



HAL
open science

Un vaccin contre le virus d'Epstein-Barr : une réalité pour demain, mais pour qui ?

Henri Gruffat

► **To cite this version:**

Henri Gruffat. Un vaccin contre le virus d'Epstein-Barr : une réalité pour demain, mais pour qui ?. Virologie, John Libbey Eurotext 2016, 10.1684/vir.2016.0676 . hal-02010641

HAL Id: hal-02010641

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02010641>

Submitted on 7 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Un vaccin contre le virus d'Epstein-Barr : une réalité pour demain, mais pour qui ?

Henri Gruffat

henri.gruffat@ens-lyon.fr

¹CIRI, International Center for Infectiology Research, Université de Lyon, Lyon, France.

²INSERM, U1111, Lyon, France.

³Ecole Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France.

⁴Université Claude Bernard Lyon 1, Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon, France.

⁵CNRS, UMR5308, Lyon, France.

Plus de 95% de la population mondiale adulte est infectée par le virus d'Epstein-Barr (EBV), (virus appartenant à la famille des herpesviridae qui infecte principalement les lymphocytes B). Le virus, transmis par la salive, infecte généralement son hôte au moment de la petite enfance et cette infection est largement asymptomatique. Si l'infection intervient plus tardivement, à l'adolescence ou chez le jeune adulte, elle conduit dans environ 40% des cas au développement d'une pathologie aiguë appelée mononucléose infectieuse (MNI). Rien qu'aux États-Unis, 125 000 cas de MNI sont déclarés chaque année. L'agent causal de la MNI est aussi associé au développement de nombreux cancers dérivés soit de lymphocytes soit de cellules épithéliales (**Tableau 1**). On estime, d'une part, qu'environ 10% des cancers associés à une infection virale le sont avec EBV ; et, d'autre part, que, chaque année en moyenne, environ 200 000 nouveaux cas de cancers associés à EBV sont diagnostiqués dans le monde. Par ailleurs, EBV est aussi associé au développement de maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques (1).

Le cycle biologique du virus est assez complexe et passe par une phase d'infection latente durant laquelle le virus induit l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules B primaires en cellules B mémoires. Durant cette phase, l'infection entraîne une réponse immunitaire humorale et cellulaire dirigée contre les protéines de la phase de latence. Lors de la différenciation terminale en plasmocytes des cellules infectées, le cycle viral productif est activé et des virions sont produits qui vont pouvoir infecter des cellules épithéliales capables de produire une grande quantité de virions. Les nombreuses protéines virales exprimées au cours du cycle productif sont également des cibles importantes de la réponse immunitaire cellulaire. Les cellules Natural Killer et les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) anti-EBV sont les principaux acteurs de la réponse immunitaire qui contrôle efficacement l'infection (2). Le rôle primordial des CTL anti-EBV serait de contrôler la prolifération des cellules B infectées de façon latente.

Tableau I : Cancers associés à EBV

Tumeur	Sous-type	Période de latence	Association à EBV
Maladies Lymphoprolifératives			
Lymphocytes B			
Lymphome de Burkitt (BL)	Endémique	3 à 8 ans	100 %
	Sporadique	3 à 8 ans	15 à 80 %
	Associé à l'infection HIV-1	3 à 8 ans	30 à 40 %

Désordres lymphoprolifératifs	post-transplantation (PTLD)	< 1 an post-transplantation	> 90 %
	associés à un désordre immunologique	< 3 mois	100 %
	associés à l'infection HIV-1	< 8 ans post-HIV	> 80 %
Lymphomes non hodgkinien (DLBCL)	associés à une immunodéficience endogène	> 30 ans	> 50 %
	Pyothorax	> 30 ans	100 %
	diffus à large cellule B des personnes âgées	> 30 ans	> 50 %
	Associés à l'infection HIV-1		30 à 80 %
Lymphomes de hodgkin (HD)	Forme à cellularité mixte	> 10 ans	80 à 90 %
	Nodulaires sclérosants	> 10 ans	15 à 30 %
	Associés à l'infection HIV-1		> 90 %
Lymphocytes T			
Lymphomes T	Lymphome périphérique	1 à 2 ans	100 %
	associés à un désordre immunologique de l'enfant	1 à 2 ans	100 %
Cellules NK			
Type nasal	Lymphome extra-nodal NK/T	> 30 ans	100 %
Leucémie cellules NK agressif		> 30 ans	100 %
Cancers cellules épithéliales			
Cancer du Rhinopharynx (NPC)	Non kératinisé	> 30 ans	100 %
	kératinisé	> 30 ans	30 à 100 %
Carcinome Gastrique (GC)		> 30 ans	3 à 15 %
Autres tissus			
Leiomyosarcoma	Associé à l'infection HIV	< 3 ans post-HIV	100 %
	Post-transplantation	< 3 an post-transplantation	100 %

L'implication d'EBV dans de nombreuses pathologies présentant une fréquence très importante est un argument très fort pour inciter au développement d'un vaccin contre EBV. Cette idée a été émise pour la première fois il y a plus de 40 ans par le découvreur du virus EBV : Sir Antony Epstein (3). Cependant, malgré des efforts soutenus, le vaccin anti-EBV n'est pas encore finalisé, même si des résultats prometteurs ont été obtenus. La principale difficulté pour le développement d'un vaccin anti-EBV provient du caractère parcellaire de notre connaissance du déroulement de l'infection par EBV *in vivo*. Cela est la conséquence directe de l'absence d'un véritable modèle animal de l'infection par EBV. En effet le modèle primate non humain (Tamarin à crête blanche) présente de nombreuses limites. Outre qu'il soit maintenant une espèce protégée, il n'est pas un hôte naturel pour EBV. D'ailleurs EBV n'établit pas d'infection latente dans les cellules B de ce singe, contrairement aux cellules B humaines. Aujourd'hui, le modèle des souris humanisées semble prometteur, car il est possible d'y recréer différentes pathologies associées à EBV. Cependant, l'absence d'infection des cellules épithéliales de l'animal ne permet pas la reconstitution de toutes les pathologies associées à EBV chez l'Homme. L'utilisation de virus animaux proches d'EBV comme le Rhésus lymphocryptovirus (LCV) qui reproduit chez son hôte naturel (le macaque rhésus) la majorité des symptômes d'EBV est cependant un modèle utile pour des études de vaccination.

Type de vaccin. Deux types de vaccin sont actuellement étudiés pour lutter contre EBV. Un vaccin prophylactique qui vise à neutraliser le virus pour bloquer l'infection et un vaccin thérapeutique qui vise à induire ou améliorer la réponse cellulaire anti EBV chez certains patients (4).

Un vaccin prophylactique. Dans la conception d'un vaccin prophylactique contre un virus, l'induction d'une réponse anticorps neutralisante est généralement recherchée. Les glycoprotéines de l'enveloppe virale sont donc des cibles privilégiées. EBV porte à sa surface de nombreuses glycoprotéines (gp350, gB, gH, gL, gp42, gM, gN, BMRF2, BDLF2, BDLF3, BILF2, BILF1, BARF1). La gp350 a été la plus intensément étudiée pour servir de base à un vaccin. Elle a un rôle particulier dans l'infection car elle permet l'attachement du virus sur le récepteur cellulaire CD21 présent à la surface des lymphocytes B, principales cibles d'EBV. C'est la glycoprotéine la plus abondante à la surface des virions et la plus exprimée par les cellules infectées par EBV. De plus, gp350 est la cible majeure d'anticorps capables de neutraliser l'infection de cellules B ; elle est également un antigène et une cible importants reconnus par l'immunité cellulaire (5-7). D'autres glycoprotéines EBV comme la gp42 ou la gH sont également capables d'induire l'expression d'anticorps neutralisants. Cependant ceux-là semblent moins efficaces que ceux dirigés contre la gp350 (8). Pour ces différentes raisons, la majorité des essais de vaccination ont été faits en utilisant de la gp350 recombinante. Plus récemment, il a été décrit la production de particules pseudo-virales (VLP) ne contenant pas de génome et dans lesquelles plusieurs protéines virales impliquées dans la transformation cellulaire ont été inactivées ou supprimées. La vaccination de souris avec ces VLP induit la production d'anticorps neutralisants et une réponse immunitaire cellulaire (9). Cependant, si cette approche est prometteuse, compte-tenu des propriétés oncogéniques d'EBV, l'acceptabilité de ce type de vaccin pour une utilisation en santé humaine reste incertaine.

Un vaccin thérapeutique. Dans le cas d'un vaccin thérapeutique, l'induction d'une immunité cellulaire dirigée contre EBV chez des patients souffrants de certaines pathologies (NPC, HD...) est l'objectif principal recherché. Une des difficultés de cette approche est que le

nombre de protéines virales exprimées dans les cellules cancéreuses est variable selon la pathologie concernée. La protéine EBNA-1 est la seule protéine virale exprimée dans tous les cas de cancers associés à EBV. C'est aussi l'une des principales cibles des cellules T CD4 avec les protéines membranaires LMP1 et LMP2 qui sont aussi de bonnes cibles pour des cellules T CD8. Ceci rend possible ce type d'approche.

Observations avec un vaccin prophylactique. A ce jour, plusieurs essais cliniques de phases I et II ont été réalisés et ont donné des résultats assez encourageants. Le premier essai clinique de phase II date de 2007 (10) et montre que, sur une période d'observation de 18 mois portant sur 181 personnes non infectées par EBV au départ, la vaccination de jeunes adultes avec de la gp350 recombinante diminue le risque de développer une MNI de 10 % chez les contrôles à seulement 2% chez les personnes vaccinées. Cependant, malgré la production d'anticorps neutralisants, la vaccination ne semble pas prévenir l'infection. Ce résultat suggère que le vaccin utilisé peut réduire les risques de pathogénie associée sans nécessairement empêcher l'infection. Le même type de vaccin donné à des patients en attente de transplantation rénale non infectés par EBV, ne semble pas donner de résultats satisfaisants (30% seulement produisent des anticorps neutralisants). Ces résultats sont probablement la conséquence de l'état d'immunodépression associée à la déficience rénale dont souffrait les patients de cette étude (11).

Observations avec un vaccin thérapeutique. La pertinence de concevoir un vaccin thérapeutique anti-EBV repose sur des observations cliniques issues d'essais de perfusions de lymphocytes T spécifiques d'EBV (CTL dirigées contre les protéines virales LMP1 et LMP2). Chez des patients souffrant de lymphome de Hodgkin, de lymphome non hodgkinien ou du carcinome du rhinopharynx, les résultats des premières études sont encourageants : cette thérapie cellulaire spécifique d'EBV peut nettement améliorer la survie de certains de ces patients (12-15). Donc, un vaccin qui induit des réponses lymphocytaires T dirigées contre des protéines de latence d'EBV exprimées dans la tumeur pourrait améliorer la survie de patients.

Qui vacciner. Malgré les résultats très encourageants obtenus lors des essais cliniques de phase II, à ce jour, aucun essai de phase III n'a été mis en place. On peut se demander ce qui freine le développement de ce vaccin. Étant donné la très grande diversité des pathologies associées à EBV, il est peu probable qu'un seul vaccin applicable à toutes les maladies associées à l'EBV puisse être développé. La vaccination contre EBV doit obligatoirement tenir compte de différents facteurs comme la localisation géographique caractéristique de certaines pathologies (NPC en Asie du Sud-Est, BL endémique en Afrique équatoriale), la période d'incubation nécessaire entre l'infection et le développement de la pathologie (MNI : 4 à 6 semaines, NPC : >30ans), et l'âge initial de l'infection. Cette grande disparité complique la stratégie de vaccination à mettre en œuvre. Cependant, selon la pathologie considérée, penser à une vaccination anti-EBV n'est pas sans intérêt. Ainsi, d'après une étude récente, 37% des étudiants qui entrent dans à l'université ? aux États-Unis sont séronégatifs pour EBV et 46% d'entre eux font une séroconversion pendant leurs trois années de collège. Parmi ces derniers, 77% développent une MNI. Dans 10% des cas, la MNI est associée à des symptômes assez importants (asthénie prolongée) voire graves avec atteinte neurologique chez 1% d'entre eux (16). La MNI est d'ailleurs la cause la plus fréquente d'absentéisme des nouvelles recrues de l'armée américaine. Dans les pays développés, ces observations épidémiologiques plaident pour l'utilité d'un vaccin capable de prévenir la maladie avec administration vers l'âge de 11-12 ans (en

même temps que le vaccin contre le papillomavirus par exemple) chez les enfants EBV négatifs. La diminution du risque de déclarer une MNI grâce à la vaccination aurait aussi certainement un effet positif sur les risques de développement d'un lymphome de Hodgkin (17) ou de la sclérose en plaque (18), ces pathologies liées à EBV étant probablement une des conséquences du désordre immunologique induit par EBV lors de la MNI (19).

L'intérêt de la vaccination contre EBV dans l'objectif de protéger les enfants contre le lymphome de Burkitt, notamment en Afrique, est certainement important. Néanmoins, dans cette région du monde, l'infection par EBV est généralement très précoce (50% des enfants sont infectés dans leur 1^{ère} année), et il n'est certainement pas aisé de vacciner si précocement surtout, s'il est nécessaire d'effectuer trois injections pour obtenir une immunité protectrice. Cependant, cela n'est pas impossible car déjà mis en œuvre dans certains pays avec les vaccins de la petite enfance auxquels le vaccin contre l'hépatite B a été ajouté.

EBV est associé à diverses lympho-proliférations chez les personnes immunodéprimées notamment suite à une transplantation ou à l'infection par HIV. Le risque de développer une PTLD est 25 à 30 fois plus élevé chez une personne séronégative pour EBV avant la transplantation que chez une personne qui était séropositive. Une vaccination prophylactique contre EBV non seulement réduirait les risques liés à la primo-infection, mais pourrait aussi diminuer les risques de développer une PTLD lors d'une transplantation ; cette dernière hypothèse n'a pas encore été évaluée. En ce qui concerne le carcinome du rhinopharynx et le carcinome gastrique, seules des études rétrospectives après vaccination prophylactique pourraient révéler son efficacité. Il faudrait alors arriver à démontrer l'efficacité directe d'un vaccin prophylactique visant à prévenir ces pathologies qui se développent plus de 30 ans après l'infection. Cependant, ceci a déjà été réalisé avec la vaccination anti hépatite B pratiquée chez l'enfant et qui protège contre le développement d'un cancer du foie 15 à 20 ans plus tard. En revanche, la mise au point de vaccins thérapeutiques avec le développement de CTL ciblant les épitopes codés par les protéines virales LMP1, LMP2 et EBNA1 devrait permettre des avancées cliniques encourageantes (20).

Contrairement à l'idée initiale émise par Epstein, la vaccination anti-EBV ne permet pas de bloquer l'infection. En revanche, elle peut prévenir l'apparition de symptômes liés à l'infection et réduire les risques de développement de tumeurs associées à EBV. Cet effet protecteur limité n'est pas un obstacle au développement d'un tel vaccin car, par exemple, le vaccin actuellement utilisé contre le virus Varicelle Zona (VZV), un autre virus herpes, ne prévient pas l'infection par le virus mais protège des symptômes de la maladie. Par ailleurs, ce résultat de vaccination est peut-être souhaitable. En effet, l'incapacité du vaccin à prévenir l'infection EBV pourrait se révéler être un avantage car des recherches récentes réalisées sur la souris avec le virus MHV68, un virus murin homologue de EBV, ont montré que l'infection des souris par MHV68 les protégerait contre des infections bactériennes ultérieures (21). L'infection par le virus permettrait de stimuler le système de défense de l'animal. Reste à savoir si cela est aussi vrai chez l'Homme.

Références :

1. Levin, L.I., Munger, K.L., O'Reilly, E.J., Falk, K.I. and Ascherio, A. (2010) Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, **67**, 824–830.

2. Münz,C. (2016) Epstein Barr virus - a tumor virus that needs cytotoxic lymphocytes to persist asymptotically. *Curr. Opin. Virol.*, **20**, 34–39.
3. Epstein,M.A. and Achong,B.G. (1973) The EB virus. *Annu. Rev. Microbiol.*, **27**, 413–436.
4. Cohen,J.I. (2015) Epstein–barr virus vaccines. *Clin. Transl. Immunol.*, **4**, e32.
5. Thorley-Lawson,D.A. and Poodry,C.A. (1982) Identification and isolation of the main component (gp350-gp220) of Epstein-Barr virus responsible for generating neutralizing antibodies in vivo. *J Virol*, **43**, 730–6.
6. Adhikary,D., Behrends,U., Moosmann,A., Witter,K., Bornkamm,G.W. and Mautner,J. (2006) Control of Epstein-Barr virus infection in vitro by T helper cells specific for virion glycoproteins. *J. Exp. Med.*, **203**, 995–1006.
7. Kanekiyo,M., Bu,W., Joyce,M.G., Meng,G., Whittle,J.R.R., Baxa,U., Yamamoto,T., Narpala,S., Todd,J.-P., Rao,S.S., *et al.* (2015) Rational Design of an Epstein-Barr Virus Vaccine Targeting the Receptor-Binding Site. *Cell*, **162**, 1090–1100.
8. Sashihara,J., Burbelo,P.D., Savoldo,B., Pierson,T.C. and Cohen,J.I. (2009) Human antibody titers to Epstein–Barr Virus (EBV) gp350 correlate with neutralization of infectivity better than antibody titers to EBV gp42 using a rapid flow cytometry-based EBV neutralization assay. *Virology*, **391**, 249–256.
9. Ruiss,R., Jochum,S., Wanner,G., Reisbach,G., Hammerschmidt,W. and Zeidler,R. (2011) A virus-like particle-based Epstein-Barr virus vaccine. *J Virol*, **85**, 13105–13.
10. Sokal,E.M., Hoppenbrouwers,K., Vandermeulen,C., Moutschen,M., Léonard,P., Moreels,A., Haumont,M., Bollen,A., Smets,F. and Denis,M. (2007) Recombinant gp350 Vaccine for Infectious Mononucleosis: A Phase 2, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy of an Epstein- Barr Virus Vaccine in Healthy Young Adults. *J. Infect. Dis.*, **196**, 1749–1753.
11. Rees,L., Tizard,E.J., Morgan,A.J., Cubitt,W.D., Finerty,S., Oyewole-Eletu,T.A., Owen,K., Royed,C., Stevens,S.J., Shroff,R.C., *et al.* (2009) A phase I trial of epstein-barr virus gp350 vaccine for children with chronic kidney disease awaiting transplantation. *Transplantation*, **88**, 1025–1029.
12. Roskrow,M.A., Suzuki,N., Gan,Y., Sixbey,J.W., Ng,C.Y.C., Kimbrough,S., Hudson,M., Brenner,M.K., Heslop,H.E. and Rooney,C.M. (1998) Epstein-Barr Virus (EBV)-Specific Cytotoxic T Lymphocytes for the Treatment of Patients With EBV-Positive Relapsed Hodgkin’s Disease. *Blood*, **91**, 2925–2934.
13. Bollard,C.M., Gottschalk,S., Torrano,V., Diouf,O., Ku,S., Hazrat,Y., Carrum,G., Ramos,C., Fayad,L., Shpall,E.J., *et al.* (2014) Sustained Complete Responses in Patients With Lymphoma Receiving Autologous Cytotoxic T Lymphocytes Targeting Epstein-Barr Virus Latent Membrane Proteins. *J. Clin. Oncol.*, **32**, 798–808.
14. Straathof,K.C.M., Bollard,C.M., Papat,U., Huls,M.H., Lopez,T., Morriss,M.C., Gresik,M.V., Gee,A.P., Russell,H.V., Brenner,M.K., *et al.* (2005) Treatment of nasopharyngeal carcinoma with Epstein-Barr virus–specific T lymphocytes. *Blood*, **105**, 1898–1904.
15. Smith,C., Tsang,J., Beagley,L., Chua,D., Lee,V., Li,V., Moss,D.J., Coman,W., Chan,K.H., Nicholls,J., *et al.* (2012) Effective Treatment of Metastatic Forms of Epstein-Barr Virus–Associated Nasopharyngeal Carcinoma with a Novel Adenovirus-Based Adoptive Immunotherapy. *Cancer Res.*, **72**, 1116–1125.
16. Balfour,H.H. and Verghese,P. (2013) Primary Epstein–Barr Virus Infection: Impact of Age at Acquisition, Coinfection, and Viral Load. *J. Infect. Dis.*, **207**, 1787–1789.

17. Hjalgrim,H., Askling,J., Rostgaard,K., Hamilton-Dutoit,S., Frisch,M., Zhang,J.-S., Madsen,M., Rosdahl,N., Konradsen,H.B., Storm,H.H., *et al.* (2003) Characteristics of Hodgkin's Lymphoma after Infectious Mononucleosis. *N. Engl. J. Med.*, **349**, 1324–1332.
18. Handel,A.E., Williamson,A.J., Disanto,G., Handunnetthi,L., Giovannoni,G. and Ramagopalan,S.V. (2010) An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PloS One*, **5**.
19. Chen,M.-R. (2011) Epstein–Barr virus, the immune system, and associated diseases. *Virology*, **2**, 5.
20. Chia,W.-K., Teo,M., Wang,W.-W., Lee,B., Ang,S.-F., Tai,W.-M., Chee,C.-L., Ng,J., Kan,R., Lim,W.-T., *et al.* (2014) Adoptive T-cell Transfer and Chemotherapy in the First-line Treatment of Metastatic and/or Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Mol. Ther.*, **22**, 132–139.
21. Barton,E.S., White,D.W., Cathelyn,J.S., Brett-McClellan,K.A., Engle,M., Diamond,M.S., Miller,V.L. and Virgin,H.W. (2007) Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature*, **447**, 326–329.