

## VIRUS D'EPSTEIN-BARR ET PROLIFÉRATIONS LYMPHOÏDES

---

**Martine Raphaël**

---

**L**e virus d'Epstein-Barr (EBV) est un virus à fort pouvoir transformant qui induit une réponse immune T cytotoxique restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ; sa persistance au sein de l'organisme humain est une situation paradoxale rendue possible par les mécanismes de maintien de latence virale utilisés par le virus et par l'efficacité du système immunitaire. Seule une partie des sujets immunocompétents développe, lors de la primo-infection par l'EBV, une mononucléose infectieuse, prolifération lymphoïde contrôlée. Le réservoir de l'EBV est, dans le compartiment hématopoïétique, une fraction minime de la population lymphoïde B et, sans doute, une fraction des cellules T. La faible fréquence de l'association de l'EBV aux lymphomes non hodgkiniens B de la population générale témoigne de l'importance du contrôle par le système des cellules T cytotoxiques (CTL) des cellules infectées par l'EBV [1].

L'implication de l'EBV est reconnue dans un nombre croissant de maladies lymphoïdes de nature B ou de nature T [2]. L'étude de l'association de l'EBV aux proliférations lymphoïdes T a été récemment facilitée par le développement de lignées T transformées par l'EBV (voir l'article de Montpellier *et al.*, p. 690 de ce numéro).

Les proliférations lymphoïdes B liées à l'EBV regroupent le lymphome de Burkitt, les lymphoproliférations des déficits immunitaires congénitaux ou acquis, les lymphomes pleuraux après pyothorax, la granulomatose lymphomatoïde. Les lymphomes T/NK périphériques sont essentielle-

ment représentés par les lymphomes de type nasal et les lymphomes angioimmunoblastiques. Enfin, il est clairement établi que l'EBV est présent dans 40 % à 80 % des cas de maladie de Hodgkin du sujet immunocompétent et dans pratiquement tous les cas associés au SIDA [3].

L'échappement au système immunitaire et l'immunodéficience sont primordiaux pour le développement d'une prolifération lymphoïde associée à l'EBV. Lorsque le phénotype de latence est celui des lignées lymphoblastoïdes, latence III dans laquelle les six protéines nucléaires (EBNA 1-6) et les trois protéines de membrane LMP1 et LMP2A et 2B sont synthétisées, la réponse CTL spécifique de l'EBV est préférentiellement dirigée contre les protéines nucléaires de haut poids moléculaire EBNA 3,4,6. L'échappement au système immunitaire peut être engendré par des mutations des régions des épitopes immunodominants comme ceux associés au phénotype HLA-A11 par exemple, ou par l'utilisation d'un programme alternatif de latence au cours de laquelle seule sera synthétisée EBNA1, protéine non immunogène (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1621*), caractérisant la latence I [1, 2]. Ces processus de régulation de l'expression génique de la latence sont réglés par des mécanismes de méthylation des régions régulatrices des promoteurs [4]. Ce type de latence caractérise le lymphome de Burkitt dans lequel l'échappement au système immunitaire est renforcé par la diminution d'expression des molécules d'adhérence, des molécules du CMH de classe I et par l'altération des processus de présentation antigénique

---

### ADRESSE

M. Raphaël : professeur des universités, praticien hospitalier. Service d'hématologie biologique, Hôpital Avicenne. Équipe d'Accueil EA1625 UFR SMBH Léonard-de-Vinci, Université Paris XIII, 129, route de Stalingrad, 93009 Bobigny Cedex, France.

du fait de la diminution de l'expression des protéines transporteuses des peptides apprêtés TAP1 et TAP2 [1]. Un autre exemple d'échappement au système immunitaire est celui de la maladie de Hodgkin lors de laquelle l'EBV infectant les cellules de Sternberg exprime une latence II (EBNA1+, LMP1+). Dans cette situation, on a mis à jour des phénomènes d'immunosuppression locale liés à la présence d'interleukine-10, une cytokine possédant des propriétés immunosuppressives produite par les cellules infectées par l'EBV [5]. Dans les déficits immunitaires profonds, après transplantation d'organe ou lors des stades tardifs du SIDA au cours desquels les localisations cérébrales primitives sont plus fréquentes, les lymphomes immunoblastiques B, associés à l'EBV dans plus de 90 % des cas, se comportent comme des lignées lymphoblastoïdes exprimant les différents gènes de latence nucléaires et membranaires [3].

Les proliférations lymphoïdes B associées à l'EBV posent la question de son rôle direct ou comme co-facteur de la transformation cellulaire. Chacune des maladies lymphoïdes citées permet de soulever des hypothèses physiopathologiques différentes quant au rôle de l'EBV.

Bien que l'EBV ait été découvert à partir d'une lignée dérivée d'un lymphome de Burkitt, la fréquence à laquelle on le retrouve n'est pas constante dans ce type de lymphome. Sa présence varie de 90 % à 100 % des cas dans les zones d'endémie à 10-15 % des cas de lymphomes sporadiques et 50 % des cas d'Afrique du Nord et d'Amérique du Sud. Ainsi, le rôle de l'EBV reste encore à élucider dans cette affection lymphomateuse dont l'événement majeur est le réarrangement de l'oncogène *c-MYC* avec des points de cassure différents selon la présence ou non de l'EBV. A côté des arguments de fréquence en faveur d'un rôle de co-facteur, des éléments moléculaires récemment décrits suggèrent un rôle plus direct pour l'EBV ; des variations dans la séquence du gène d'EBNA1 seraient, par exemple, en faveur d'un potentiel oncogénique d'EBNA1 mutée [6]. La mise en évidence par de multiples

sondes de la présence du génome viral intégré dans le génome humain, défectueux dans 3 cas sur 9 cas testés qui n'exprimaient pas la protéine EBNA1, fait s'interroger sur la présence du virus car il peut être encore indétectable par les méthodes actuelles. Il est à noter que, lors de l'intégration, les gènes *EBER* (*Epstein-Barr encoded RNA*, mis en évidence par hybridation *in situ* et considéré comme l'un des meilleurs témoins de la présence d'EBV dans les tumeurs) et *LMP* sont parmi les gènes délétés, et que l'intégration de l'EBV au sein du génome peut aboutir à une instabilité chromosomique [7].

Dans les situations de déficits immunitaires congénitaux, ou acquis après transplantation d'organe ou infection par le VIH, l'induction de la prolifération lymphoïde B par l'EBV est clairement établie. Le modèle animal de lymphoprolifération induite par l'EBV chez la souris immunodéficente permet d'en approcher les mécanismes physiopathologiques et de tester l'efficacité d'abord thérapeutiques innovants par l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou de cellules cytotoxiques spécifiques de l'EBV [8]. Après transplantation d'organe, le spectre des proliférations lymphoïdes s'étend de l'hyperplasie aux lymphomes immunoblastiques. Ces proliférations apparaissent polyclonales, oligoclonales ou monoclonales lors de l'analyse des gènes des immunoglobulines et du génome de l'EBV, justifiant ainsi l'hypothèse d'un avantage prolifératif d'une population cellulaire infectée par l'EBV. Cette prolifération cellulaire émerge d'un ensemble de cellules contenant différents isolats viraux : la mise en évidence d'un lien entre des variations moléculaires de l'EBV et l'apparition d'une prolifération tumorale est au centre de nombreuses recherches. Les principaux axes concernent le profil moléculaire de l'EBV (type A ou 1 et type B ou 2) et la détermination de mutations de gènes viraux de latence ou de réplication qui pourraient conférer un pouvoir oncogénique déterminant à l'EBV [9]. Par exemple, l'implication des mutations du gène *BNLFI* codant pour LMP1, protéine transformante majeure de

l'EBV, est en cours d'évaluation dans les maladies tumorales ou non tumorales associées à l'EBV [10].

Dans les lymphomes du SIDA, on connaît bien les variations de fréquence de l'EBV selon leur localisation et leur type histologique. Parmi ces lymphomes, les lymphomes primitifs des séreuses, constamment associés au virus herpès KSHV/HHV8 (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1605*), et dans plus de 50 % des cas à l'EBV, sont particulièrement intéressants car il s'agit du seul exemple de lymphome dans lequel les cellules tumorales sont co-infectées par deux virus herpès, soulevant la question des interactions virales dans ce modèle pathologique unique. Il est à noter que dans ce lymphome, dont la morphologie est intermédiaire entre un aspect immunoblastique et anaplasique, avec une nette différenciation plasmocytaire, la latence de l'EBV est de type I avec une faible expression des *EBER* [11].

Dans les lymphomes T/NK, deux aspects physiopathologiques sont à distinguer. Celui des proliférations T/NK de type nasal, associées dans pratiquement tous les cas à la présence de l'EBV détecté dans toutes les cellules tumorales qui expriment préférentiellement *EBNA1* et *LMP1*, plaide en faveur d'un rôle primordial de l'EBV dans le déclenchement d'une telle prolifération lymphomateuse. Celui des lymphomes T périphériques angio-immunoblastiques où la détection de l'EBV dans un contingent plus ou moins important de cellules T ou B suggère que l'EBV ne joue pas un rôle initial mais serait plutôt impliqué dans la progression tumorale [4].

La très grande complexité des relations entre l'EBV et la cellule hôte infectée est sous-tendue par les modifications de la machinerie cellulaire ; celles-ci impliquent la transmission du signal et la régulation de l'apoptose et du cycle cellulaire [12]. Le rôle de la protéine LMP1 dans l'activation du système de transcription NF- $\kappa$ B, utilisant une voie similaire à celle de la famille du récepteur du TNF, a été bien montré [13]. Plus récemment, on a proposé que la présence de l'EBV active une voie de transmission du signal alternative,