

Virus EB, transplantation hépatique, et syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

Un syndrome lymphoprolifératif (SLP) post-transplantation — polyclonal ou monoclonal, diffus ou focal, aigu ou insidieux — survient chez 1 à 10 % des transplantés [1]. La présence quasi constante du virus EB y est bien établie, répondant primitivement à un état d'infection latente de cellules lymphoïdes B au sein du SLP [2]. Celui-ci, associé au traitement immunosuppresseur agressif posttransplantation, relève donc très probablement d'une réactivation de l'infection EB latente d'un petit nombre de cellules B à croissance jusque-là contrôlée — une infection première en période post-transplantation augmentant, bien entendu, les risques de lymphome. Ces cellules lymphoïdes infectées hébergent les épisomes du virus EB, formes circulantes du génome viral trouvé dans les infections latentes ; ensuite, l'expression de trois des gènes du répertoire limité exprimé par les épisomes mène la prolifération virale [3]. L'expression du gène EBER-1, codant pour un petit ARN messager, est également observée tôt au cours de l'infection EB latente ; bien que les transcrits de ces gènes, dont la fonction est inconnue, ne soient pas nécessaires à la prolifération lymphoïde, leur expression est forte — jusqu'à 10^7 copies par cellule — au cours de l'infection latente par le virus EB [4]. L'intérêt de la détection de l'ARN EBER-1 pour identifier les cellules infectées par le virus EB sur des tissus fixés par le formol et en coupes incluses dans la paraffine a été démontré [5].

C'est sur ces bases que Randhawa *et al.* [6] (division d'anatomie pathologique de la transplantation, Pittsburgh, USA) ont étudié par hybridation *in situ* l'expression du gène EBER-1 sur des biopsies hépatiques d'enfants et de jeunes adultes ayant eu une allogreffe de foie, et ayant ou n'ayant pas développé un SLP post-transplantation. Le premier groupe (24 sujets) a développé un

SLP dans un délai de 5 à 640 semaines (12,5 semaines en moyenne) post-greffe ; la première biopsie hépatique a été faite deux jours à 22 mois avant l'écllosion du SLP. La localisation de celui-ci, lors du diagnostic, était le foie (7 cas), les amygdales ou le tissu lymphoïde du cavum (5 cas), le tube digestif, la trachée, les voies biliaires, les méninges ou les ganglions périphériques dans cinq cas, et était d'emblée disséminée dans trois cas. Dans le groupe témoin de 20 enfants (10 mois à 16 ans) n'ayant pas développé de SLP (biopsie hépatique 5 à 1 790 jours après la transplantation, surveillance 9 à 71 mois après la biopsie, soit au total jusqu'à 539 semaines après transplantation), le spectre clinique des maladies ayant conduit à la transplantation hépatique était le même que dans le groupe SLP. Soixante et onze pour cent (17 sur 24) des sujets développant un SLP avaient de 1 à 40 % de cellules mononucléées hépatiques positives pour le gène EBER-1, 59 % (10 sur 17) de ceux-ci ayant une histopathologie évocatrice d'hépatite à virus EB. En revanche, 10 % (2 sur 20) seulement des sujets du groupe témoin avaient de rares cellules EBER-1 positives. L'intérêt majeur de ce travail est que l'expression d'EBER-1 a été trouvée 17 fois sur 24 avant (2 jours à 22 mois) le développement du SLP. L'intervalle entre la détection de l'ARNm EBER-1 et l'écllosion de celui-ci était de 0 à 50 jours chez 10 malades, de 51 à 100 jours chez trois malades et supérieur à 100 jours chez quatre malades. Chez 10 des 17 sujets où des cellules EBER-1 positives ont été identifiées dans le foie, le lymphome ultérieur s'est lui aussi développé dans le foie, et dans les sept autres cas dans les organes extra-hépatiques. L'expression du gène EBER-1 a été démontrée dans les 11 tissus atteints par le SLP qui ont pu être, eux-mêmes, étudiés par hybri-

ation *in situ*. L'ARNm de l'EBER-1 a, non seulement, été détecté dans des cellules mononucléées du foie, mais aussi dans un petit nombre d'hépatocytes, constatation inattendue puisqu'on pensait que le virus EB n'infectait pas d'autres cellules que les cellules lymphoïdes et les cellules épithéliales des muqueuses : il est possible que la positivité EBV des hépatocytes soit le résultat d'une fusion entre hépatocytes et lymphocytes infectés, le virus EB étant un promoteur de fusion cellulaire. Les cellules épithéliales des ductules biliaires et les cellules endothéliales étaient toujours négatives pour l'ARNm EBER-1. La majorité des cellules lymphoïdes positives étaient CD20⁺, très peu étaient CD43⁺, ce qui suggère que les cellules EBER-1 étaient surtout B. Tous les sujets séropositifs pour l'EBV avaient de l'ARNm EBER-1 dans leur foie, alors qu'inversement six patients séronégatifs (et développant un SLP) étaient négatifs pour l'ARNm EBER-1.

Finalement, ce travail montre : (a) que les lymphocytes des sinusoides et des espaces portes hépatiques peuvent abriter le virus EB, comme peuvent le faire la muqueuse oro-pharyngée, la glande lacrymale, les ganglions lymphatiques ou les lymphocytes circulants ; et surtout que (b) cette infection peut précéder l'écllosion clinique et histopathologique évidente d'un SLP post-transplantation hépatique. La valeur prédictive, à l'échelon individuel, de la positivité EBER-1 en matière de lymphome post-greffe mériterait d'être confirmée par des études prospectives : mais la détection de telles cellules positives en l'absence de signes de rejet devrait inciter le clinicien à diminuer significativement l'immunosuppression, puisque l'infection par le virus EB répond, même en cas de syndrome prolifératif avancé, à l'immunomodulation. Est intéressant à noter le fait que la présence de cellu-

les lymphoïdes positives pour le virus EB, précédant la survenue d'un SLP, a également été signalée dans les ganglions lymphatiques de sujets atteints de SIDA [7], notion s'accordant avec le processus de carcinogenèse à étapes induit par ce virus. Contrairement à celles établies dans les carcinomes nasopharyngiens [8], la responsabilité directe du virus EB dans la survenue des lymphomes post-transplantation n'est pas encore formellement démontrée, mais il est de plus en plus clair, à la lumière de travaux comme celui-ci, qu'il y joue un rôle essentiel.

C. M.

-
1. Hanto DW, Gaji-Peczalska KJ, Frizzera G, *et al.* Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation : clinical, pathologic, and virologic findings and implications for therapy. *Ann Surg* 1983 ; 198 : 356-69.
 2. Young L, Alfieri C, Hennessy K, *et al.* Expression of Epstein-Barr virus transformation-associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1080-5.
 3. Kieff E, Liebowitz D. Epstein-Barr virus and its replication. In : Fields BN, Knipe DM, eds. *Fields Virology*, 2nd ed, vol. 2. New York ; Raven Press, 1990 ; 1889-920.
 4. Rooney C, Howe JG, Speck SH, Miller G. Influences of Burkitt's lymphoma and primary B cells on latent gene expression by the nonimmortalizing P3J-HR-1 strain of Epstein-Barr virus. *J Virol* 1989 ; 63 : 1531-9.
 5. Weiss LM, Chenn YY, Liu XF, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease : a correlative *in situ* hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol* 1991 ; 139 : 1259-65.
 6. Randhawa PS, Jaffre R, Demetris AJ, *et al.* Expression of Epstein-Barr-virus-encoded small RNA (by the EBER-1 gene) in liver specimens from transplant recipients with post-hepatic transplantation lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1717-4.
 7. Shibata D, Weiss LM, Nathwani BN, Brynes RK, Levine AM. Epstein-Barr virus in benign lymph node biopsies from individuals infected with the human immunodeficiency virus is associated with concurrent or subsequent development of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991 ; 77 : 1527-3.
 8. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 1992 ; 3 : 297-307.