mg/kg sur 2 mois	Voie orale	RRMS formes très sévères	Analogue nucléosidique de la desoxyadénosine	Lymphopénie, zona. → Toxicité importante, à utiliser en dernier recours
----------------------------	--	------------	-----------------------------------	---	---

Annexe IV : Traitements anti-CD20 ciblant les LB, utilisé dans le traitement de la SEP (26,74)

Molécule	Posologie dans le traitement de la SEP	Voie d'administration	Indications	Mécanisme d'action	Observations cliniques
Rituximab	1000mg à J0 puis 1000mg à J15 puis 1000mg tous les 6 mois	Etudié en intrathécale et voie intraveineuse	Lymphomes non Hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique, polyarthrite rhumatoïde et granulomatose avec polyangéite Non indiqué dans la sclérose en plaque	Anticorps monoclonal chimérique ciblant la protéine de surface CD20 exprimée par les lymphocytes B Agit par CDC (cytotoxicité dépendante du complément) et ADCC (cytotoxicité dépendante des anticorps)	Réduction du nombre de recutes et atténue la progression des handicaps dans la PPMS. Déplétion quasi-totale des LB dans la RRMS affecte également les LB _{pre} ce qui a un impact négatif sur l'évolution de la maladie Infection à long terme
Ocrelizumab (OCREVUS®)	300mg à J0 puis 300mg à J15 puis 600mg tous les 6 mois	Sous cutané	RRMS et PPMS	Anticorps monoclonal humanisé ciblant la protéine de surface CD20 exprimée par les lymphocytes B Agit par CDC (cytotoxicité dépendante du complément) et ADCC (cytotoxicité dépendante des anticorps)	Déplétion importante des LB 2 semaines après la première injection
Ofatumumab (KESIMPTA®)	20mg pendant 3 semaines puis 20mg par mois	Sous cutané	RRMS, CIS et SPMS	Anticorps monoclonal humain ciblant la protéine de surface CD20 exprimée par les lymphocytes B Agit par CDC (cytotoxicité dépendante du complément) et ADCC (cytotoxicité dépendante des anticorps) même avec une expression faible du CD20	Infections des voies respiratoires supérieures, réactions systémiques liées à l'injection, réactions au site d'injection, infections des voies urinaires

BIBLIOGRAPHIE

1. Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. **Traité de virologie médicale**. 2ème. Société Française de Microbiologie; 2019. 793 p.
2. Balfour HH, Schmeling DO, Grimm-Geris JM. **The promise of a prophylactic Epstein–Barr virus vaccine**. *Pediatr Res*. janv 2020;87(2):345-52.
3. Kerr JR. **Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors**. *J Clin Pathol*. 1 oct 2019;72(10):651-8.
4. Humans IWG on the E of CR to. **EPSTEIN-BARR VIRUS** [Internet]. Biological Agents. International Agency for Research on Cancer; 2012 [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304353/>
5. Houen G, Trier NH. **Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases**. *Front Immunol*. 7 janv 2021;11:587380.
6. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. **Primary Epstein-Barr virus infection**. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. mai 2018;102:84-92.
7. Young LS, Arrand JR, Murray PG. **EBV gene expression and regulation**. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., éditeurs. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* [Internet]. Cambridge University Press; 2007 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47431/>
8. Ministère des Affaires sociales et de l'intégration. **BEH : Incidence de la mononucléose infectieuse diagnostiquée en médecine générale en France** [Internet]. 1992. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/1992/13/beh_13_1992.pdf
9. Ameli. **Diagnostic et traitement d'une mononucléose infectieuse** [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mononucleose-infectieuse/diagnostic-traitement-evolution>
10. MSD Manuals. **Mononucléose infectieuse - Maladies infectieuses** [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/virus-herp%C3%A9tiques-herpes-virus/mononucl%C3%A9ose-infectieuse>
11. Chen J, Longnecker R. **Epithelial cell infection by Epstein–Barr virus**. *FEMS Microbiol Rev*. 4 oct 2019;43(6):674-83.
12. Hutt-Fletcher LM. **Epstein-Barr Virus Entry**. *J Virol*. août 2007;81(15):7825-32.
13. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. **Novel Therapeutics for Epstein–Barr Virus**. *Molecules*. 12 mars 2019;24(5):997.
14. Trivedi P, Slack FJ, Anastasiadou E. **Epstein-Barr virus: From kisses to cancer, an ingenious immune evader**. *Oncotarget*. 23 nov 2018;9(92):36411-2.
15. Gruffat Henri. **Un vaccin contre le virus d'Epstein-Barr : une réalité pour demain, mais pour qui ?** HAL open science. 7 févr 2019;
16. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. **Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016**. *Lancet Neurol*. mars 2019;18(3):269-85.
17. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. **Multiple sclerosis: clinical aspects**. *Curr Opin Neurol*. déc 2018;31(6):752-9.

18. Yamout BI, Alroughani R. **Multiple Sclerosis**. *Semin Neurol*. avr 2018;38(2):212-25.
19. Howard J, Trevick S, Younger DS. **Epidemiology of Multiple Sclerosis**. *Neurol Clin*. 1 nov 2016;34(4):919-39.
20. Veroni C, Aloisi F. **The CD8 T Cell-Epstein-Barr Virus-B Cell Triologue: A Central Issue in Multiple Sclerosis Pathogenesis**. *Front Immunol*. 7 juill 2021;12:665718.
21. **La sclérose en plaques** [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclerose-en-plaques>
22. **Number of people with MS | Atlas of MS** [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
23. **Multiple sclerosis under the spotlight**. *Lancet Neurol*. juill 2021;20(7):497.
24. Soldan SS, Lieberman PM. **Epstein-Barr virus and multiple sclerosis**. *Nat Rev Microbiol*. janv 2023;21(1):51-64.
25. EDMUS. **Échelle EDSS** [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: https://www.edmus.org/fr/proj/ms_edss.html
26. Cencioni MT, Mattoscio M, Magliozzi R, Bar-Or A, Muraro PA. **B cells in multiple sclerosis — from targeted depletion to immune reconstitution therapies**. *Nat Rev Neurol*. juill 2021;17(7):399-414.
27. Ferreira-Atuesta C, Reyes S, Giovanonni G, Gnanapavan S. **The Evolution of Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis**. *Front Neurosci*. 6 avr 2021;15:642384.
28. Svejgaard A. **The immunogenetics of multiple sclerosis**. *Immunogenetics*. 7 mai 2008;60(6):275.
29. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. **Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis**. *Front Immunol*. 2020;11:587078.
30. Virtanen JO, Jacobson S. **Viruses and Multiple Sclerosis**. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. août 2012;11(5):528-44.
31. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. **Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis**. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(7):19.
32. EMA. **Medicines** [Internet]. European Medicines Agency. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Multiple%20Sclerosis
33. Ontaneda D. **Progressive Multiple Sclerosis**. *Contin Minneap Minn*. juin 2019;25(3):736-52.
34. **MAYZENT (siponimod)** [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3196679/fr/mayzent-siponimod
35. D. W. Paty, D.K.B. Li, the UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. **Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. *Neurology*. avr 1993;43(4):655-61.
36. Immunic AG. **Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of IMU-838 in Patients With Progressive Multiple Sclerosis** [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 avr [cité 23 juin 2022]. Report No.: NCT05054140. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05054140>
37. **Clinically Isolated Syndrome (CIS)** [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-\(CIS\)](https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-(CIS))

38. **UNISEP : L'UNION associative pour lutter contre la Sclérose En Plaques** [Internet]. UNISEP. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.unisep.org>
39. **Engagés contre la Sclérose en plaques | Ligue française contre la sclérose en plaques** [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ligue-sclerose.fr/>
40. **La sclérose en plaques - AFSEP** [Internet]. Association Française des Sclérosés en Plaques. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://afsep.fr/>
41. **Info SEP – Mieux vivre avec la Sclérose en Plaques** [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <http://sep.apf-francehandicap.org/>
42. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. **Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis.** *JAMA*. 21 avr 2004;291(15):1875-9.
43. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. **Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis.** *Science*. 21 janv 2022;375(6578):296-301.
44. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. **Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis.** *JAMA*. 25 mai 2005;293(20):2496-500.
45. Pender MP, Csurhes PA, Burrows JM, Burrows SR. **Defective T-cell control of Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis.** *Clin Transl Immunol*. 20 janv 2017;6(1):e126.
46. Agostini S, Mancuso R, Guerini FR, D'Alfonso S, Agliardi C, Hernis A, et al. **HLA alleles modulate EBV viral load in multiple sclerosis.** *J Transl Med*. 27 mars 2018;16:80.
47. Veroni C, Serafini B, Rosicarelli B, Fagnani C, Aloisi F. **Transcriptional profile and Epstein-Barr virus infection status of laser-cut immune infiltrates from the brain of patients with progressive multiple sclerosis.** *J Neuroinflammation*. 16 janv 2018;15:18.
48. Magliozzi R, Serafini B, Rosicarelli B, Chiappetta G, Veroni C, Reynolds R, et al. **B-cell enrichment and Epstein-Barr virus infection in inflammatory cortical lesions in secondary progressive multiple sclerosis.** *J Neuropathol Exp Neurol*. janv 2013;72(1):29-41.
49. Sargsyan SA, Shearer AJ, Ritchie AM, Burgoon MP, Anderson S, Hemmer B, Stadelmann C, Gattenlöhner S, Owens GP, Gilden D, Bennett JL. **Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis.** *Neurology*. 6 avril 2010;74(14): 1127-1135.
50. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. **An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis.** *PLoS ONE*. 1 sept 2010;5(9):e12496.
51. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Haahr S, Sørensen PS, et al. **Multiple sclerosis after infectious mononucleosis.** *Arch Neurol*. janv 2007;64(1):72-5.
52. Cui X, Snapper CM. **Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases.** *Front Immunol*. 8 oct 2021;12:734471.
53. Lünemann JD, Jelčić I, Roberts S, Lutterotti A, Tackenberg B, Martin R, et al. **EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN- γ and IL-2.** *J Exp Med*. 4 août 2008;205(8):1763-73.
54. Jakimovski D, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Bergsland N, Ramasamay DP, Carl E, et al. **Higher EBV response is associated with more severe gray matter and lesion pathology in relapsing multiple sclerosis patients: a case-controlled magnetization transfer ratio study.** *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 13 févr 2019;1352458519828667.
55. Kanduc D, Shoenfeld Y. **From Anti-EBV Immune Responses to the EBV Disease via Cross-reactivity.** *Glob Med Genet*. août 2020;7(2):51-63.

56. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. **Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain.** *J Exp Med.* 26 nov 2007;204(12):2899-912.
57. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T, et al. **Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies.** *Trends Mol Med.* mars 2020;26(3):296-310.
58. Derfuss T, Kuhle J, Lindberg R, Kappos L. **Natalizumab therapy for multiple sclerosis.** *Semin Neurol.* févr 2013;33(1):26-36.
59. van Oosten BW, Lai M, Hodgkinson S, Barkhof F, Miller DH, Moseley IF, et al. **Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cM-T412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR-monitored phase II trial.** *Neurology.* août 1997;49(2):351-7.
60. Serafini B, Rosicarelli B, Veroni C, Mazzola GA, Aloisi F. **Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism.** *J Virol.* 26 nov 2019;93(24):e00980-19.
61. Drosu NC, Edelman ER, Housman DE. **Could antiretrovirals be treating EBV in MS? A case report.** *Mult Scler Relat Disord.* mai 2018;22:19-21.
62. Lycke J. **Trials of antivirals in the treatment of multiple sclerosis.** *Acta Neurol Scand.* 2017;136(S201):45-8.
63. Wu T, Wang Y, Yuan Y. **Antiviral activity of topoisomerase II catalytic inhibitors against Epstein-Barr virus.** *Antiviral Res.* 1 juill 2014;107:95-101.
64. Pender MP, Csurhes PA, Smith C, Douglas NL, Neller MA, Matthews KK, et al. **Epstein-Barr virus-specific T cell therapy for progressive multiple sclerosis.** *JCI Insight.* 3(22):e124714.
65. **ATA188 Shows No Significant Improvements in MS, Study to Continue** [Internet]. *CGTlive™.* [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.CGTlive.com/view/ata188-no-significant-improvements-ms-study-continue>
66. Chen YC, Sheng J, Trang P, Liu F. **Potential Application of the CRISPR/Cas9 System against Herpesvirus Infections.** *Viruses.* 29 mai 2018;10(6):291.
67. Van Zyl DG, Mautner J, Delecluse HJ. **Progress in EBV Vaccines.** *Front Oncol.* 2019;9:104.
68. Sehrawat S, Kumar D, Rouse BT. **Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases?** *Front Cell Infect Microbiol.* 25 mai 2018;8:177.
69. Mancuso R, Sicurella M, Agostini S, Marconi P, Clerici M. **Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: link and potential impact on treatment.** *Expert Rev Anti Infect Ther.* sept 2019;17(9):715-31.
70. Kurtzke JF. **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).** *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.
71. **Explication des critères de Mc Donald 2017** [Internet]. Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: https://www.multiplesklerose.ch/PDF/fr/diverse/Explications_des_criteres_de_McDonald_2017.pdf
73. ANSM. **Répertoire des médicaments** [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
74. EMA. **Medicines** [Internet]. European Medicines Agency. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Multiple%20Sclerosis

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SCHMUCK

Prénom : Charlotte

Nom d'usage (marital ou autre) : SCHMUCK

Né(e) le 30 janvier 1999

à Mulhouse

TITRE DE LA THÈSE :

Epstein-Barr Virus : lien avec la sclérose en plaque et pistes thérapeutiques

Date et lieu de la soutenance : 17 mars 2023, Faculté de Pharmacie de Strasbourg
N° d'ordre : 2352

RÉSUMÉ :

(10 lignes)

Au courant des dix dernières années, les preuves mettant en évidence le lien entre le virus d'Epstein-Barr et la sclérose en plaque se sont multipliées. Actuellement, aucun traitement curatif de la sclérose en plaque n'est disponible. Ce lien a alors conduit à envisager une nouvelle approche du traitement de la sclérose en plaque. Malheureusement, les antiviraux actifs sur EBV *in vitro* ne semblent pas être efficaces dans le traitement de la sclérose en plaque. L'espoir réside principalement dans les thérapies par LT CD8+, l'outil CRISPR/Cas9 et dans le vaccin anti-EBV qui pourraient alors constituer une avancée majeure dans le traitement de la sclérose en plaque.

MOTS-CLÉS :

(5 à 10)

Epstein-Barr Virus | Sclérose en plaque | Virologie | Immunologie | Vaccin
Traitements | | | |

Nom du Directeur de Thèse : BOUTANT Emmanuel