VIRUS ET PATHOLOGIES CHRONIQUES

E.K. ALIDJINOU, MD, PhD
Université de Lille, CHU de Lille

JRPI 2025

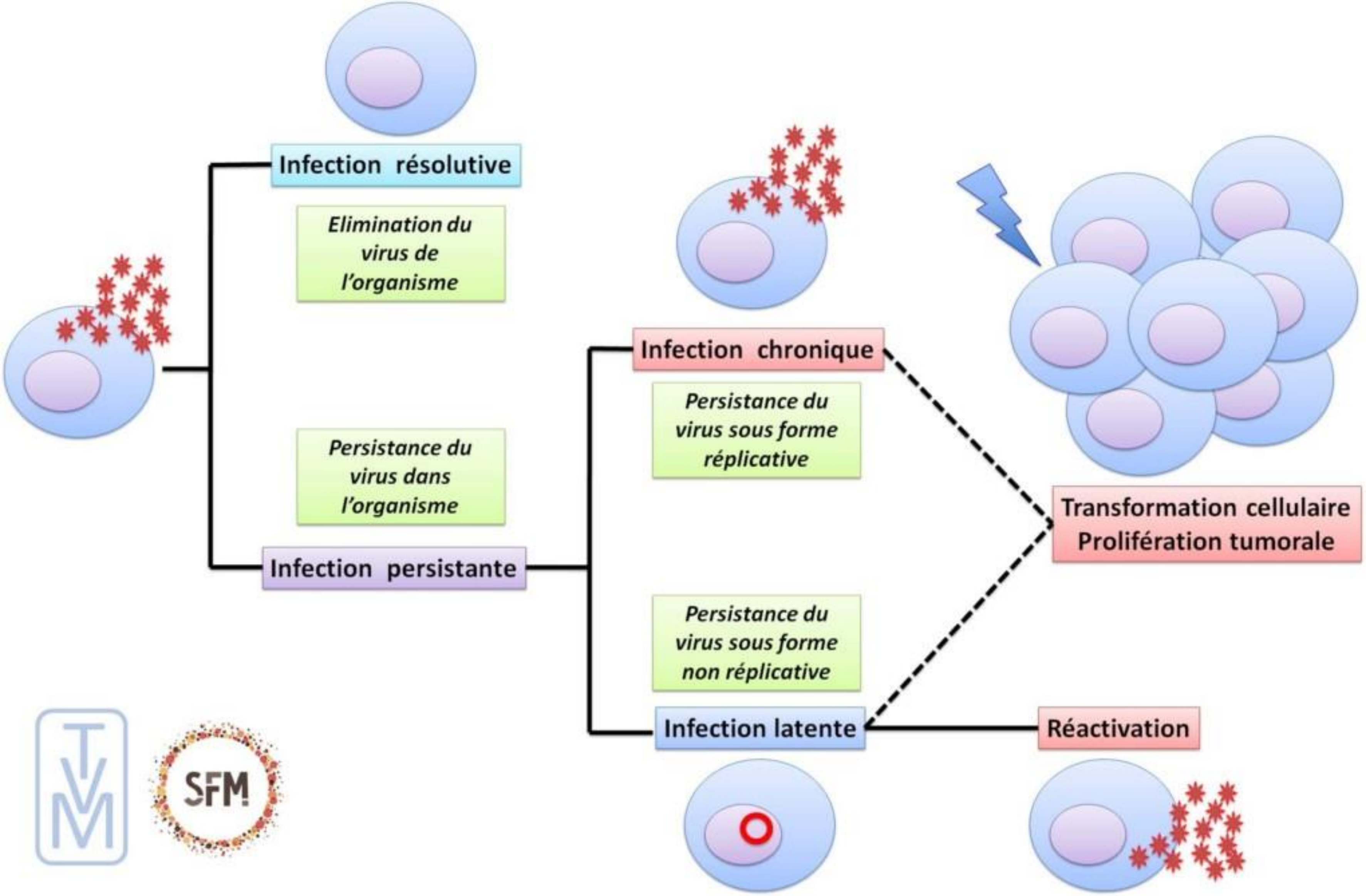
Lille, le 7 octobre 2025

Pas de conflits d'intérêt en rapport avec cette présentation

Virus: au-delà de l'infection aiguë…

Infections virales aiguës: épidémies et pandémies

Virus: au-delà de l'infection aiguë…



Autres Pathologies chroniques

Traité de Virologie Médicale, 2019

Virus: au-delà de l'infection aiguë…

Les virus sont des grands modulateurs de la biologie cellulaire

- Altération des voies de signalisation cellulaire
- Reprogrammation du métabolisme cellulaire
- Manipulation du cycle cellulaire et de l'apoptose
- Modulation du trafic intracellulaire
- Subversion de l'immunité cellulaire
- …

Quelles maladies chroniques ?

Infections virales chroniques

Infection VIH (immunodépression et activation immunitaire…)

Hépatites virales chroniques (VHB, VHC, VHD)

Infection latente/réactivation (Herpesviridae, Polyomaviridae)

Paraparésie spastique tropicale: HTLV-1

Quelles maladies chroniques ?

Virus et cancers

15% des cancers humains

Virus		Cancers
ADN	EBV	Burkitt, Hodgkin, LNH, cancer nasopharyngé…
	HPV	Cancer du col, cancer de l'anus, cancers VADS
	VHB	Cancer du foie
	HHV8	Sarcome de Kaposi
	MCPyV	Carcinome à cellules de Merkel
ARN	HTLV-1	Leucémie/Lymphome à cellules T de l'adulte
	VHC	Cancer du foie

Plusieurs autres associations discutées…


WELCOME TO THE
GRAY ZONE!
WRITTEN, DIRECTED AND PRODUCED BY KAZALI A. ('THE KAZE')

Quelles maladies chroniques ?

Atteintes neurologiques
Maladies neurodégénératives (HSV-1)
Syndrome de fatigue chronique (EBV, HHV-6, EV)

Atteintes inflammatoires
Cardiomyopathie dilatée (CVB, CMV)
Asthme, BPCO (virus respiratoires)
MICI – Crohn, RCH – (Norovirus, CMV)

VIRUS

COVID long
SARS-CoV-2

Maladies auto-immunes
Diabète de type 1 (Coxsackievirus B)
Sclérose en plaque (EBV)
Thyroïdites auto-immunes, Polyarthrite rhumatoïde

Lien entre virus et maladies chroniques…

Association et lien de causalité…

Postulats de Koch

- Le micro-organisme d… …ce dans tous les organismes souffrant de la mal… …s sains.
- Le micro-organisme… …e en milieu de culture pur (ne contenant c…
- Le micro-organisme… …maladie chez un animal de laboratoire sens…
- Le micro-organisme do… …nouvel organisme hôte rendu malade puis identifié com… …à l'agent infectieux original.

Lien entre virus et maladies chroniques…

Association et lien de causalité…

Critères de Bradford Hill

- <u>Force de l'association</u>
- <u>Stabilité de l'association</u>
- Spécificité
- <u>Temporalité</u>
- Gradient biologique

Critères de Bradford Hill

- Plausibilité
- Cohérence
- <u>Preuve expérimentale</u>
- Analogie

Quelles maladies chroniques ?

Atteintes neurologiques
Maladies neurodégénératives (HSV-1)
Syndrome de fatigue chronique (EBV, HHV-6, EV)

Atteintes inflammatoires
Cardiomyopathie dilatée (CVB, CMV)
Asthme, BPCO (virus respiratoires)
MICI – Crohn, RCH – (Norovirus, CMV)

VIRUS

COVID long
SARS-CoV-2

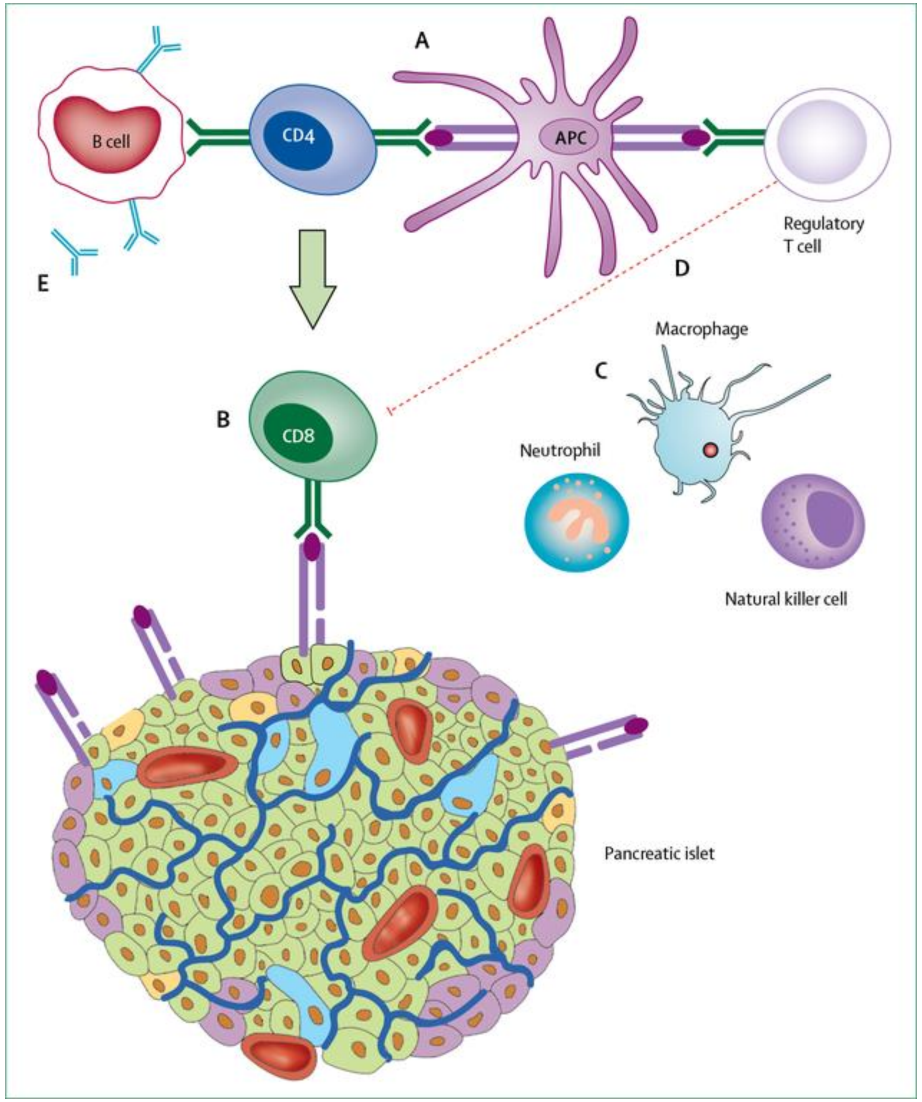
Maladies auto-immunes
Diabète de type 1 (Coxsackievirus B)
Sclérose en plaque (EBV)
Thyroïdites auto-immunes, Polyarthrite rhumatoïde

Entérovirus et diabète de type 1

Le diabète de type 1…

- **Maladie chronique → défaut de production d'insuline**
- **Destruction/altération de fonction sélective des cellules ß du pancréas.**
- **Maladie auto-immune**

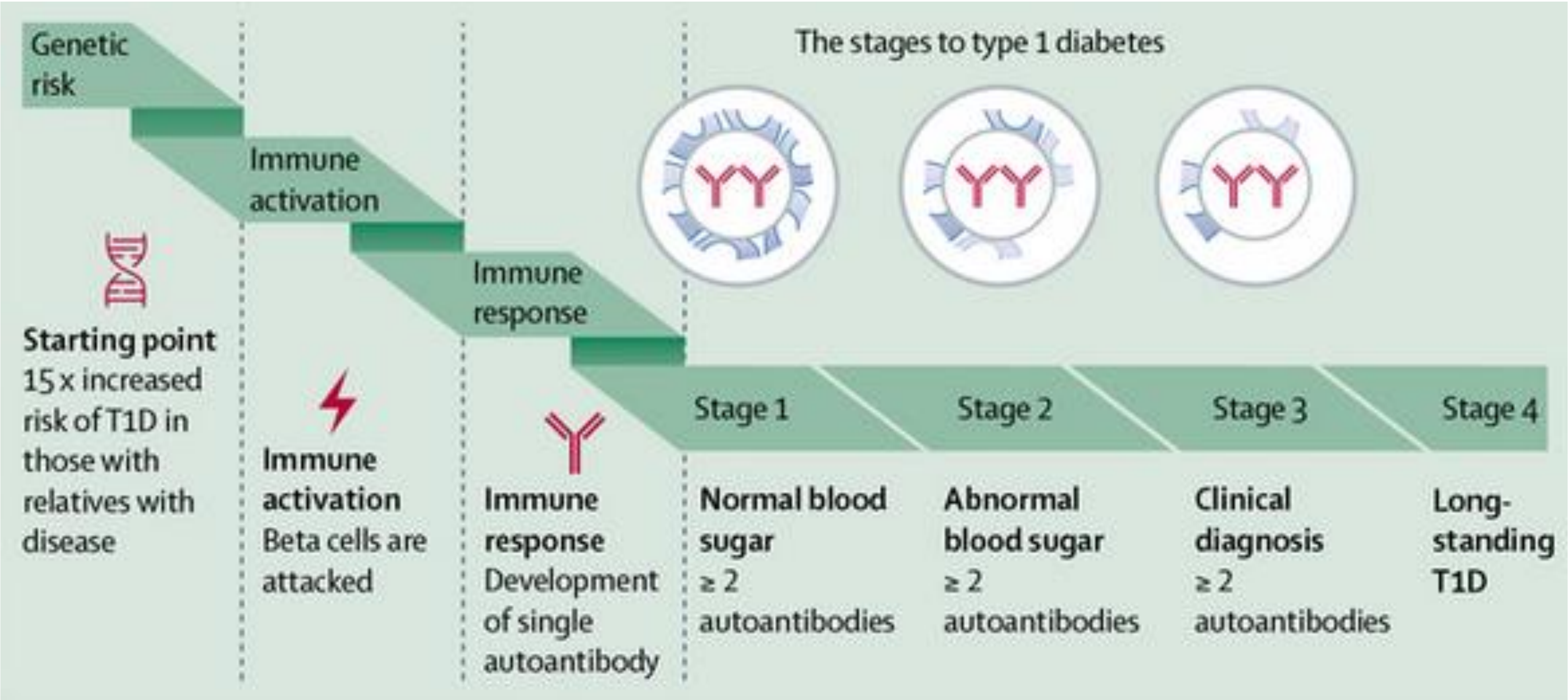
Bluestone et al, Nature . 2010



DiMeglio et al, Lancet. 2018

Le diabète de type 1…

Survenue après une longue phase préclinique asymptomatique

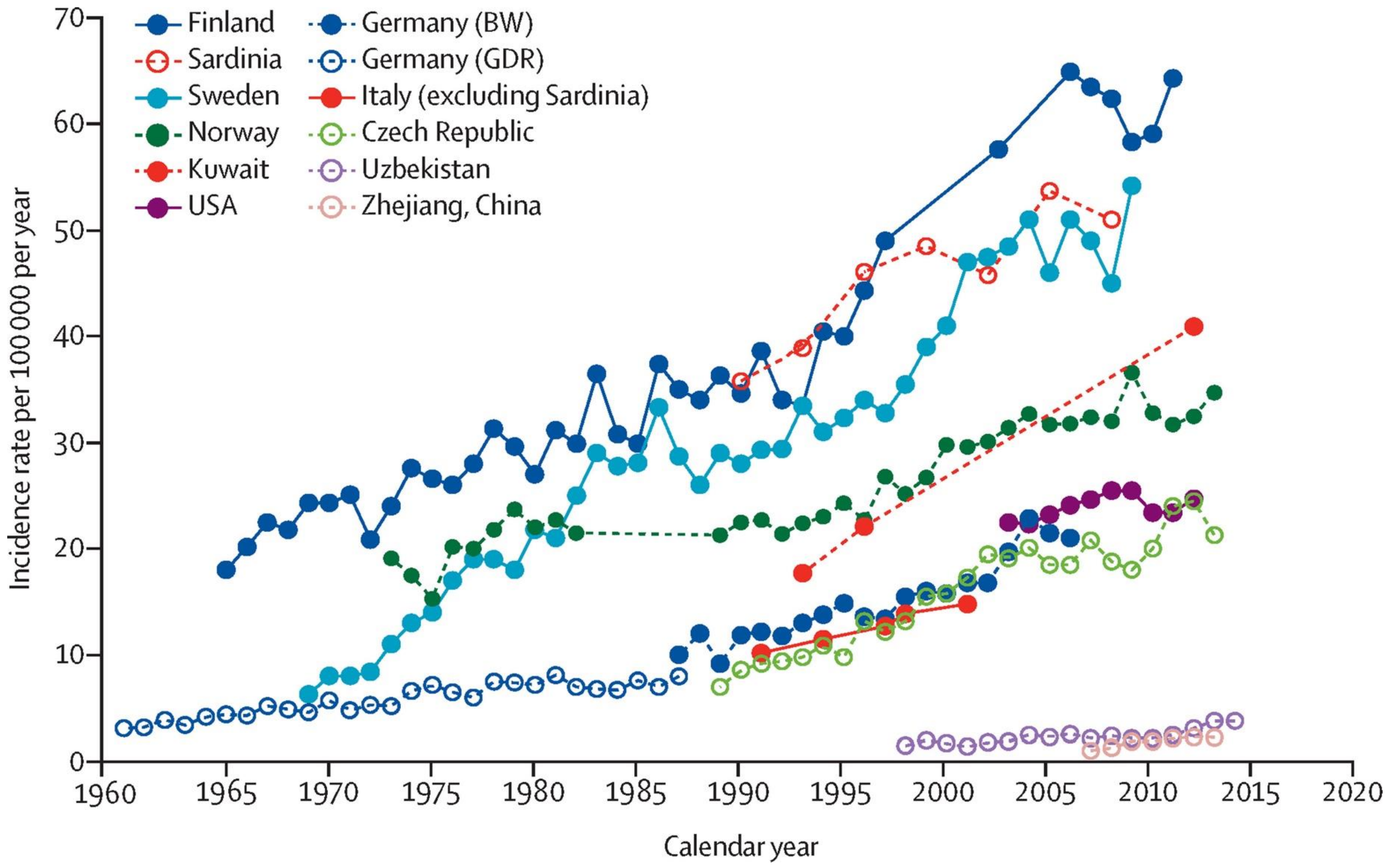


- Anti-Insuline (IAA)
- Anti-GAD (GADA)
- Anti-IA2 (IA-2A)
- Anti-ZnT8A

DiMeglio et al, Lancet. 2018

Le diabète de type 1…

Une augmentation de l'incidence au niveau mondial



Norris et al, Lancet Diabetes Endocrinol. 2020

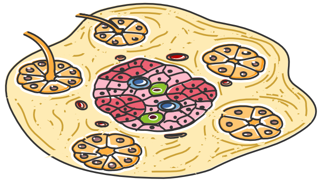
Le diabète de type 1…

UNE MALADIE MULTIFACTORIELLE

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

SYSTÈME IMMUNITAIRE



Pancréas

Destruction cellules ß

DIABÈTE DE TYPE 1

Le diabète de type 1…

LA PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE NE PEUT PAS TOUT EXPLIQUER

HLA: Haplotypes DR3-DQ2 et DR4-DQ8

- La plus forte association en Europe
- Environ 40% des cas de DT1

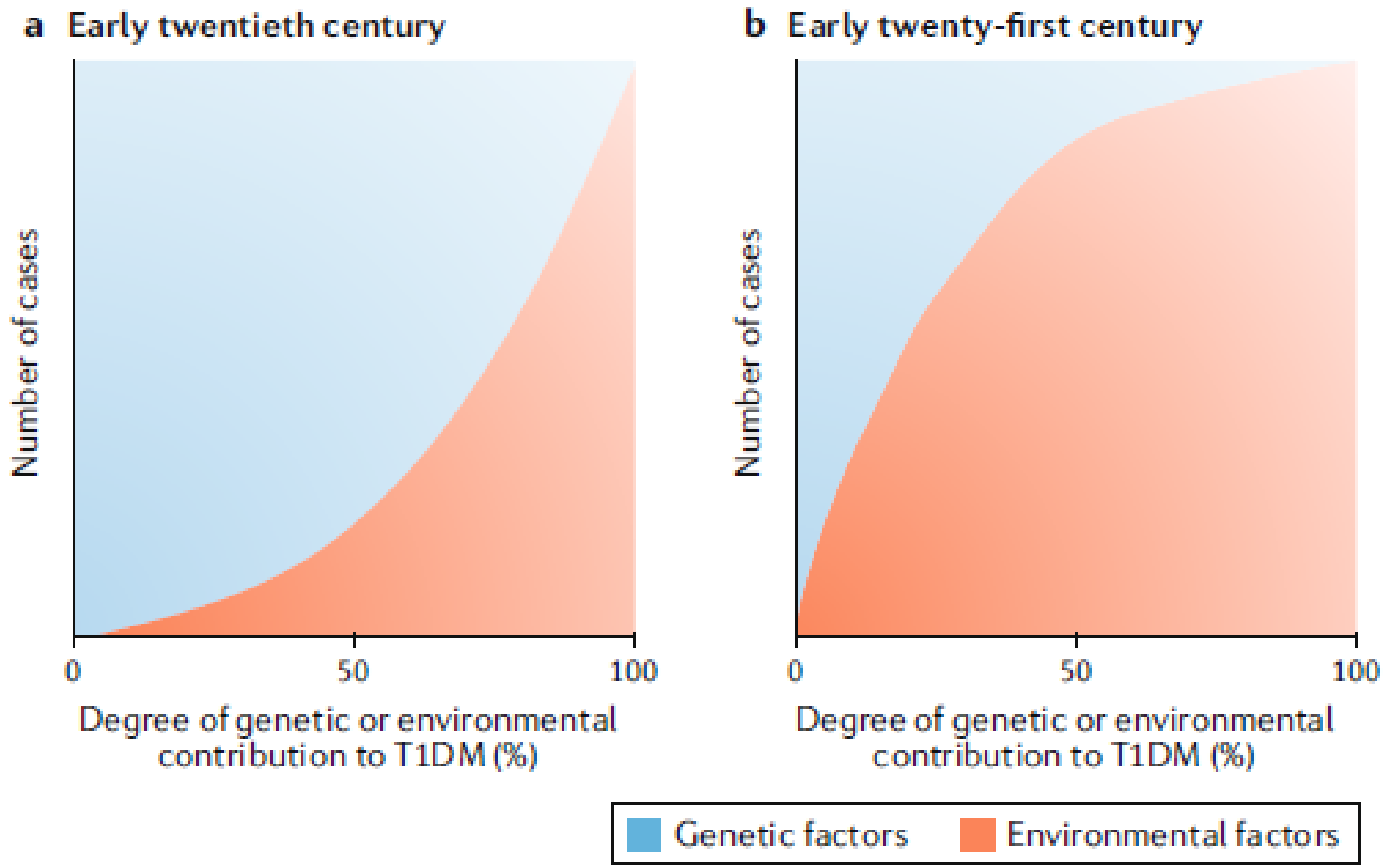
Non-HLA: *INS*, *PTPN22*, *IFIH1* and *CTLA4*

- 2.5 - 7% pour enfants de parents DT1
- 3 - 8% frère/sœur DT1
- Concordance entre homozygotes: 30-65%
- Variations géographiques; saisonnalité
- Etudes sur les migrants

Stene LC, 2023; Ilonen et al, Nat Rev Endocrinol 2019; Redondo et al, NEJM. 2008

Le diabète de type 1…

L'impact des facteurs environnementaux de plus en plus important !



Ilonen et al, Nat Rev Endocrinol 2019

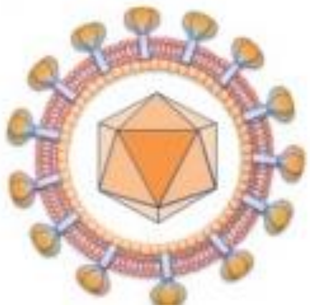
- Régime alimentaire
- Médicaments
- Toxines
- VIRUS

Virus et diabète de type 1…

Beaucoup d'appelés, peu d'élus …

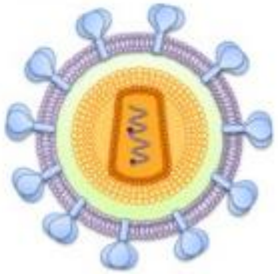
Virus des oreillons

Virus de la rubéole



Cytomegalovirus

Rotavirus



Rétrovirus endogènes

Entérovirus

DONNÉES SCIENTIFIQUES IMPORTANTES

Traité de Virologie Médicale 2019

Alidjinou et Hober, feuillets de Biologie/N° 331 - JUILLET 2016

Entérovirus et diabète de type 1…

Une association historique… avec des approches sérologiques

Viral Antibodies in Diabetes Mellitus

D. R. GAMBLE,* M.B., M.C.PATH., DIP.BACT.; M. L. KINSLEY,† F.I.M.L.T.; M. G. FITZGERALD,‡ M.D., F.R.C.P.
R. BOLTON,§ M.B., F.R.C.P.; K. W. TAYLOR,|| M.D., PH.D.

British Medical Journal, 1969, **3**, 627–630

Summary: Sera from 123 patients with diabetes mellitus of recent onset, 155 patients with diabetes of more than two years' duration, and 250 normal persons were collected over a period of two and a half years. All sera were tested for neutralizing antibody to Coxsackie virus types B1–6, and a sample was tested for complement-fixing antibody to a number of viral, rickettsial, and mycoplasmal antigens.

In diabetics of recent onset no evidence was found of any excess of antibodies to mumps virus or some common respiratory viruses. Insulin-dependent diabetes within three months of onset were found to have higher antibody titres to Coxsackie B virus, particularly of type B4, than either normal subjects or patients with diabetes of longer duration.

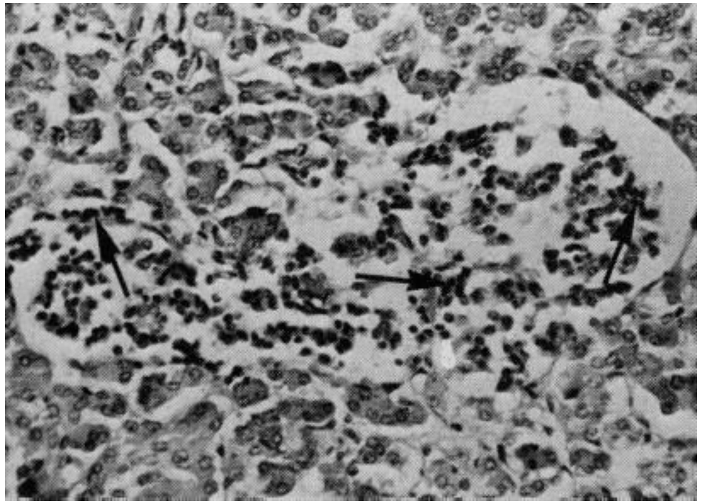
Entérovirus et diabète de type 1…

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

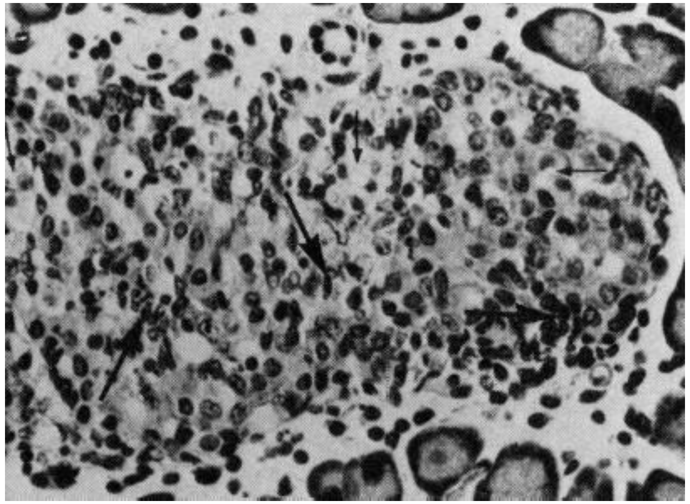
May 24, 1979
N Engl J Med 1979; 300:1173-1179
DOI: 10.1056/NEJM197905243002102

Virus-Induced Diabetes Mellitus — Isolation of a Virus from the Pancreas of a Child with Diabetic Ketoacidosis

Ji-Won Yoon, Ph.D., Marshall Austin, M.D., Ph.D., Takashi Onodera, Ph.D., and Abner Louis Notkins, M.D.



Pancréas patient



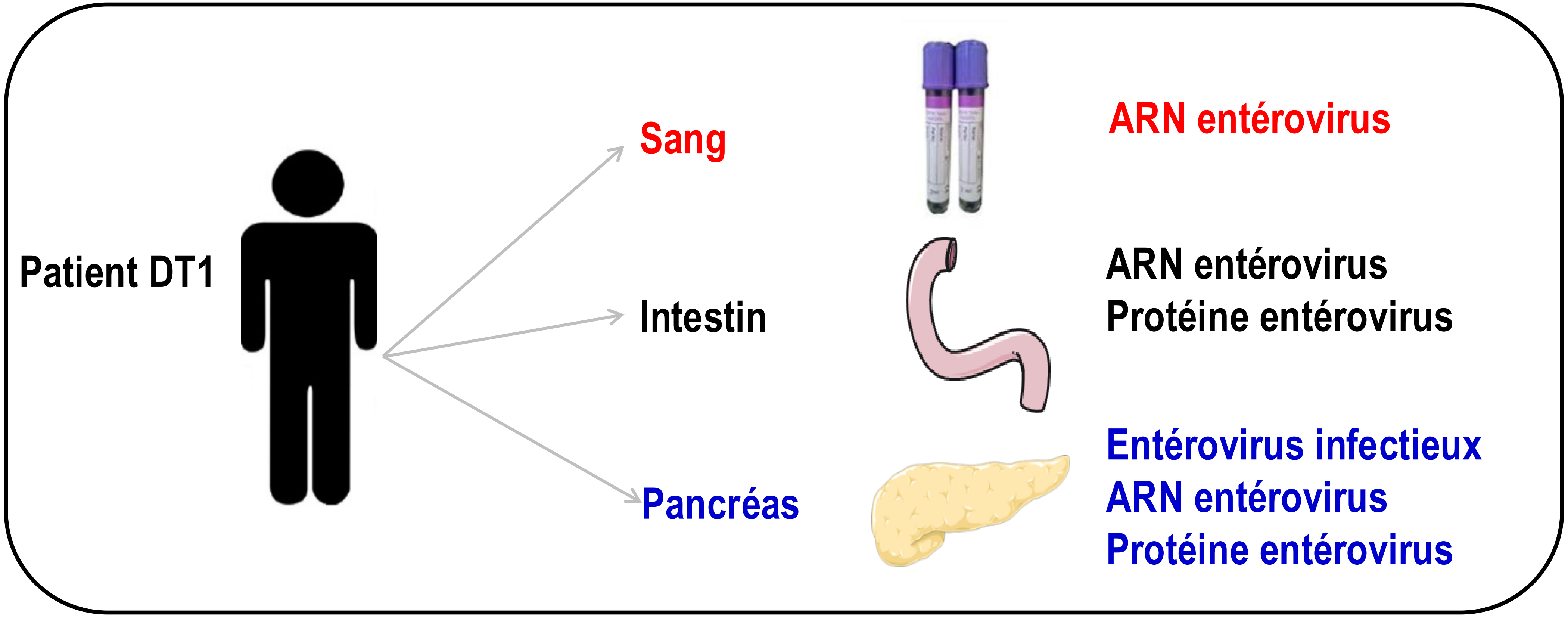
Pancréas souris

- **Isolement de CVB4 du pancréas de l'enfant**
- **Inoculation à la souris → Diabète**
- **Isolement de CVB4 du pancréas de la souris**

Yoon et al, N Engl J Med.1979 May 24

Entérovirus et diabète de type 1…

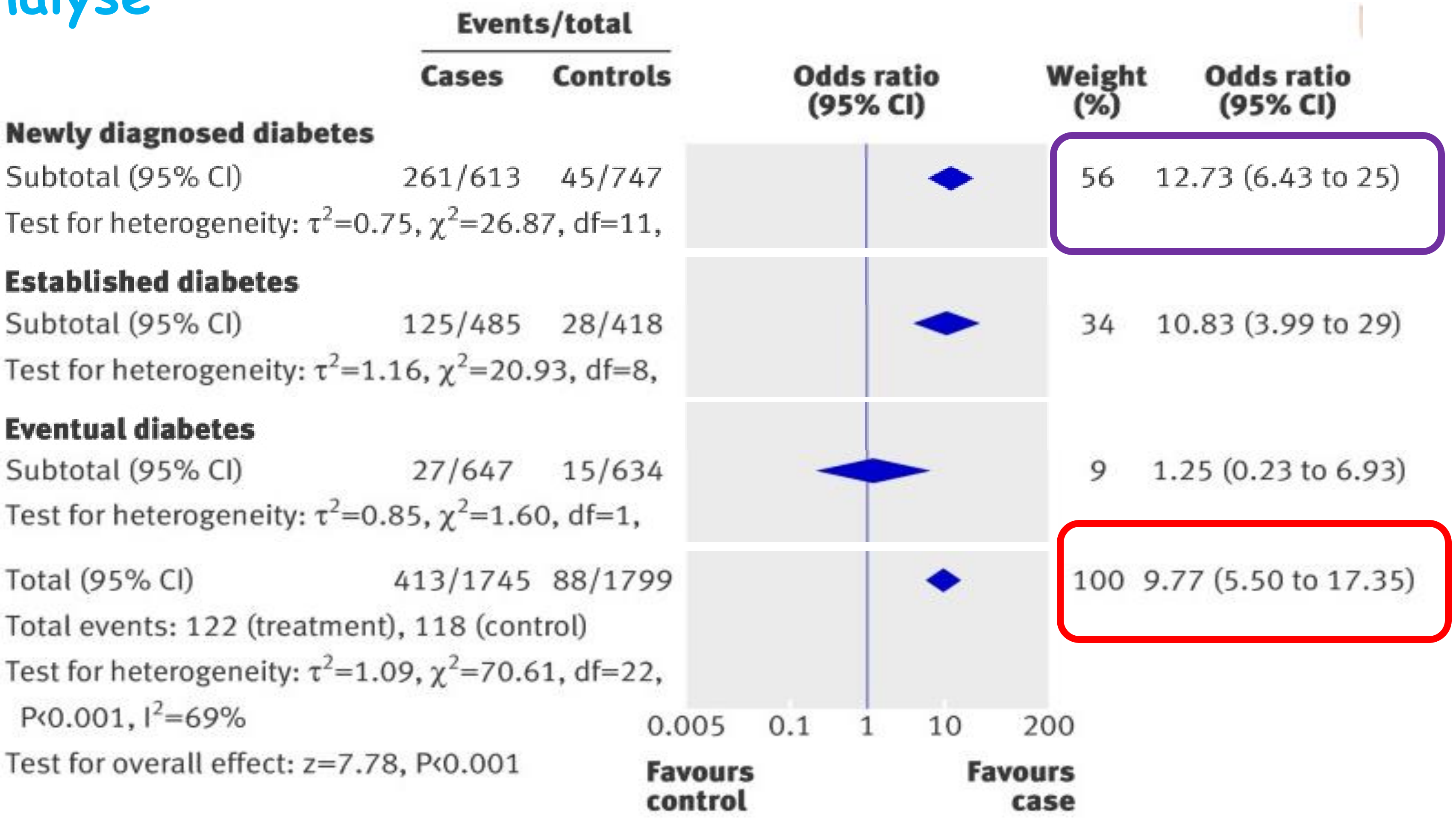
Détection plus fréquente des entérovirus chez les patients DT1



Hober et sauter, 2010; Yeung et al., 2011; Hober et Alidjinou, 2013

Entérovirus et diabète de type 1…

Détection plus fréquente des entérovirus chez les patients DT1: Méta-analyse



Total 26 études: jusqu'à 2010
4448 sujets
- 1931 cas
- 2517 contrôles

- Auto-immunité: OR=3.7
- Diabète de type 1: OR=9.8

Yeung et al, BMJ. 2011

Entérovirus et diabète de type 1…

Détection plus fréquente des entérovirus chez les patients DT1: Méta-analyse

Association Between *Enterovirus* Infection and Type 1 Diabetes Risk: A Meta-Analysis of 38 Case-Control Studies

Kan Wang[1,2†], Fei Ye[3*†], Yong Chen[1,2], Jianxin Xu[1,2], Yufang Zhao[1,2], Yeping Wang[1,2] and Tian Lan[1,2]*

Total 38 études: jusqu'en 2020
5921 sujets
- 2841 cas
- 3080 contrôles

- Association EV/DT1: OR = 7.8
- Association quelle que soit l'origine (Europe, Afrique, Asie, Australie, Amérique latine)
- Association avec échantillons sang mais pas avec les selles

Wang et al, Front Endocrinol 2021

Entérovirus et diabète de type 1…

Virome et risque de développement de l'auto-immunité

nature medicine

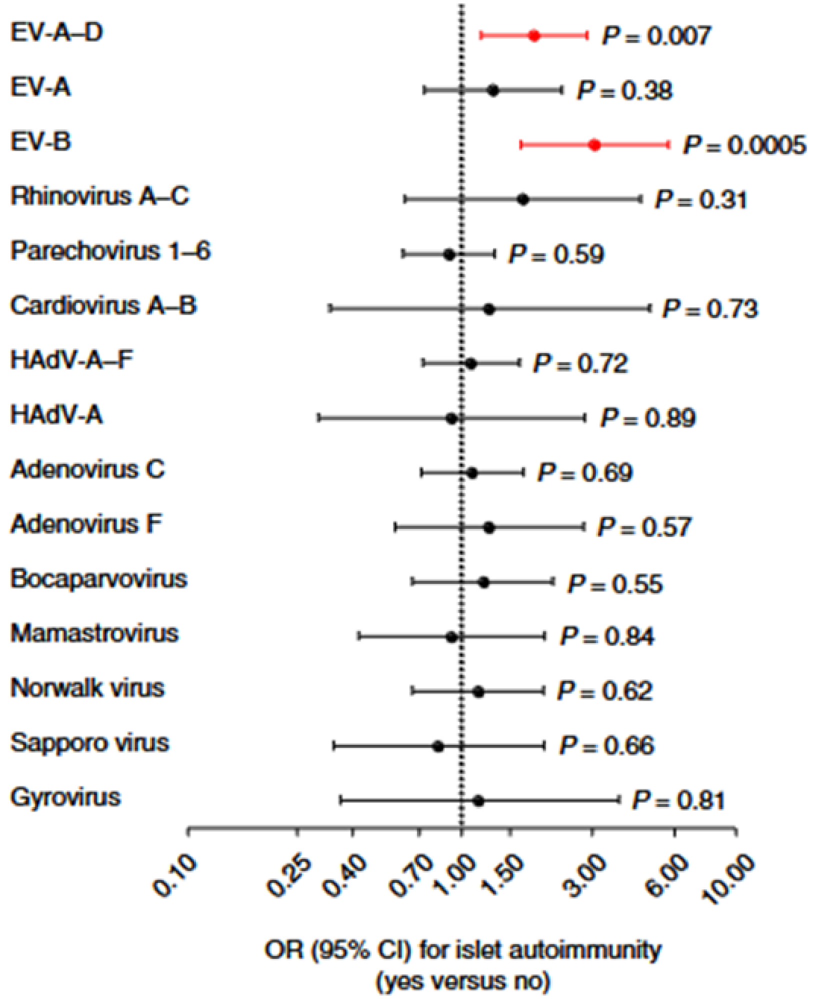
LETTERS

https://doi.org/10.1038/s41591-019-0667-0

Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes

Kendra Vehik[1*], Kristian F. Lynch[1], Matthew C. Wong[2], Xiangjun Tian[2], Matthew C. Ross[2], Richard A. Gibbs[3], Nadim J. Ajami[2], Joseph F. Petrosino[2], Marian Rewers[4], Jorma Toppari[5,6], Anette G. Ziegler[7,8,9], Jin-Xiong She[10], Ake Lernmark[11], Beena Akolkar[12], William A. Hagopian[13], Desmond A. Schatz[14], Jeffrey P. Krischer[1], Heikki Hyöty[15,16], Richard E. Lloyd[2] and the TEDDY Study Group[17]

Association de l'auto-immunité anti-ilôts avec la detection prolongée des EV-B, plutôt qu'une detection ponctuelle



Vehik K et al, Nat Med. 2019

Entérovirus et diabète de type 1…

Détection ARN entérovirus dans le sang et progression vers l'auto-immunité

Etudes prospectives

Enterovirus Infection and Progression From Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes

The Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY)

Progression from islet autoimmunity to clinical type 1 diabetes in sample interval (median ~4 months) following infection detected by enterovirus RNA in serum or rectal swab sample

Type of sample	Person-years of follow-up	Cases progressing to type 1 diabetes in interval*	Unadjusted HR (95% CI)	HR (95% CI) adjusted for islet autoantibodies
Serum				
No enterovirus RNA in previous sample	494	33	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
Enterovirus RNA in previous sample	6.5	3	6.36 (1.89–21.4)†	7.02 (1.95–25.3)

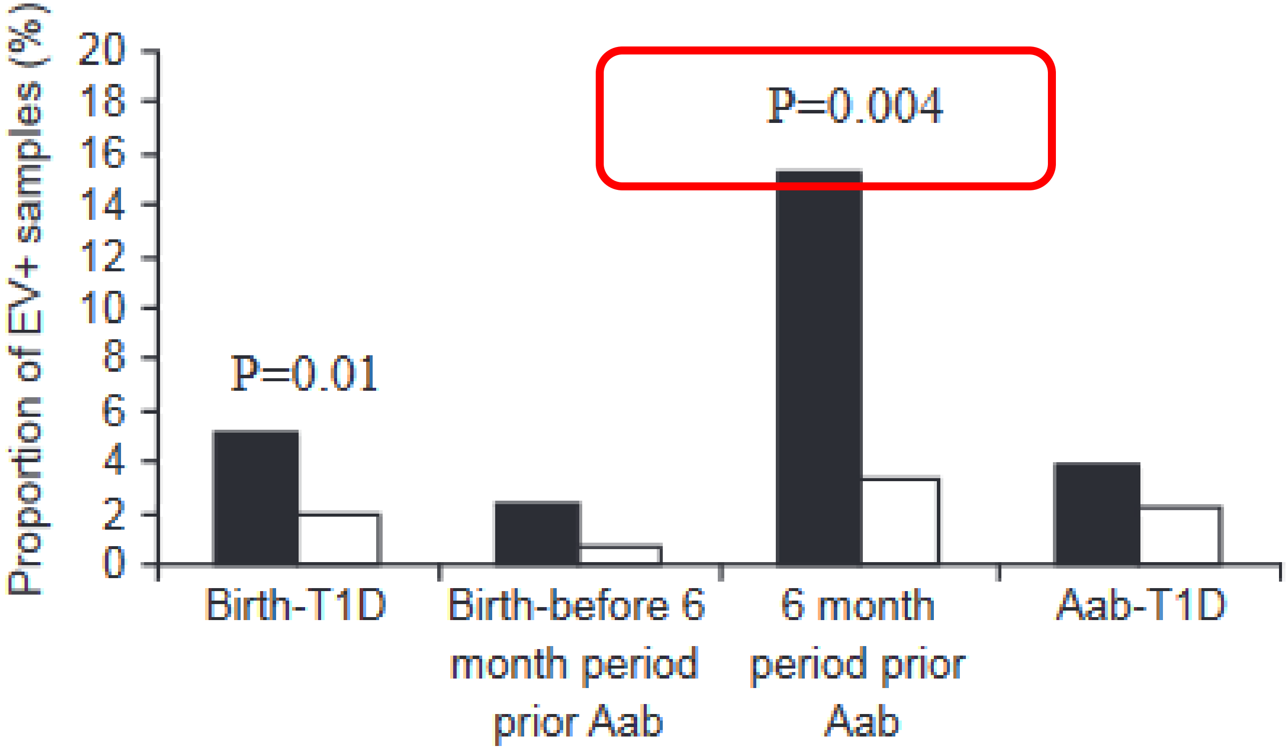
Stene et al, Diabetes. 2010

Entérovirus et diabète de type 1…

Détection ARN entérovirus dans le sang associé à la progression vers DT1

Etudes prospectives

Enterovirus RNA in Blood Is Linked to the Development of Type 1 Diabetes



Détection EV plus fréquente 6 mois avant la séroconversion

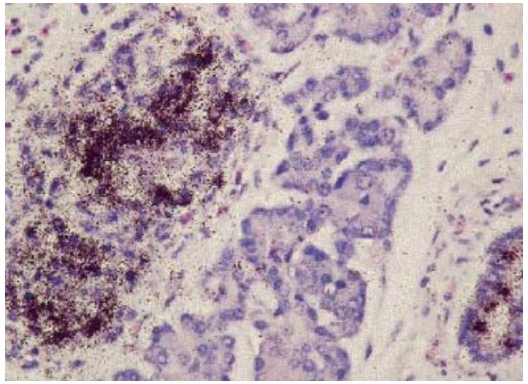
Oikarinen et al, Diabetes. 2011

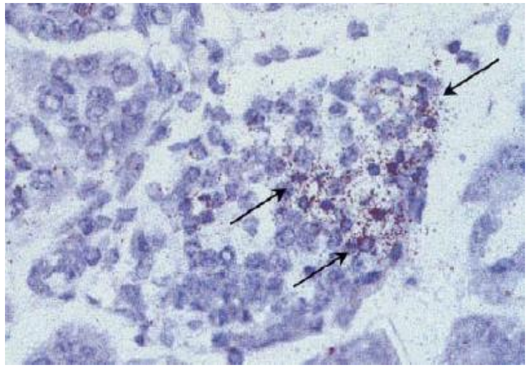
Entérovirus et diabète de type 1…

Difficulté d'étudier l'infection dans le pancréas…

Données d'autopsies

Etudes	Cas	Contrôles
Ylipaasto et al, Diabetologia, 2004	5/65	0/40
Richardson et al, Diabetologia, 2009	44/72	3/50





Données de biopsies sur sujets vivants

Live enteroviruses, but not other viruses, detected in human pancreas at the onset of type 1 diabetes in the DiViD study

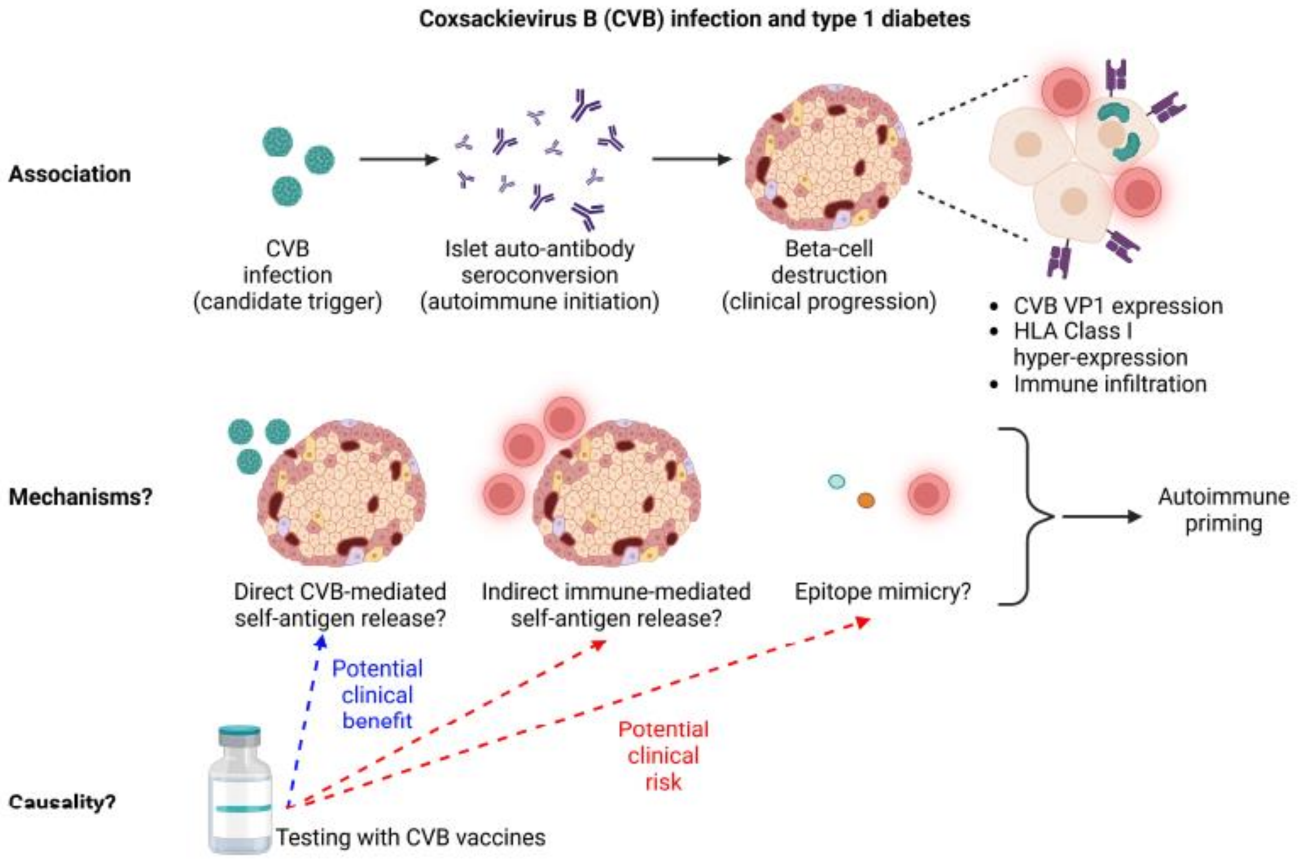
Lars Krogvold[1,2] · Angelo Genoni[3] · Anna Puggioni[3] · Daniela Campani[4] · Sarah J. Richardson[5] · Christine S. Flaxman[5] · Bjørn Edwin[6] · Trond Buanes[6] · Knut Dahl-Jørgensen[1,7] · Antonio Toniolo[8]

Group	Case	RNA viruses										
		HCV	HAV	Mumps	Rubella	Influenza A/B	Parainfluenza 1–4	RSV	Astrovirus	Norovirus	Rotavirus	EV
T1D cases at the clinical onset	DiViD-1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	POS
	DiViD-2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	POS
	DiViD-3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	POS
	DiViD-4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	POS
	DiViD-5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	POS
	DiViD-6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	POS
Non-diabetic cases of pancreatic adenocarcinoma	LPN-01	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	POS
	LPN-03	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LPN-08	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LPN-11	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LPN-14	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LPN-15	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	POS
	LPN-17	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LPN-19	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LPN-21	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LPN-27	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	LPN-31	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Krogvold et al, Diabetologia 2022

Entérovirus et DT1 : physiopathologie…

De l'association à la causalité …



Infection aiguë des cellules bêta ⇒ Infection persistante et/ou infections répétées

Infection aiguë des cellules bêta ⇓ Lyse cellulaire et libération des antigènes des cellules bêta

Lyse cellulaire et libération des antigènes des cellules bêta ⇒

Infection persistante et/ou infections répétées ⇓

- Présentation des antigènes aux LT auto-réactifs
- Induction de stress et modifications antigéniques
- Induction inflammation (bystander activation)
- Autre: mimétisme moléculaire ?

- **Infection persistante/répétée**
- **Inflammation → auto-immunité**
- **T CD8 auto-réactifs préexistants**

Initiation/aggravation

Nekoua et al, Nat Rev Endocrinol 2022; Carré et al, Endocr Rev 2023

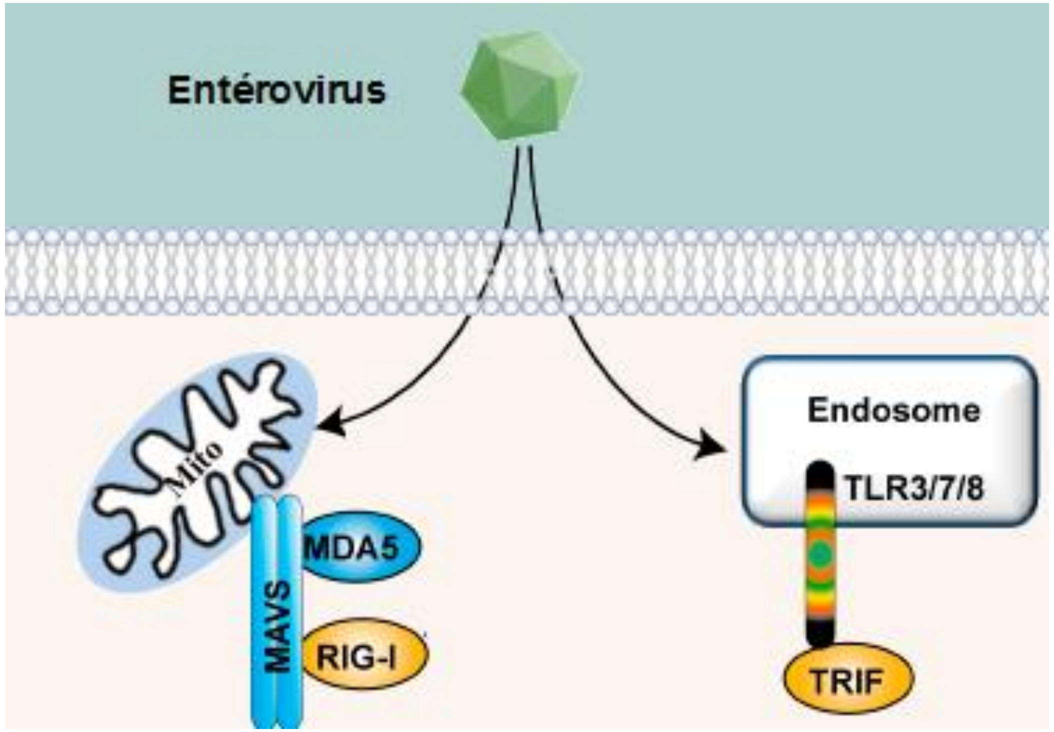
Entérovirus et DT1 : physiopathologie…

Une base génétique à la modulation de la réponse immunitaire aux EV

Rare Variants of *IFIH1*, a Gene Implicated in Antiviral Responses, Protect against Type 1 Diabetes

IFIH1 code pour MDA5, un senseur de l'immunité innée impliquée dans la réponse aux entérovirus

Nejentsev et al, Science. 2009



Lei et al, Viruses. 2016

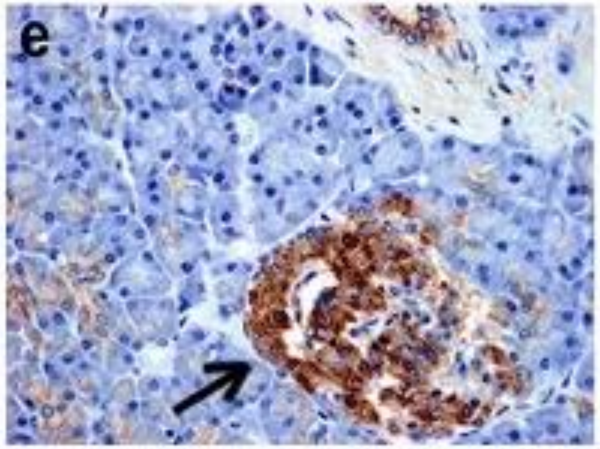
Variants protecteurs: diminution expression de MDA5 et profil particulier réponse aux EV

Lincez et al, Science. 2009

Entérovirus et DT1 : physiopathologie…

Un tropisme pancréatique connu (cellules bêta) pour les EV notamment les CV-B

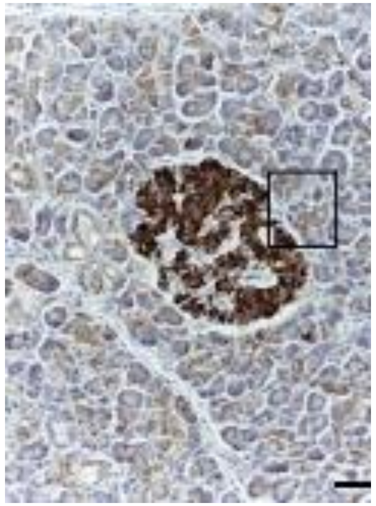
Une expression du récepteur CAR plus importante chez les patients DT1



Analysis of pancreas tissue in a child positive for islet cell antibodies

M. Oikarinen · S. Tauriainen · T. Honkanen · K. Vuori · P. Karhunen · C. Vasama-Nolvi · S. Oikarinen · C. Verbeke · G. E. Blair · I. Rantala · J. Ilonen · O. Simell · M. Knip · H. Hyöty

Oikarinen et al, Diabetologia 2008



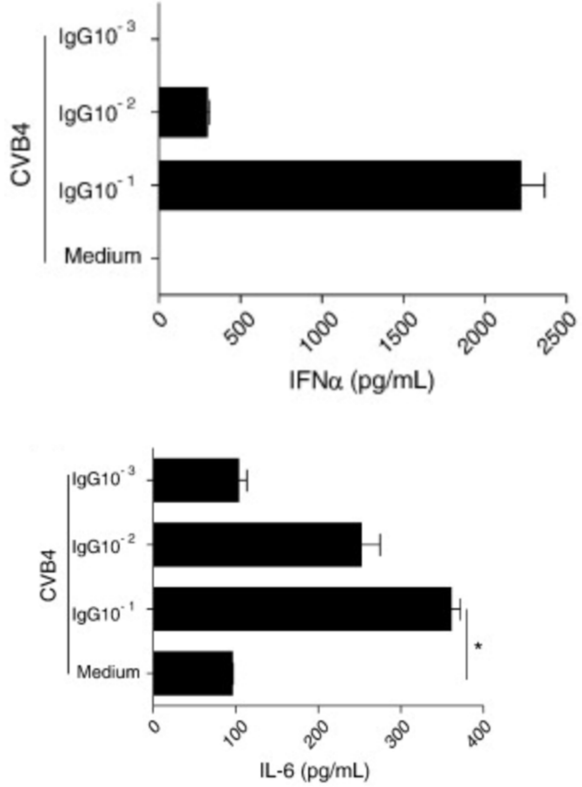
Unexpected subcellular distribution of a specific isoform of the Coxsackie and adenovirus receptor, CAR-SIV, in human pancreatic beta cells

Eseoghene Ifie[1] · Mark A. Russell[1] · Shalinee Dhayal[1] · Pia Leete[1] · Guido Sebastiani[2] · Laura Nigi[2] · Francesco Dotta[2] · Varpu Marjomäki[3] · Decio L. Eizirik[4] · Noel G. Morgan[1] · Sarah J. Richardson[1]

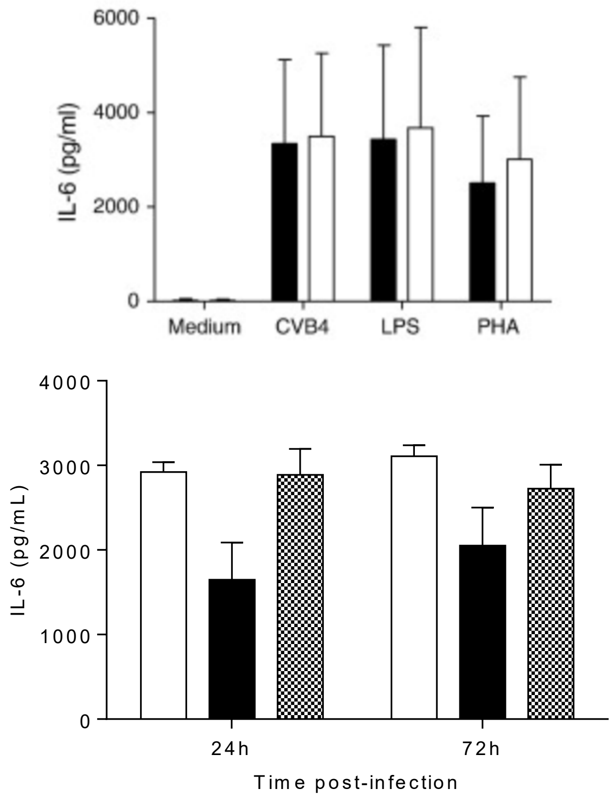
Ifie et al, Diabetologia 2018

Entérovirus et DT1 : physiopathologie…

Les EV ont un potentiel inflammatoire



Cellules de l'immunité innée



Une facilitation de l'infection des monocytes circulants par des anticorps non-neutralisants

Inflammation +++

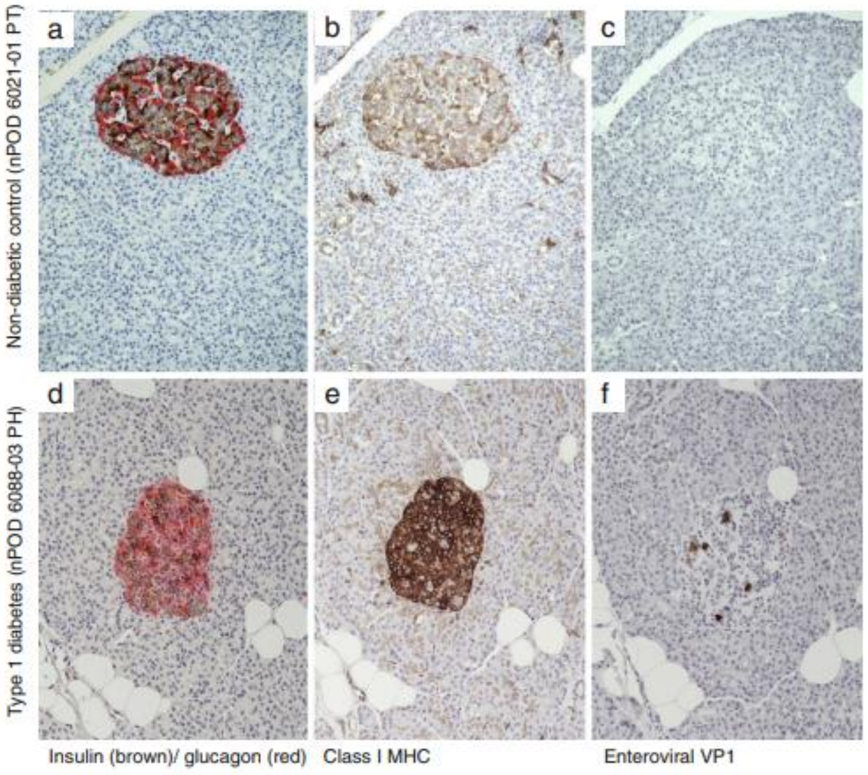
- Des taux élevées d'IFN-alpha observés chez des patients atteints de DT1avec une détection d'EV dans le sang / Signature IFN type 1

Alidjinou et al, J Mol Biol 2013; Alidjinou et al, Viruses 2015

Entérovirus et DT1 : physiopathologie…

Anatomo-pathologie:

une persistance plutôt qu'une lyse aiguë

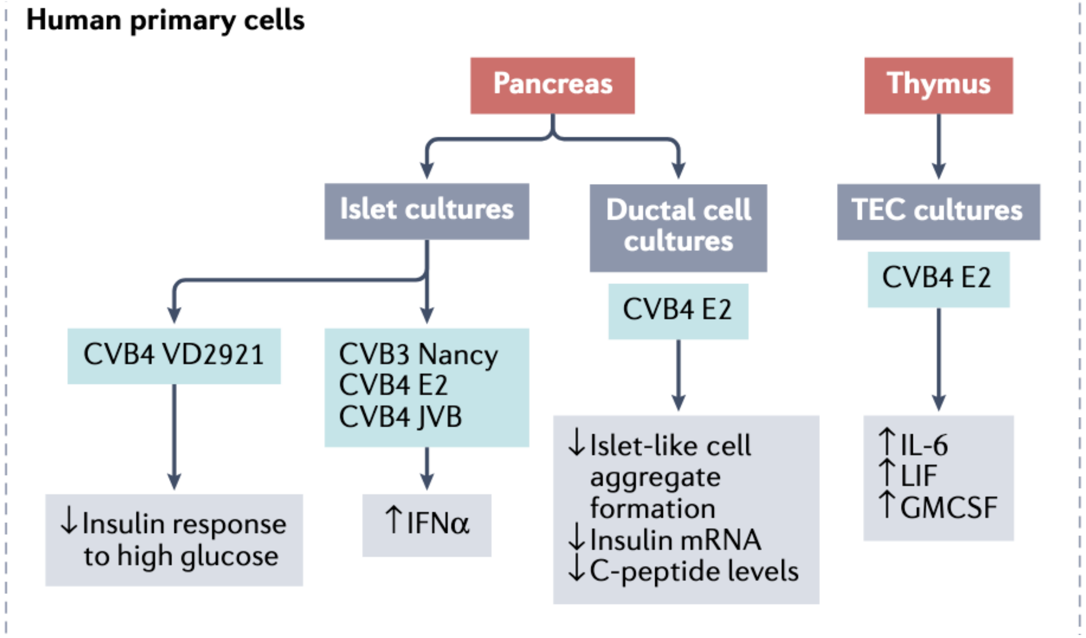


Richardson et al, Endocrinol Pathol 2014

NATURE REVIEWS | ENDOCRINOLOGY

Persistent coxsackievirus B infection and pathogenesis of type 1 diabetes mellitus

Magloire Pandoua Nekoua, Enagnon Kazali Alidjinou and Didier Hober



Entérovirus et DT1 : perspectives…

La vaccination ???

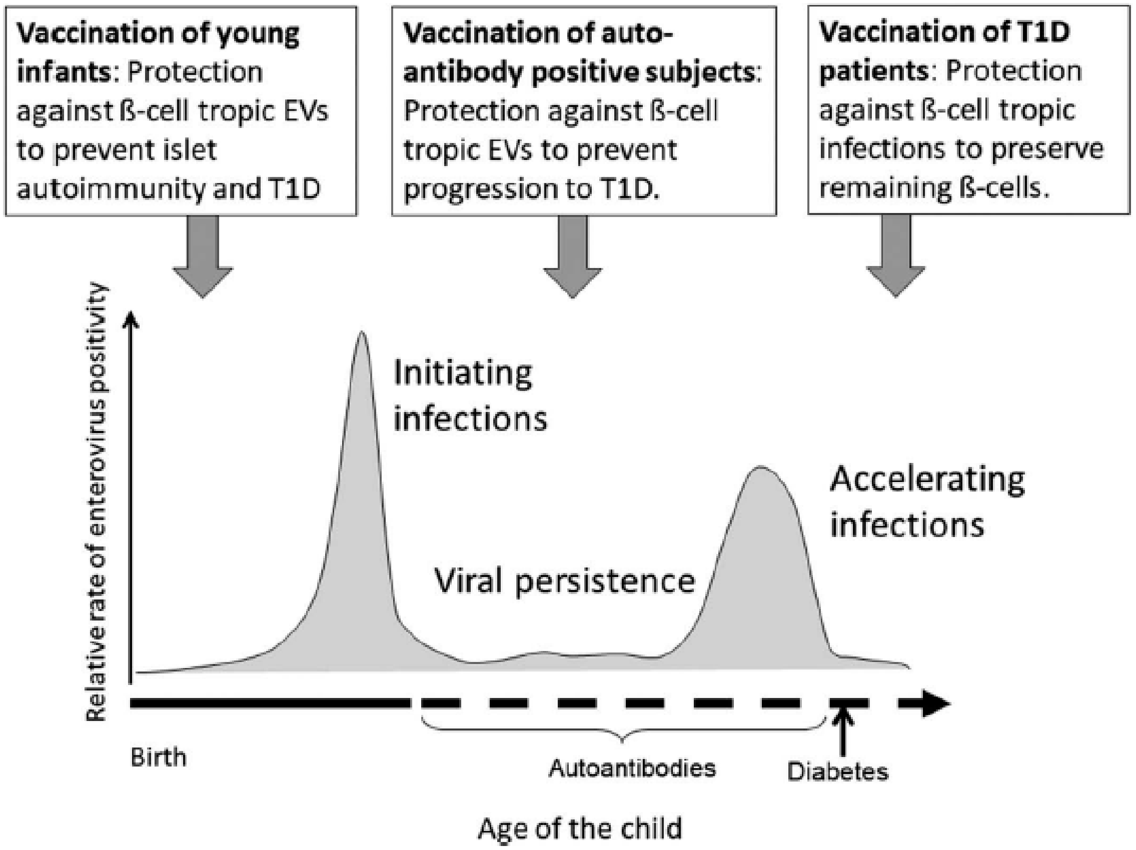
Nature Reviews Endocrinology 2018

Diabetes

Towards a coxsackievirus B-based vaccine to combat T1DM

Didier Hober & Enagnon Kazali Alidjinou

- **Apporter la preuve du lien de causalité**
- **Prévenir l'initiation de l'auto-immunité**
- **Prévenir la progression vers le diabète de type 1**



Hyoty et al, Expert Rev Vaccines. 2018

Entérovirus et DT1 : perspectives…

Des résultats prometteurs sur modèle animal avec des vaccins anti-CVB

A Coxsackievirus B vaccine protects against virus-induced diabetes in an experimental mouse model of type 1 diabetes

Virginia M. Stone[1,2] · Minna M. Hankaniemi[2] · Emma Svedin[1] · Amirbabak Sioofy-Khojine[2] · Sami Oikarinen[2] · Heikki Hyöty[2,3] · Olli H. Laitinen[2] · Vesa P. Hytönen[2,3] · Malin Flodström-Tullberg[1,2]

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

IMMUNOLOGY

A hexavalent Coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates

V. M. Stone[1,2]*, M. M. Hankaniemi[2]*, O. H. Laitinen[2], A. B. Sioofy-Khojine[2], A. Lin[3], I. M. Diaz Lozano[1], M. A. Mazur[1], V. Marjomäki[4], K. Loré[3], H. Hyöty[2,5], V. P. Hytönen[2,5]*, M. Flodström-Tullberg[1,2]*†

Coxsackievirus B Vaccines Prevent Infection-Accelerated Diabetes in NOD Mice and Have No Disease-Inducing Effect

Virginia M. Stone,[1] Marta Butrym,[1] Minna M. Hankaniemi,[2] Amir-Babak Sioofy-Khojine,[2] Vesa P. Hytönen,[2,3] Heikki Hyöty,[2,3] and Malin Flodström-Tullberg[1]

Diabetes 2021;70:2871–2878 | https://doi.org/10.2337/db21-0193

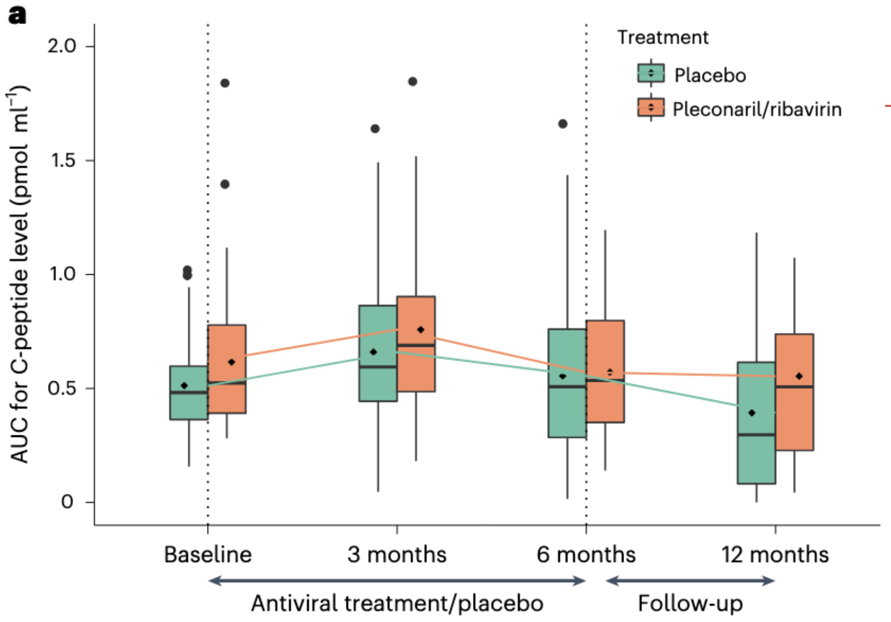
A preclinical study on the efficacy and safety of a new vaccine against Coxsackievirus B1 reveals no risk for accelerated diabetes development in mouse models

Pär G. Larsson · Tadepally Lakshmikanth · Olli H. Laitinen · Renata Utorova · Stella Jacobson · Maarit Oikarinen · Erna Domsgen · Minni R. L. Koivunen · Pascal Chaux · Nicolas Devard · Valerie Lecouturier · Jeffrey Almond · Mikael Knip · Heikki Hyöty · Malin Flodström-Tullberg

Entérovirus et DT1 : perspectives…

Un traitement antiviral ???

Pleconaril and ribavirin in new-onset type 1 diabetes: a phase 2 randomized trial



DiViD
Diabetes Virus Detection and Intervention Studies

Krogvold et al, Nat Med . 2023

Drug name	CC_{50}, µM	ED_{50}* Unit	CVB1	CVB2	CVB3	CVB4	CVB5	CVB6	SI†
Azithromycin	577	µM	NE	NE	32	NE	NE	NE	18
Enviroxime	58	µM	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	193
Favipiravir	1069	µM	363	98	141	NE	164	380	2.8
Fluoxetine	60	µM	8.1	5.2	5.7	6.2	3.6	7.1	7
Guanidine hydrochloride	1785	µM	4.4	4.2	4.4	2.9	2.8	6.0	297
Hizentra	NC	mg/ml	0.2	0.04	0.02	NC	NC	1.4	NC
Itraconazole	2498	µM	5.9	4.0	2.4	6.9	7.2	8.0	312
Lovastatin	80	µM	NE	0.1	NE	NE	NE	NE	800
Norfluoxetine	90	µM	6.7	4.8	5.5	4.5	3.3	6.3	13
Pleconaril	3111	µM	0.1	0.5	NE	0.3	0.04	0.3	6222
Ribavirin	8	nM	620	230	320	300	160	410	13

Persistent infection of human pancreatic cells with Coxsackievirus B4 is cured by fluoxetine

Enagnon Kazali Alidjinou, Famara Sané, Antoine Bertin, Delphine Caloone, Didier Hober *

Fluoxetine can inhibit coxsackievirus-B4 E2 *in vitro* and *in vivo*

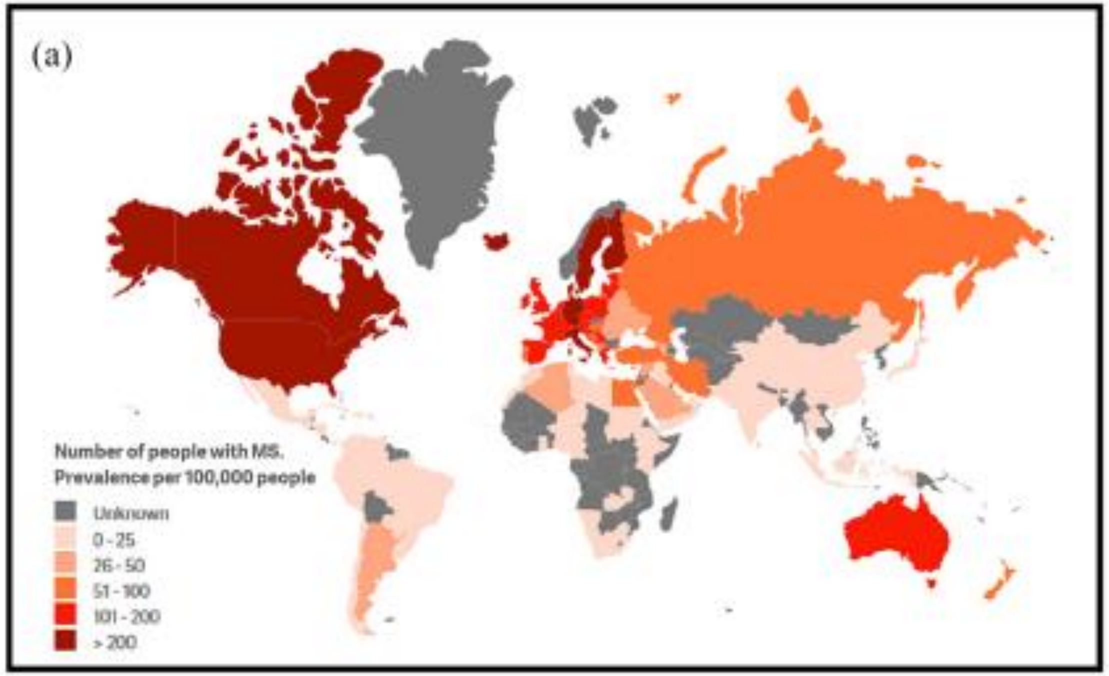
Mehdi A. Benkahla[a], Enagnon Kazali Alidjinou[a], Famara Sane[a], Rachel Desailloud[b], Didier Hober[a,*]

Un effet positif sur la production endogène d'insuline, observé à 1 an, et qui disparaît ensuite

EBV et Sclérose en plaques

La sclérose en plaques…

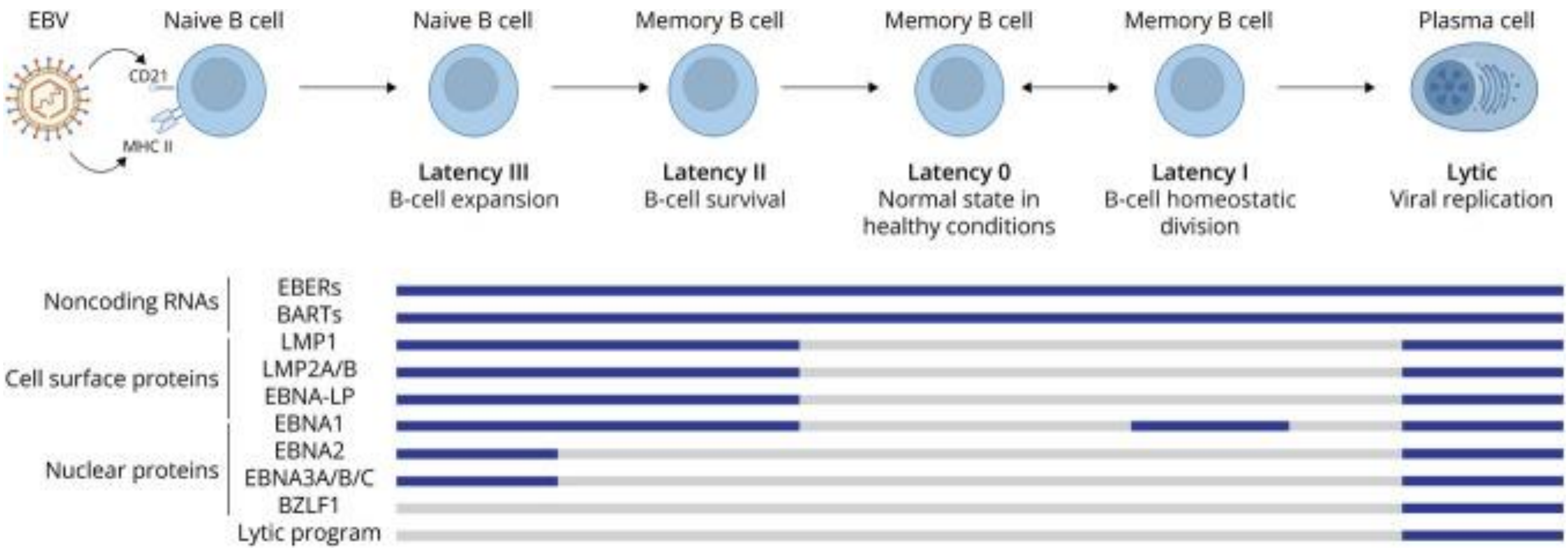
Maladie inflammatoire chronique et neurodégénérative



- 2,8 millions de personnes vivent avec la SEP dans le monde (35,9 pour 100 000 habitants)
- La prévalence de la SEP a augmenté dans toutes les régions du monde depuis 2013,
- Taux d'incidence cumulé : 2,1 pour 100 000 personnes/an
- Age moyen au diagnostic: 32 ans.
- Les femmes sont deux fois plus susceptibles que les hommes.

Walton C, Mult Scler. 2020

EBV, un virus aux multiples facettes



Wahbeh et Sabatino, 2025

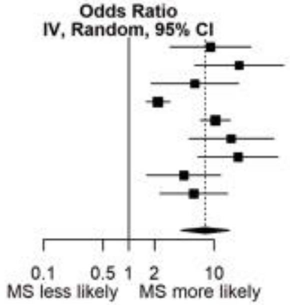
EBV et sclérose en plaques

MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL | MSJ

Systematic Review

Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein–Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors

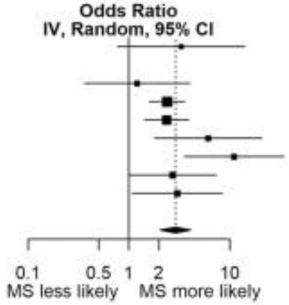
Benjamin M Jacobs, Gavin Giovannoni, Jack Cuzick and Ruth Dobson



Study	ln(OR)	SE(ln(OR))	Weight	OR [95% CI]
De Jager 2008	2.21	0.5595	10.3%	9.08 [3.03; 27.20]
Lucas 2011	2.99	0.6144	9.7%	19.84 [5.95; 66.15]
Pandit 2013	1.78	0.6031	9.8%	5.96 [1.83; 19.42]
Simon 2010	0.79	0.1625	14.0%	2.20 [1.60; 3.02]
Sundqvist 2011	2.34	0.2068	13.7%	10.40 [6.93; 15.59]
Sundstrom 2008	2.77	0.5837	10.0%	15.98 [5.09; 50.17]
van der Mei 2010	2.95	0.5526	10.4%	19.17 [6.49; 56.62]
van der Mei 2010	1.49	0.5101	10.8%	4.43 [1.63; 12.04]
Van der Mei 2016	1.76	0.4684	11.3%	5.81 [2.32; 14.55]
Total (95% CI)			**100.0%**	**7.90 [4.11; 15.21]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.7718$; $Chi^2 = 54.35$, df = 8 ($P < 0.01$); $I^2 = 85\%$

(a)



Study	ln(OR)	SE(ln(OR))	Weight	OR [95% CI]
De Jager 2008	1.20	0.7406	5.3%	3.30 [0.77; 14.10]
Lucas 2011	.	.	0.0%	
Pandit 2013	0.19	0.6162	7.3%	1.21 [0.36; 4.04]
Simon 2010	0.88	0.2069	28.6%	2.40 [1.60; 3.60]
Sundqvist 2011	0.86	0.2574	23.8%	2.36 [1.43; 3.91]
Sundstrom 2008	1.81	0.6231	7.2%	6.11 [1.80; 20.72]
van der Mei 2010	2.40	0.5803	8.1%	11.04 [3.54; 34.43]
van der Mei 2010	1.00	0.5086	10.0%	2.71 [1.00; 7.34]
Van der Mei 2016	1.11	0.5246	9.5%	3.02 [1.08; 8.44]
Total (95% CI)			**100.0%**	**2.90 [2.03; 4.14]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.0734$; $Chi^2 = 10.02$, df = 7 ($P = 0.19$); $I^2 = 30\%$

(b)

- SEP: Association à la séropositivité EBV plus fréquente
- MNI symptomatique (donc infection plus tardive) : 2X plus de risque
- Ac anti-EBV: les IgG anti-EBNA patients SEP >>>> contrôles. Taux élevés EBNA = risque élevé de développer une SEP
- Interaction entre EBV et la prédisposition génétique: HLA-DRB1*15:01 = risque le plus élevé, associé à des taux élevés IgG EBNA

Wahbeh et Sabatino, 2025

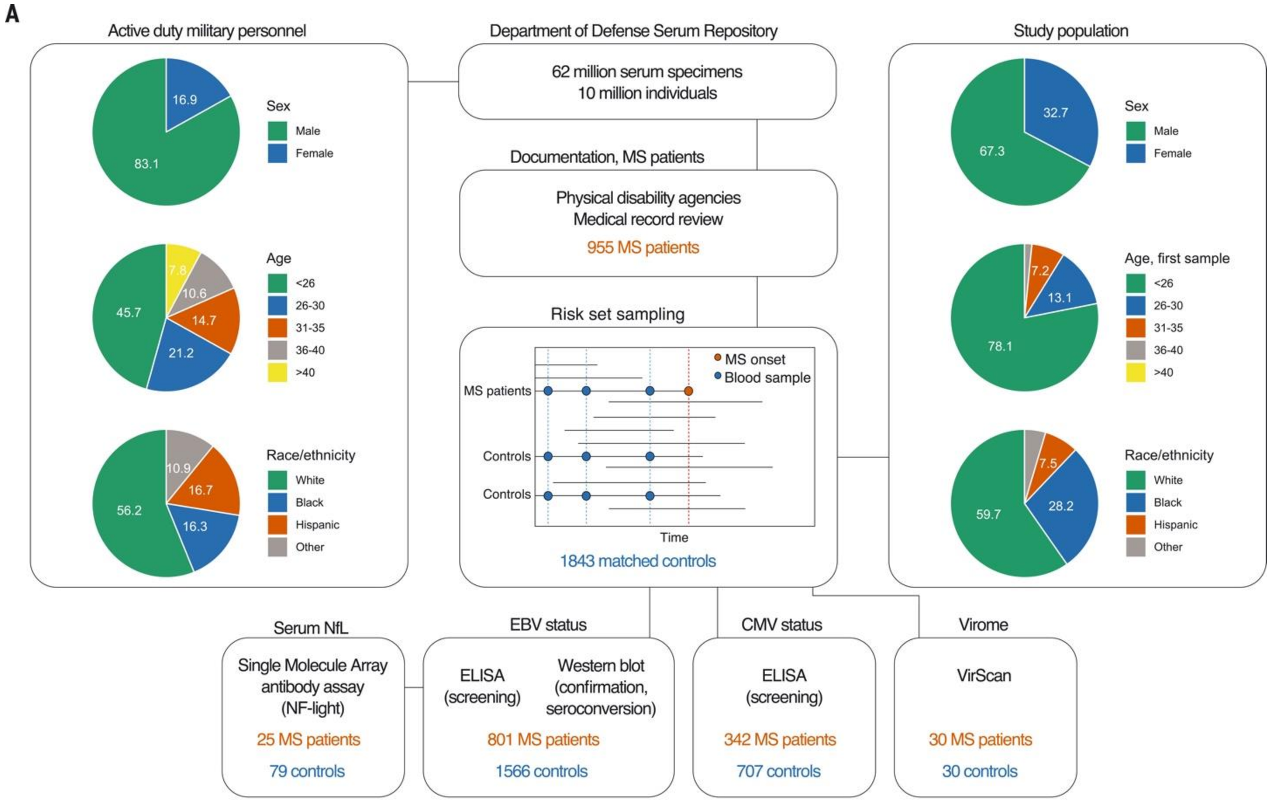
EBV et sclérose en plaques

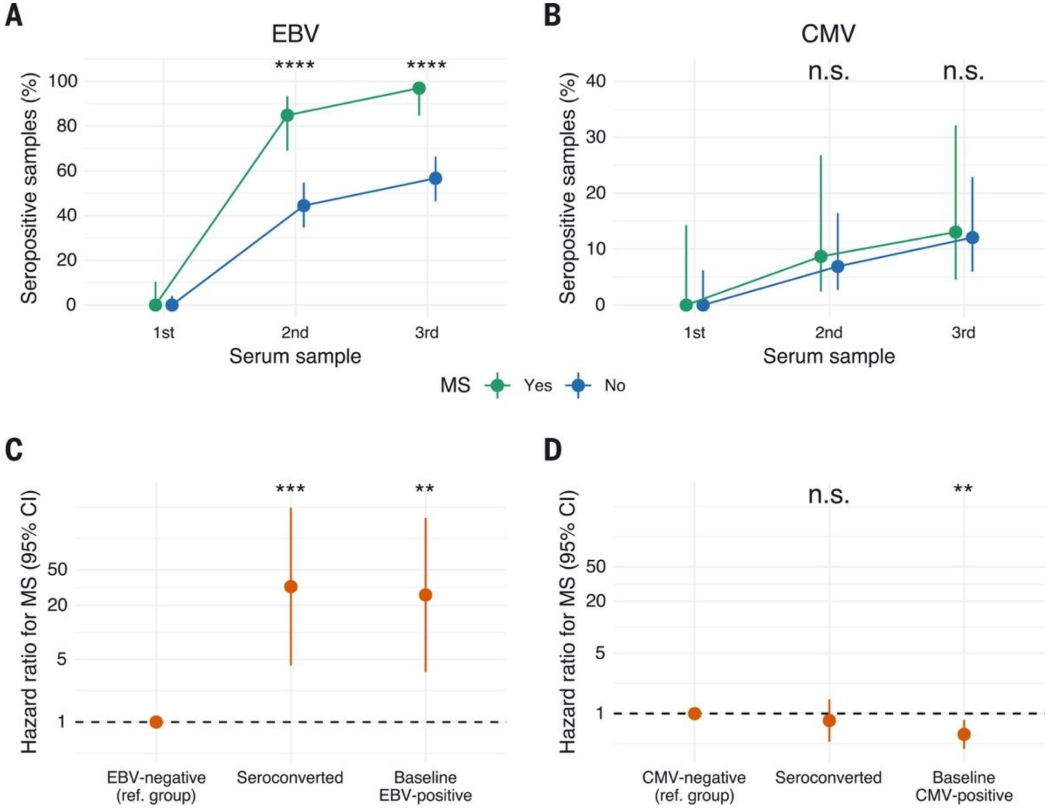
Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis

Kjetil Bjornevik[1]†, Marianna Cortese[1]†, Brian C. Healy[2,3,4], Jens Kuhle[5], Michael J. Mina[6,7,8], Yumei Leng[6], Stephen J. Elledge[6], David W. Niebuhr[9], Ann I. Scher[9], Kassandra L. Munger[1]‡, Alberto Ascherio[1,10,11]*‡

Science

Bjornevik *et al.*, *Science* **375**, 296–301 (2022) 21 January 2022





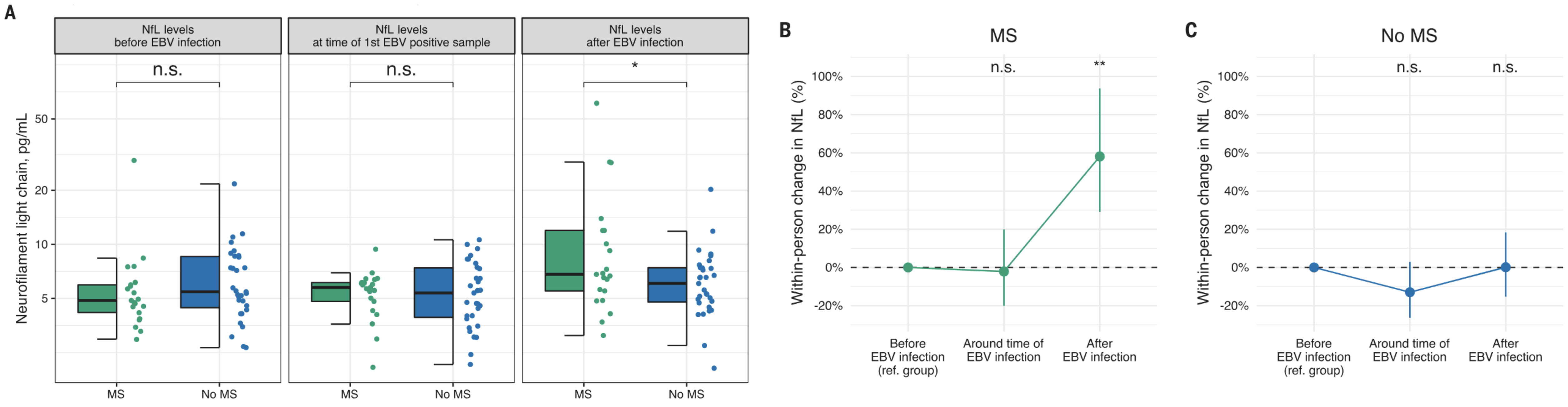
EBV et sclérose en plaques

Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis

Kjetil Bjornevik[1]†, Marianna Cortese[1]†, Brian C. Healy[2,3,4], Jens Kuhle[5], Michael J. Mina[6,7,8], Yumei Leng[6], Stephen J. Elledge[6], David W. Niebuhr[9], Ann I. Scher[9], Kassandra L. Munger[1]‡, Alberto Ascherio[1,10,11]*‡

Science

Bjornevik *et al.*, *Science* **375**, 296–301 (2022)   21 January 2022



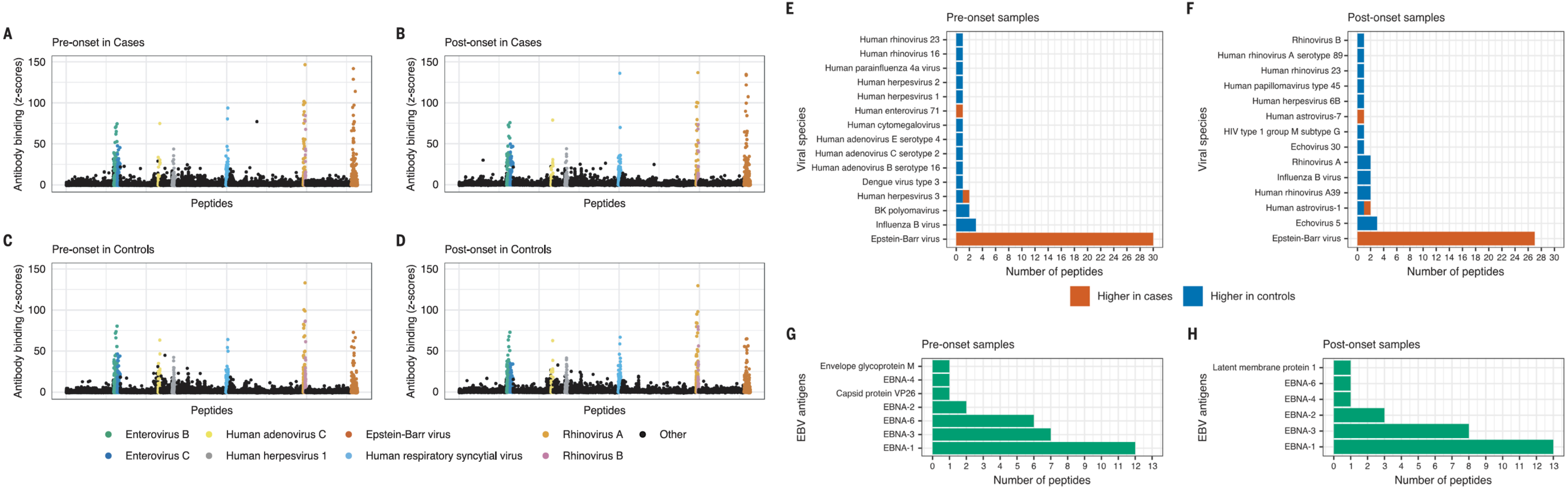
EBV et sclérose en plaques

Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis

Science

Bjornevik *et al.*, *Science* **375**, 296–301 (2022)   21 January 2022

Kjetil Bjornevik[1]†, Marianna Cortese[1]†, Brian C. Healy[2,3,4], Jens Kuhle[5], Michael J. Mina[6,7,8], Yumei Leng[6], Stephen J. Elledge[6], David W. Niebuhr[9], Ann I. Scher[9], Kassandra L. Munger[1]‡, Alberto Ascherio[1,10,11]*‡



EBV et sclérose en plaques

Box 1

Epidemiological evidence supporting that EBV causes MS

Direct evidence

This evidence is based on the extended longitudinal study of individuals who are negative for Epstein–Barr virus (EBV).

- The risk of multiple sclerosis (MS) before EBV infection is negligible[20]
- Infection with EBV increases MS risk more than 30-fold[20]
- EBV infection precedes elevations in blood levels of neurofilament light chain[37,38], a marker of neuroaxonal damage[36]
- Infection with cytomegalovirus, which is transmitted similarly to EBV, is not followed by an increase in MS risk[20,42]
- In a virome-wide analysis, only antibodies to EBV peptides showed enrichment in patients with MS compared with matched controls[20]

Collectively, the above results rule out confounding and reverse causation, thus providing compelling evidence of causality.

Corroborating evidence

- Infectious mononucleosis, a symptomatic EBV infection, has consistently been associated with a twofold to threefold increased MS risk[11], which persists for decades[16]
- In individuals infected with EBV, titres of antibodies to EBV are the strongest markers of future MS risk[14]

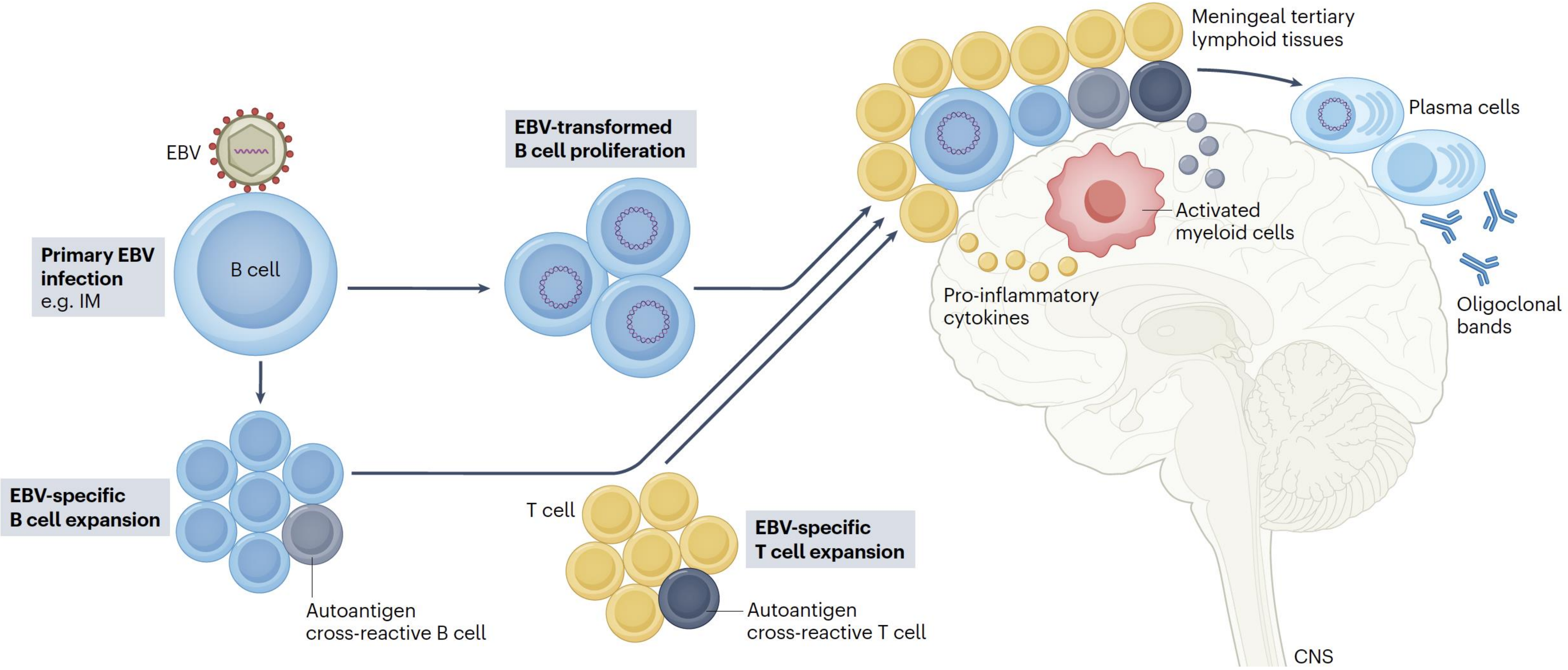
Bjornevik, Nat Rev Neurol 2023

Comment un virus ubiquitaire peut-il conduire à la SEP chez certains individus plusieurs années après l'infection primaire ?

- Processus en plusieurs étapes qui fait intervenir l'infection par le virus EBV et d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux .
- Prédisposition génétique (*HLA-DRB1*15:01*) : 3-6X
- Tabagisme, obésité dans l'enfance, hypoVitD: <2X
- Interactions génétique – facteurs environnementaux
- Variants génomiques EBV: EBNA-2

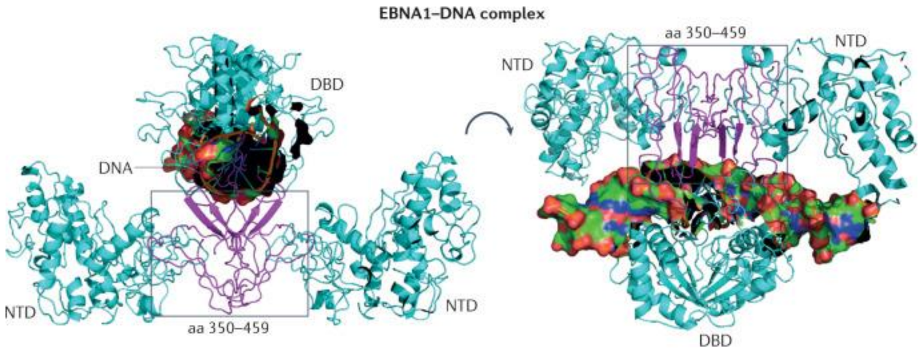
Aloisi et al. *Lancet Neurol* 2023; Goris et al. *Lancet Neurol* 2022

Quel scénario physiopathologique ?



Munz, Nature Reviews Microbiology 2025

La piste de l'auto-immunité…



EBNA1 (aa)	Sequence	Mimic	Immune response
386–405	SQSSSSGSPPRRPPPGRRPF	GlialCAM	IgG
411–426	EADYFEYHQEGGPDGE	MBP	IgG
504–518	VAGGRVYGGSKTSLY	β-SYN	HLA-DR2b
431–440	PGAIEQGPAD	ANO2	IgG
473–593			HLA-DRB1*15
385–420	PPPGRRPFFHPVGEA	CRYAB	IgG + HLA-DRB*1501
407–418	HPVGEADYFEY		CD8 + HLA-B35
90–330(GA)n	GAGGGAGAGG		IgG

Soldan et Lieberman, Nat Rev Microbiol. 2022

Article

2022

Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM

https://doi.org/10.1038/s41586-022-04432-7
Received: 6 August 2021
Accepted: 14 January 2022
Published online: 24 January 2022
Check for updates

Tobias V. Lanz[1,2,3,4], R. Camille Brewer[1,4], Peggy P. Ho[5], Jae-Seung Moon[1,4], Kevin M. Jude[6], Daniel Fernandez[7], Ricardo A. Fernandes[6], Alejandro M. Gomez[1,4], Gabriel-Stefan Nadj[1,4], Christopher M. Bartley[8], Ryan D. Schubert[9], Isobel A. Hawes[9], Sara E. Vazquez[10], Manasi Iyer[11], J. Bradley Zuchero[11], Bianca Teegen[12], Jeffrey E. Dunn[13], Christopher B. Lock[13], Lucas B. Kipp[13], Victoria C. Cotham[14,15], Beatrix M. Ueberheide[14,15], Blake T. Aftab[16], Mark S. Anderson[17], Joseph L. DeRisi[10,18], Michael R. Wilson[9], Rachael J. M. Bashford-Rogers[19], Michael Platten[2,3,20], K. Christopher Garcia[6], Lawrence Steinman[5] & William H. Robinson[1,4] ✉

PNAS RESEARCH ARTICLE | IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION

2025

OPEN ACCESS

Check for updates

Antibody reactivity against EBNA1 and GlialCAM differentiates multiple sclerosis patients from healthy controls

Neda Sattarnezhad[a,b,1], Ingrid Kockum[c,d,1], Olivia G. Thomas[c,e], Yicong Liu[c,d], Peggy P. Ho[f], Alison K. Barrett[g], Alexandros I. Comanescu[g], Tilini U. Wijeratne[a], Paul J. Utz[a], Lars Alfredsson[c,h], Lawrence Steinman[f,2], William H. Robinson[a,i], Tomas Olsson[c,d,1,2], and Tobias V. Lanz[a,g,1,2]

La piste de l'auto-immunité…

nature communications

Article

https://doi.org/10.1038/s41467-025-61751-9

Early identification of individuals at risk for multiple sclerosis by quantification of EBNA-$1_{381\text{-}452}$-specific antibody titers

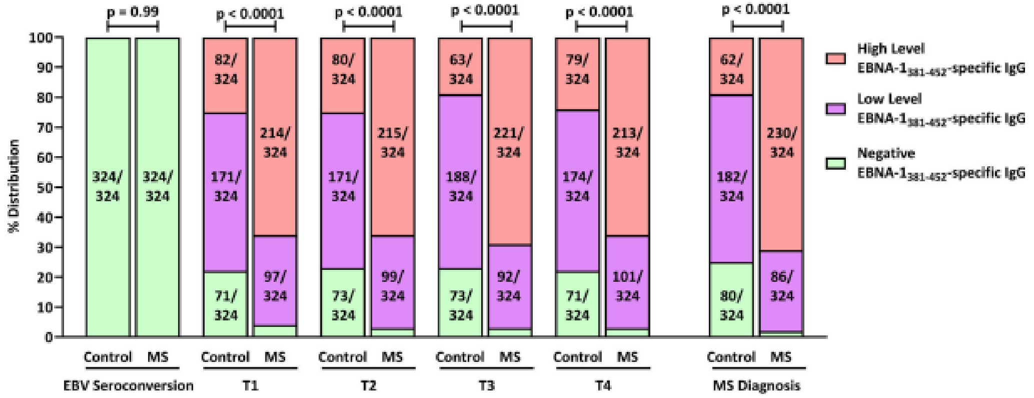
Received: 13 May 2025

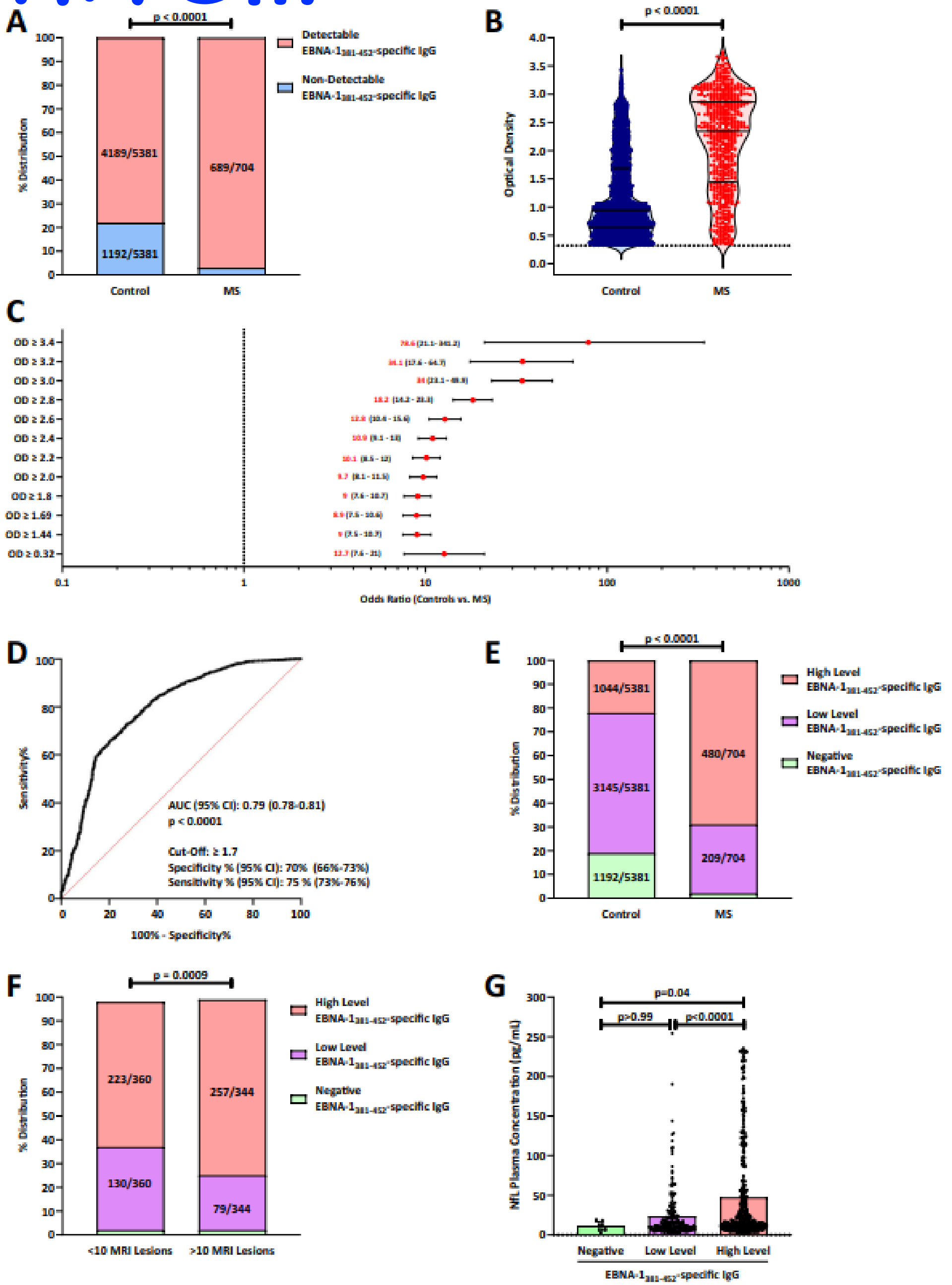
Accepted: 1 July 2025

Published online: 14 July 2025

Check for updates

Hannes Vietzen[1], Laura M. Kühner[1], Sarah M. Berger[1], Markus Ponleitner[2,3], Marianne Graninger[1], Charlotte Pistorius[4], Christof Jungbauer[4,5], Markus Reindl[6], Henrieke Saucke[7], Franziska Kauth[7], Eva-Maria Wendel[8], Kevin Rostásy[7], Markus Breu[2,3], Barbara Kornek[2,3], Gabriel Bsteh[2,3], Thomas Berger[2,3], Paulus Rommer[2,3,9] & Elisabeth Puchhammer-Stöckl[1,9]



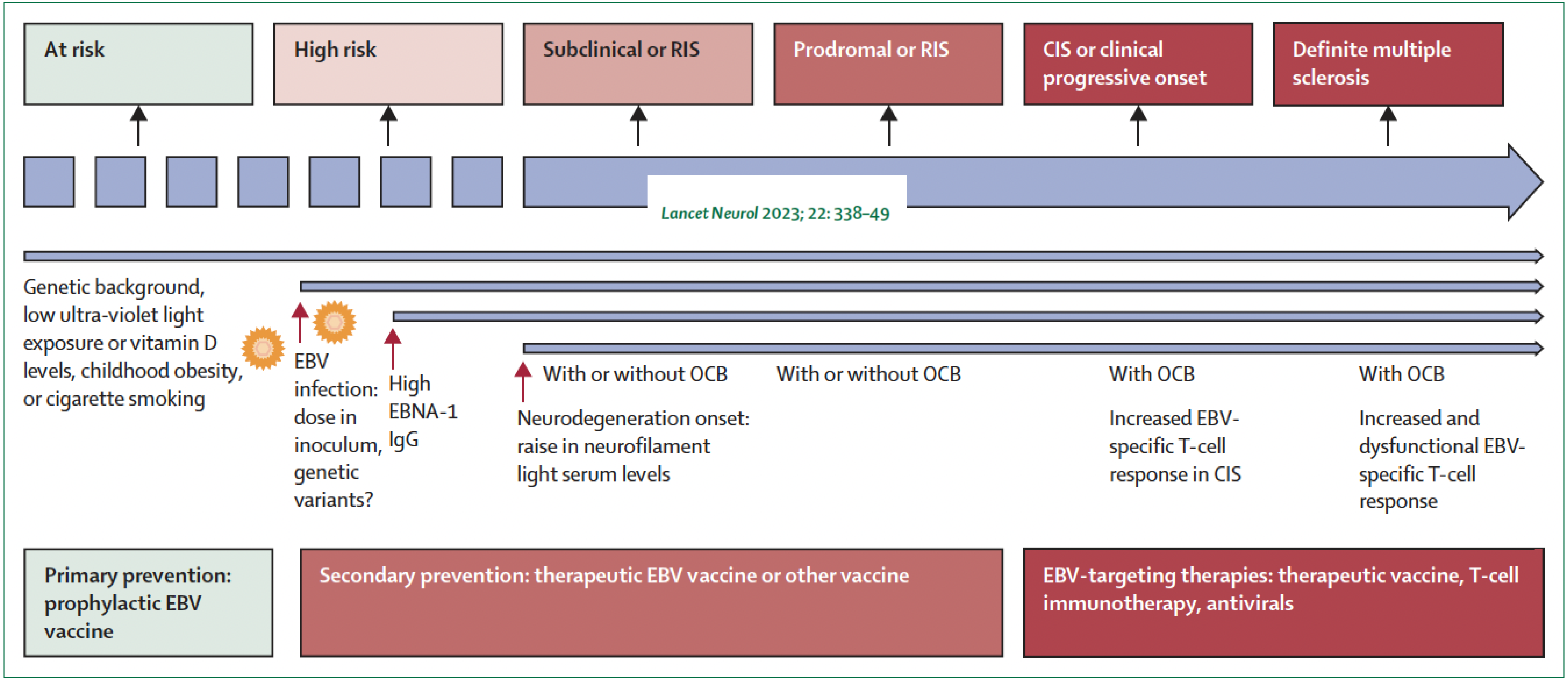


EBV et SEP : perspectives

Epstein-Barr virus as a cause of multiple sclerosis: opportunities for prevention and therapy

Lancet Neurol 2023; 22: 338–49

Francesca Aloisi, Gavin Giovannoni, Marco Salvetti



De l'EM/SFC au Covid long…

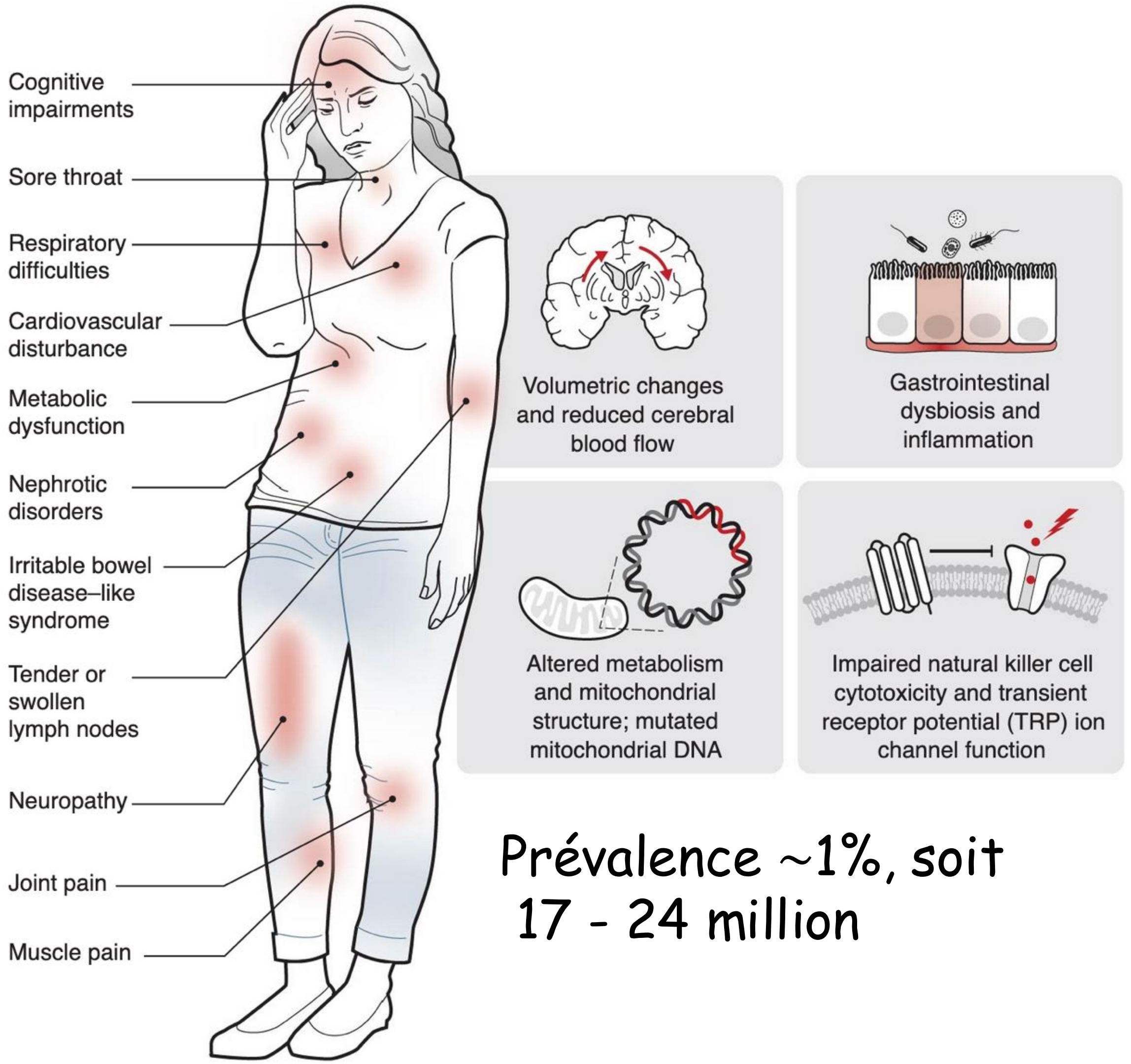
ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature

Anthony L. Komaroff[1]* and W. Ian Lipkin[2]

The persistence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis

Ankush Dehlia, Mark A. Guthridge *

Results: We identified 13 eligible studies that reported a total of 1973 LC patients. Our meta-analysis indicated that 51% (95% CI, 42%–60%) of LC patients satisfied ME/CFS diagnostic criteria, with fatigue, sleep disruption, and muscle/joint pain being the most common symptoms. Importantly, LC patients also experienced the ME/CFS hallmark symptom, post-exertional malaise.



Prévalence ~1%, soit 17 - 24 million

Marshall-Gradisnik and Eaton-Fitch, Science 2022

Conclusion

- Aucun doute: les virus peuvent entraîner des maladies chroniques…
- Toutes les associations ne sont pas robustes
- La preuve formelle de causalité est difficile à obtenir
- Perspective: utiliser des approches de prévention ou de traitement pour démontrer le lien de causalité

Merci au laboratoire de Virologie ULR3610
Univ Lille, CHU de Lille

Merci pour votre attention

ek.alidjinou@chu-lille.fr