



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: 2367

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Le rôle du virus d'Epstein-Barr dans l'oncogénèse

Présenté par
Laura SCHMUCK

Soutenu le 27/11/2024 devant le jury constitué de

Maxime Lehmann, directeur de thèse et président du jury

Emmanuel Boutant, membre du jury

Céline Gothscheck, membre du jury

Alice Eischen, membre du jury

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



Mise à jour sept. 2024

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET
	Béatrice HEURTAULT
	Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLIAT	Production de méd. anticancéreux
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie

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

Je souhaite exprimer ma gratitude à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de mon travail.

Premièrement, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à M. Maxime Lehmann pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Votre encadrement, votre bienveillance ainsi que votre expertise ont été des atouts précieux qui m'ont guidée dans la réalisation de cette thèse. Je suis particulièrement reconnaissante à M. Emmanuel Boutant pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie sincèrement pour le temps consacré à l'évaluation de cette thèse.

Ensuite, j'aimerais remercier chaleureusement Céline Gothscheck et Alice Eischen pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Enfin, j'aimerais également remercier ma famille et mes amis pour le soutien qu'ils m'ont apporté durant toutes ces années d'études de pharmacie et durant toute la rédaction de cette thèse.

Merci à tous.

Table des matières

<i>Liste des abréviations.....</i>	<i>8</i>
<i>Liste des figures.....</i>	<i>10</i>
<i>Liste des tableaux.....</i>	<i>10</i>
<i>I. Introduction sur le cancer d'origine virale.....</i>	<i>11</i>
<i>II. Mécanisme de cancérisation.....</i>	<i>12</i>
1) <i>La transformation cellulaire</i>	<i>12</i>
2) <i>Le cycle cellulaire</i>	<i>13</i>
3) <i>Caractéristiques des cellules cancéreuses.....</i>	<i>15</i>
4) <i>Le micro-environnement tumoral.....</i>	<i>17</i>
<i>III. Oncogenèse virale.....</i>	<i>17</i>
1) <i>Les oncovirus</i>	<i>17</i>
2) <i>Relations causales virus-cancer.....</i>	<i>19</i>
3) <i>Mécanismes généraux de l'oncogenèse virale humaine</i>	<i>20</i>
<i>IV. Le virus d'Epstein- Barr.....</i>	<i>20</i>
1) <i>Découverte du virus Epstein-Barr</i>	<i>20</i>
2) <i>Un herpesvirus</i>	<i>22</i>
3) <i>Epidémiologie</i>	<i>23</i>
4) <i>Structure et caractéristique du virus.....</i>	<i>24</i>
5) <i>Le génome de l'EBV.....</i>	<i>25</i>
a) <i>La capside</i>	<i>26</i>
b) <i>Le tégument</i>	<i>26</i>
c) <i>L'enveloppe virale.....</i>	<i>27</i>
6) <i>Polymorphisme.....</i>	<i>27</i>

V. Multiplication du virus.....	27
1) Cellules cibles	29
2) Mécanisme d'infection du LB par l'EBV	29
3) Cycle lytique.....	31
4) Cycle latent.....	32
a) Les protéines de latence	32
b) Les différentes phases de latence	34
5) Réactivation.....	35
VI. Immunité.....	35
1) La réponse humorale.....	35
2) Immunité cellulaire	36
VII. Évasion immunitaire et persistance de l'EBV.....	37
1) Inhibition de la Reconnaissance par les CTL CD8+	37
2) Immortalisation des LB.....	38
VIII. Diagnostic de l'infection à EBV.....	39
1) Diagnostic biologique indirect.....	39
a) L'hémogramme	39
b) Recherche d'Ac hétérophiles.....	40
c) Recherche d'Ac spécifiques.....	40
2) Diagnostic virologique direct	40
IX. Pathologies associées.....	41
1) La mononucléose infectieuse.....	41
2) L'infection chronique active par l'EBV	42
3) Les formes de cancers associés.....	42
a) Le lymphome de Hodgkin.....	42

b) Le lymphome de Burkitt	44
c) Carcinome du nasopharynx	45
d) Le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	46
e) Lymphoprolifération des patients infectés par le VIH	47
X. Répartition géographique des cancers associés à l'EBV	47
1) Variation de la souche EBV	47
2) Facteurs de risques environnementaux.....	49
XI. Le rôle des protéines de latence dans l'oncogenèse	50
1) Les protéines EBNA	50
a) EBNA1	50
b) EBNA2.....	51
c) EBNA3.....	52
2) Les protéines LMP	52
a) LMP1.....	52
b) LMP2.....	53
3) Les ARN non codants	54
XII. Induction de l'instabilité génétique et génomique.....	55
1) Répression de la réparation de l'ADN par LMP1	56
2) EBNA1 induit une instabilité chromosomique et des dommages à l'ADN.....	57
3) Perturbation du cycle cellulaire et anomalies chromosomiques	58
4) L'infection lytique par l'EBV induit une surduplication des centrosomes associée à une instabilité chromosomique	58
5) Les particules virales de l'EBV induisent une instabilité chromosomique.....	61
XIII. Conclusion.....	61

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
BART	BamHI A rightward transcripts
Bcl-2	Lymphomes B-cell-2
BCR	B-Cell Receptor
CD21	Cluster de différenciation 21
CDKs	Kinases dépendantes des cyclines
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMH	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CR2	Récepteur du complément de type 2
CTAR	C-terminales activatrices
CTL	lymphocyte T cytotoxiques
DDB1	Damaged DNA-Binding Protein 1
EA	Early Antigen
EBER	EBV encoced small RNAs
EBNA	EBV nuclear antigene
EBV	Virus d’Epstein- Barr
FOXO	Forkhead box O
G/L	Gramme par litre
GC	Centre germinale
HHV-8	Herpèsvirus humain 8
HHV4	herpesvirus humain de type 4
HLA	Antigènes des leucocytes humains
HPV	Papillomavirus Humain
HTLV-1	Virus lymphotrope T Humain de type-1
IAPs	Inhibitors of Apoptosis Proteins
INCa	Institut National du Cancer
KSHV	HerpèsVirus associé au Sarcome de Kaposi
LB	Lymphocyte B
LCL	Lignées cellulaires lymphoblastoïdes
LMP	Latent membrane proteins
LP	Leader protein
LT	Lymphocyte T
MCPyV	PolyomaVirus à Cellules de Merkel
MNI	Mononucléose infectieuse
NK	Natural killer
PCR	Polymerase chain reaction
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate
ROS	Reactive oxygen species
SLPT	Syndromes lymphoprolifératif post-transplantation
Sp1	Specificity Protein 1
TNF	Facteurs de nécrose tumoral

TRADD	TNF Receptor-associated Death Domain
TRAFs	TNF Receptor Associated Factors
TR	terminal repeat
VCA	Viral capsid antigen
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Wp	Promoteur W

Liste des figures

Figure 1 : Les étapes de la transformation cellulaire

Figure 2 : Les différentes phases du cycle cellulaire

Figure 3 : Caractéristiques d'une cellule cancéreuse proposées par Hanahan et Weinberg [1]

Figure 4 : Photo de M A Epstein, B G Achong and Y S Barr en 1964 [21]

Figure 5 : Electromicrographie de particule EBV en coupe fine. En médaillon, une particule mature enveloppée [21].

Figure 6 : Enveloppement et sortie des virions de la cellule cible

Figure 7 : Structure du virion : 1 = Core, ADN, 2 = capside, 3 = tegument, 4 = enveloppe virale, 5 = glycoprotéines

Figure 8 : Organisation du génome de l'EBV sous sa forme linéaire et épisomique [22]

Figure 9 : Modèle d'infection de l'EBV chez l'Homme

Figure 10 : Mécanisme d'infection d'un LB par l'EBV

Figure 11 : Entrée de l'EBV dans le LB

Figure 12 : Organisation des protéines de latence sur le génome de l'EBV [2]

Figure 13: Profil d'expression des Ac viraux

Figure 14 : hémogramme typique d'une MNI. Grand polymorphisme cellulaire allant du lymphocyte normal (en haut à gauche) jusqu'à de très grandes cellules hyperbasophiles (en bas) [55]

Figure 15 : Représentation de la triade de symptômes d'une MNI [39]

Figure 16 : Les stades du lymphome selon la classification d'Ann Arbor

Figure 17 : Translocation chromosomique [t(8 ;14)]

Figure 18 : Les voies respiratoires supérieures

Figure 19 : Mécanisme d'action de la liaison PD-1/PD-L1 [2][2]

Figure 20 : Structure de la protéine LMP1

Figure 21 : Activation de la voie de signalisation PI3K/Akt par la protéine LMP1

Liste des tableaux

Tableau I : Les virus oncogènes

Tableau II : Classification des herpesvirus

I. Introduction sur le cancer d'origine virale

Le cancer représente un problème majeur de santé publique imposant un fardeau clinique et économique désastreux [1]. Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), le cancer représente la deuxième cause de décès dans le monde avec 19,9 millions de nouveaux cas recensés ainsi que 9,7 millions de décès en 2022 [2]. Le risque de développer un cancer chez les personnes âgées de 0 et 74 ans est de 20,2% et le risque global d'en mourir est de 10,6% [3]. D'autre part, le CIRC estime que l'incidence du cancer dans le monde devrait augmenter de 77% d'ici 2050 [2].

Selon l'Institut National du Cancer (INCa), le cancer représente la première cause de mortalité prématurée en France. En 2023, la France a enregistré 433 136 nouveaux cas de cancer [2]. Le vieillissement de la population ainsi que l'amélioration des méthodes de diagnostic expliquent en partie la hausse du nombre de nouveaux cas de cancer chaque année en France [2].

Les virus oncogènes, ayant la capacité de provoquer des cancers, représentent près de 10% du fardeau mondial avec plus de 1 400 000 cas de cancer chaque année [4]. 85% des cancers induits par des virus surviennent dans les pays en voie de développement [4]. On sait depuis de nombreuses années, que le virus d'Epstein- Barr (EBV) représente un facteur de risque de survenue de divers cancers tels que le lymphome de Burkitt, le carcinome du nasopharynx, le lymphome de Hodgkin, le lymphome associé au VIH, etc. La primo-infection par l'EBV est, dans la plupart des cas, bénigne mais le virus persistera dans l'organisme grâce à sa capacité à infecter les lymphocytes B (LB) de façon latente. Cependant, il a tendance à se réactiver et peut ainsi être impliqué dans le développement d'une malignité. Le cycle latent ainsi que le cycle lytique du virus sont impliqués dans le développement de maladies malignes associées à l'EBV. Ainsi, le passage entre ces deux cycles joue un rôle important dans le développement de cancers associés à l'EBV [5].

L'EBV est le premier virus humain identifié jouant un rôle dans la cancérogénèse [6]. Depuis 1997, il est reconnu comme cancérogène pour l'homme (groupe I) par le CIRC. En 2020, l'EBV serait associé à environ 240 000 à 358 000 nouveaux cas de cancer dans le monde, avec 137 900 à 208 700 décès. Ainsi, l'EBV serait associé à la survenue de 2% des cancers dans le monde [7]. La prévalence des maladies malignes associées à l'EBV est plus élevée dans les pays en voie de développement que dans les pays développés [8]. Deux tiers des cancers associés à l'EBV se manifestent chez les hommes et un tiers se manifestent chez les femmes [4].

Concernant le carcinome nasopharyngé, 124 700 à 142 500 nouveaux cas ont été recensés en 2020 dans le monde avec 72 800 à 87 800 décès [9]. Le carcinome du nasopharynx est associé à l'EBV dans 84,6% des cas [9]. L'EBV est donc un facteur de risque majeur, associé à un risque de mortalité, car un tiers des patients atteints d'un carcinome nasopharyngé dans le monde subissent une rechute

locorégionale et développent des métastases à distance. Leur médiane de survie se situe entre 7 et 22 mois [9].

À propos du lymphome de Hodgkin, 78 800 à 87 600 nouveaux cas ont été recensés en 2020 dans le monde avec 20 100 à 27 000 décès [9]. Le lymphome de Hodgkin est associé à l'EBV dans 74% des cas en Afrique, dans 60% des cas en Amérique latine, dans 56% des cas en Asie, dans 36% des cas en Europe, dans 32% des cas en Amérique du Nord ainsi que dans 29% des cas en Océanie [9].

Le lymphome non hodgkinien représente la plus grande majorité des lymphomes avec 536 000 à 552 800 nouveaux cas recensés en 2020 dans le monde et 254 400 à 265 200 décès [9]. Parmi les lymphomes non hodgkiniens, le lymphome de Burkitt, un cancer très répandu en Afrique, est associé à l'EBV dans plus de 81% des cas.

II. Mécanisme de cancérisation

1) La transformation cellulaire

Le cancer résulte d'une prolifération incontrôlée et anarchique de cellules anormales due à une perturbation de l'homéostasie tissulaire. L'homéostasie tissulaire est un équilibre entre la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire. Des anomalies des gènes impliqués dans la prolifération et la survie des cellules peuvent causer une rupture de cet équilibre et ainsi mener à une transformation néoplasique résultant d'une prolifération cellulaire incontrôlée et d'une insensibilité aux signaux extérieurs (Figure 1).

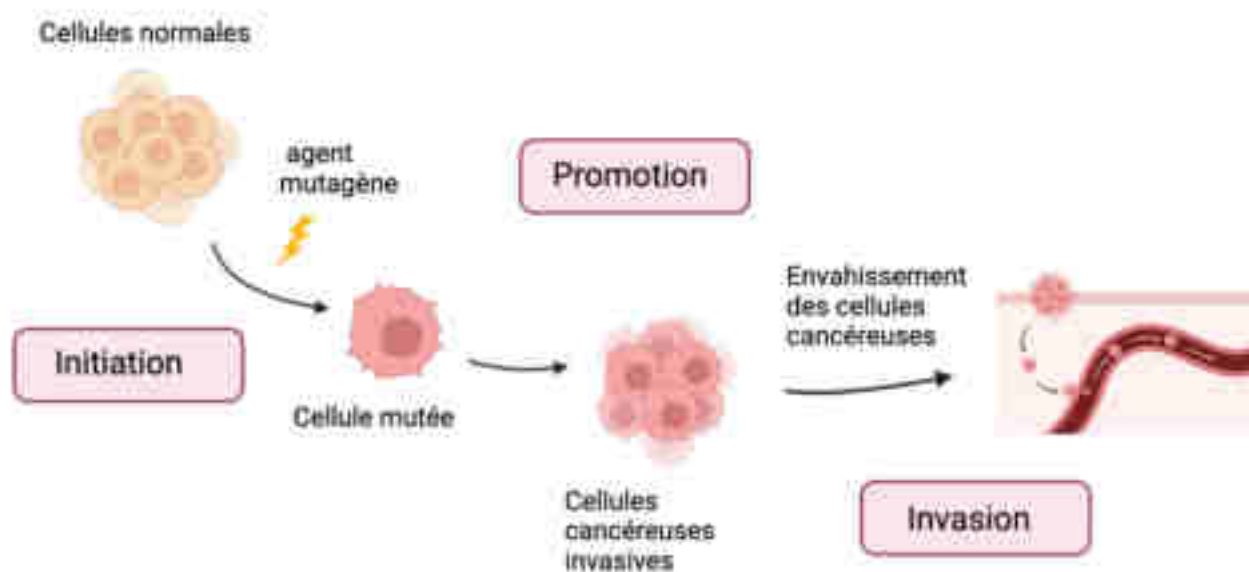


Figure 1 : Les étapes de la transformation cellulaire
[Dessinée avec Biorender]

Le développement d'un cancer se fait généralement en plusieurs phases, avec une première étape d'initiation incluant la transformation d'une cellule résultant d'une lésion au niveau de son acide désoxyribonucléique (ADN) causée par un agent mutagène. Bien que le cancer soit issu d'une même cellule, une seule lésion de l'ADN n'est pas suffisante au développement d'une tumeur. C'est donc bien l'accumulation de différents événements génétiques ou épigénétiques qui va permettre le développement tumoral. Cette succession d'étapes débute donc par l'altération de l'ADN d'une seule cellule qui va lui permettre l'acquisition de nouvelles caractéristiques. Le génome de la cellule cancéreuse s'éloigne donc de celui d'une cellule normale, lui offrant un avantage sélectif par rapport aux cellules normales. Pour acquérir des capacités tumorales, les cellules normales subissent des altérations (mutations, délétions, fusions...) génétiques sur deux types de gènes, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Les proto-oncogènes jouent un rôle important dans la croissance et dans le développement des cellules et dans le maintien des tissus et des organes sains de l'organisme. Ils peuvent être activés en oncogènes par diverses modifications de l'ADN, favorisant ainsi la survenue de cancers. Les virus contiennent également dans leur génome des oncogènes codant pour des protéines oncogéniques. Les oncogènes peuvent donc perturber la prolifération cellulaire ou l'apoptose en interférant avec un certain nombre de mécanismes cellulaires.

Dans un second temps, une étape de promotion va se mettre en place. Elle correspond à la prolifération des cellules cancéreuses qui continuent à accumuler des altérations de l'ADN au sein de la tumeur conduisant ainsi à la formation d'une population de cellules cancéreuses génétiquement hétérogènes. Les cellules font cependant l'acquisition de caractéristiques communes, qui vont être transmises aux cellules filles lors des divisions successives.

Enfin, les cellules cancéreuses acquièrent la capacité d'envahir les tissus adjacents, on parle de la phase de progression. Le développement d'un cancer passe donc d'abord par un envahissement local, avant de s'étendre dans l'organisme via le sang et la lymphe, formant ainsi des métastases.

2) Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est un processus de division permettant la synthèse de deux cellules filles identiques à partir d'une seule cellule mère (Figure 2). Celui-ci est donc impliqué dans la croissance et la prolifération des cellules, dans le développement des différents organes ainsi que dans le contrôle de la réparation des lésions de l'ADN. Sa dérégulation provoque l'hyperplasie, à l'origine de la formation des cellules cancéreuses. Dans la plupart des cas, la cellule est en phase G0, appelée phase de repos, où elle est dans un état quiescent. Des signaux mitogènes permettent à la cellule de rentrer dans le cycle cellulaire qui débute par la phase G1, où elle va se préparer à la synthèse de l'ADN. Elle va ensuite entrer en phase S, correspondant à la phase de synthèse de l'ADN. La phase G2 permet par la suite la préparation à la mitose où la cellule va se séparer en deux cellules filles grâce au fuseau de division. La

mitose est divisée en 4 phases : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. Le centrosome, principal centre organisateur des microtubules, assure une ségrégation équitable des chromosomes au sein des deux cellules filles au cours de la mitose [10]. Toutes les cellules eucaryotes possèdent un centrosome, lui-même constitué de deux centrioles. Sous l'effet de signaux antimitogènes, les cellules quittent alors le cycle cellulaire pour revenir à un état quiescent.

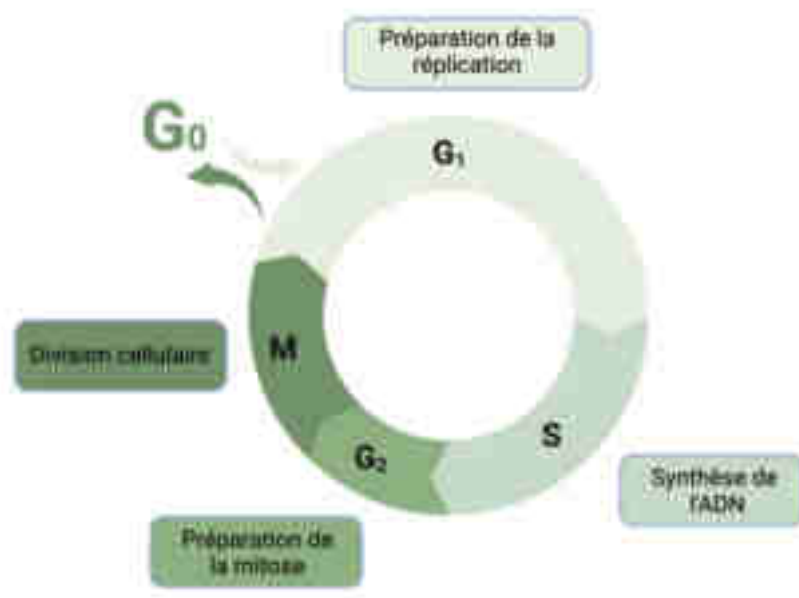


Figure 2 : Les différentes phases du cycle cellulaire
[Dessinée avec Biorender]

Afin de vérifier le bon déroulement du cycle cellulaire et d'éviter toute anomalie, des points de contrôle sont programmés à chaque phase du cycle cellulaire. Lorsque l'ADN est endommagé, le cycle cellulaire s'arrête afin de permettre sa réparation. La mort par apoptose sera déclenchée si les dommages sont trop importants.

Le cycle cellulaire est donc régulé par diverses protéines régulatrices intervenant dans un ordre précis, telles que les kinases dépendantes des cyclines (CDKs). Les CDKs sont des protéines sérines/thréonines kinases qui phosphorylent les cyclines intervenant dans la régulation du cycle mitotique des cellules [11]. Un dysfonctionnement des CDKs peut contribuer au développement d'un processus néoplasique [11].

Une cellule possède également des mécanismes de contrôle permettant d'éviter les erreurs d'attachements chromosomiques et d'assurer une ségrégation équitable du matériel génétique dans les deux cellules filles. Un défaut de régulation peut être à l'origine d'une instabilité chromosomique causée par une mauvaise répartition du matériel génétique dans la cellule fille, appelée aneuploïdie [12]. La

plupart des cancers humains se caractérisent par des anomalies chromosomiques et sont liés à une instabilité chromosomique [10]. L'aneuploïdie est retrouvée dans 85% des cancers humains et est associée à un mauvais pronostic dans certains cancers [13], [7].

Le cycle cellulaire est donc finement régulé et permet de contrôler la division et la prolifération cellulaire. Un dysfonctionnement de ce cycle peut donc conduire à une prolifération incontrôlée et à une accumulation de mutations pouvant ainsi conduire au développement cancéreux.

3) Caractéristiques des cellules cancéreuses

Les caractéristiques des cellules cancéreuses représentent l'ensemble des capacités fonctionnelles acquises par les cellules lorsque celles-ci passent de l'état normal à l'état néoplasique, et acquièrent donc la capacité d'induire des tumeurs malignes [1]. Le cycle cellulaire et la croissance d'une cellule normale sont finement régulés par des signaux extracellulaires. Nous allons décrire les six caractéristiques des cellules cancéreuses, qui permettent la croissance tumorale et la progression métastatique (Figure 3) [1].

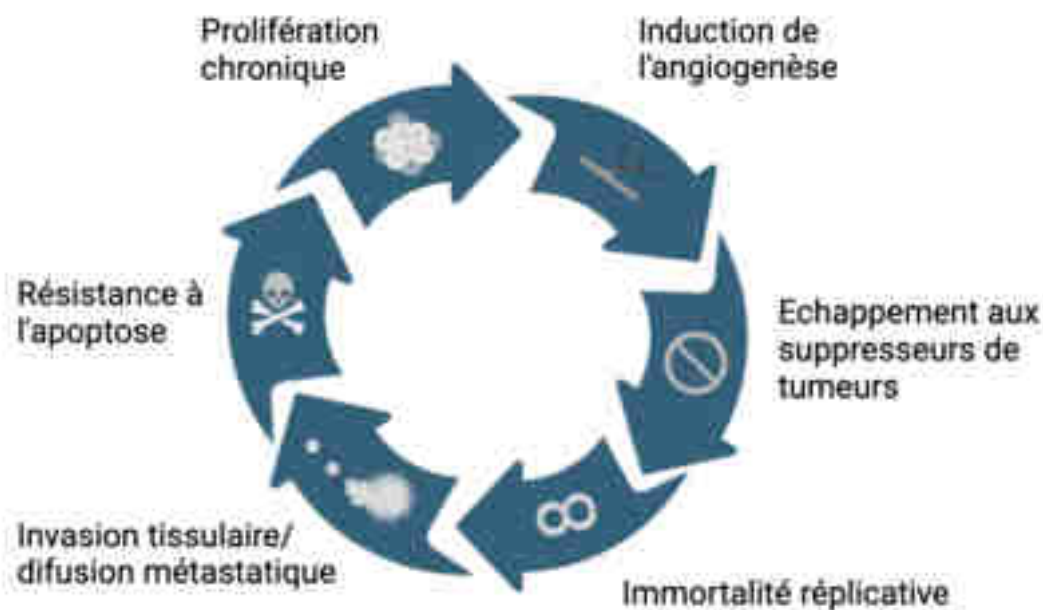


Figure 3 : Caractéristiques d'une cellule cancéreuse proposées par Hanahan et Weinberg [1]
[Dessinée avec Biorender]

- Résistance à l'apoptose : tout d'abord, les cellules cancéreuses sont capables d'échapper à la mort cellulaire en devenant résistantes à l'apoptose, une forme de mort cellulaire programmée. Cette résistance à la mort cellulaire est la conséquence d'une diminution de l'expression et de la fonction de facteurs de mort cellulaire, et d'une augmentation de l'expression et de la fonction des facteurs de survie cellulaire. Par exemple, l'activation de la protéine Bcl-2 permet de diminuer la mort par

apoptose. En effet, les protéines de la famille Bcl-2 sont des régulateurs, inhibiteurs et activateurs, de l'apoptose [14], en induisant le relargage du cytochrome C des mitochondries, menant à la mort cellulaire. L'inactivation de p53, un gène suppresseur de tumeur, confère également un avantage de survie aux cellules tumorales. En effet, la protéine p53, en se liant à l'ADN, favorise l'expression des gènes impliqués dans la réparation des dommages cellulaires. Lorsque ces dommages sont trop importants, p53 inhibe la prolifération cellulaire et peut induire la mort cellulaire, empêchant la cellule endommagée de proliférer.

- Prolifération chronique : une des principales caractéristiques des cellules cancéreuses est leur capacité à maintenir une prolifération chronique. Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses deviennent indépendantes vis-à-vis des signaux de prolifération et insensibles aux signaux anti-prolifératifs.
- Échappement aux suppresseurs de tumeurs : en plus de leur capacité à maintenir une prolifération chronique, les cellules cancéreuses doivent contourner de nombreux programmes régulant négativement la prolifération cellulaire, dont la plupart dépendent des actions de gènes suppresseurs de tumeurs. Les gènes suppresseurs de tumeurs permettent de limiter la croissance et la prolifération cellulaire. Certains ont été découverts par leur inactivation caractéristique dans certaines formes de cancers animaux ou humains. D'autre part, on observe chez les cellules cancéreuses une perte de l'inhibition de contact leur permettant une prolifération infinie. Les mécanismes d'inhibition de contact permettent ainsi d'assurer une homéostasie cellulaire normale, qui est inhibée au cours de l'oncogenèse.
- Immortalité répllicative : contrairement à la plupart des cellules normales qui sont capables de se diviser un nombre limité de fois, les cellules cancéreuses peuvent proliférer indéfiniment en échappant à la mort cellulaire par sénescence, on parle d'immortalisation cellulaire. La télomérase, une ADN polymérase, joue un rôle important dans la capacité de prolifération illimitée des cellules cancéreuses. Les télomères, séquences d'ADN répétitives au bout des chromosomes, contribuent à la préservation de l'intégrité de notre patrimoine génétique. Cependant, au cours des divisions cellulaires, les télomères se raccourcissent et la cellule devient sénescence lorsque le télomère devient trop court. La télomérase permet le maintien de la longueur des télomères lors des divisions cellulaires, et n'est active que dans les cellules souches et les cellules à l'origine des spermatozoïdes et des ovules. Cependant, elle est réexprimée dans les cellules cancéreuses, leur conférant cette capacité de prolifération illimitée, associée à la croissance rapide et incontrôlée des tumeurs.
- Invasion tissulaire / diffusion métastatique : les cellules cancéreuses ont également la capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique. Cela comprend une succession d'étapes, appelée cascade invasion-métastase, impliquant des changements biologiques cellulaires. Cette cascade commencent par une première étape d'invasion locale, suivie de l'intravasation des cellules

cancéreuses vers les vaisseaux sanguins et lymphatiques environnants, de l'extravasation de ces cellules vers le parenchyme de tissus distants et de la formation de micrométastases. Une dernière étape, appelée « colonisation », consiste à la croissance des lésions micrométastatiques en tumeurs macroscopiques.

- Induction de l'angiogenèse : enfin, les cellules cancéreuses sont capables d'induire l'angiogenèse, un mécanisme clé dans la progression tumorale. L'angiogenèse correspond à la création de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimenteront la tumeur en oxygène et en nutriments lorsque les apports par diffusion ne suffiront plus. Lors de la progression tumorale, un changement angiogénique, régi par des régulateurs angiogéniques tels que des protéines de signalisation, permet la création de nouveaux vaisseaux dans le système vasculaire normalement inactif.

Les cellules composant une tumeur sont très hétérogènes mais possèdent cependant ces caractéristiques communes. La prolifération cellulaire anarchique ainsi que la suppression de la mort par apoptose sont donc des pierres angulaires du développement tumoral.

4) Le micro-environnement tumoral

Les cellules cancéreuses interagissent avec la matrice extracellulaire ainsi qu'avec des éléments cellulaires et moléculaires qui les entourent : le microenvironnement tumoral. Celui-ci joue un rôle clé dans le développement tumoral en induisant l'expression de protéases extracellulaires, de facteurs néo-angiogéniques, de facteurs de croissance ou encore de chimiokines, favorisant ainsi la croissance tumorale. L'interaction entre les cellules tumorales et les cellules du micro-environnement oriente l'évolution de la maladie ainsi que l'impact clinique. L'inflammation intratumorale peut favoriser la croissance tumorale et les cellules tumorales peuvent inhiber la réponse immunitaire. Finalement, certains facteurs environnementaux tels que des agents chimiques, physiques ou infectieux peuvent favoriser la transformation cancéreuse en agissant directement sur le microenvironnement tumoral.

III. Oncogenèse virale

1) Les oncovirus

Les virus oncogènes, ou oncovirus, sont des virus pathogènes capables d'induire la transformation de cellules infectées. Ils agissent comme cancérogène direct ou indirect, en codant pour des oncogènes viraux, amenant à la transformation cellulaire, ou en induisant une infection virale chronique persistante [15]. Un cancer peut être induit par plusieurs oncovirus et un oncovirus peut induire différents types de cancers [16].

	Famille	Exemple	Mode d'infection
<i>ADN</i>	Papovaviridae	Papillomavirus (HPV)	Abortive
<i>ADN</i>	Herpesviridae	Virus Epstein-Barr (EBV)	Latente
		Herpèsvirus humain 8 (HHV-8)	Latente
<i>ADN</i>	Hepadnaviridae	Virus de l'hépatite B (VHB)	Chronique
<i>ADN</i>	Polyomaviridae	Polyomavirus de Merkel (MCPyV)	
<i>ARN</i>	Flaviviridae	Virus de l'hépatite C (VHC)	Chronique
<i>ARN</i>	Retroviridae	Virus lymphotrope T humain de type-1 (HTLV-1)	Chronique

Tableau I : Les virus oncogènes

Nous recensons 7 virus oncogènes humains (Tableau I). Parmi les virus à ADN, nous retrouvons le papillomavirus humain (HPV), associé à des cancers anogénitaux et oropharyngés ; l'EBV, associé à des cancers épithéliaux et hématologiques de type B ; l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8) connu également sous le nom d'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi (KSHV), agent étiologique du sarcome de Kaposi ; le virus de l'hépatite B (VHB), associé au développement de carcinomes hépatocellulaires ; et le polyomavirus à cellules de Merkel (MCPyV), associé à des carcinomes à cellules de Merkel. Parmi les virus à ARN, nous retrouvons le virus de l'hépatite C (VHC), associé au développement de carcinomes hépatocellulaires ; et le virus lymphotrope T humain de type-1 (HTLV-1), associé au développement de leucémies ou de lymphomes T de l'adulte.

Les oncovirus sont hétérogènes avec des virus ayant des petits génomes d'ADN double brins comme le HPV et le VHB, des virus ayant de grands génomes d'ADN double brins comme l'EBV et le KSHV, des virus ayant des génomes d'ARN simple brin comme le VHC ainsi que des rétrovirus dont le HTLV-1. L'EBV, le VHC, le VHB, le VIH, le KSHV et le HTLV-1 sont des virus enveloppés, alors que le HPV est un virus non-enveloppé [4].

La classification du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) comme un oncovirus est discutée. L'infection par le VIH aurait un effet indirect sur l'oncogenèse, en induisant une immunodéficience chez l'hôte. Cette hypothèse est renforcée par l'augmentation des taux d'un même cancer induit par le VIH chez les patients présentant d'autres formes d'immunodéficience. De plus, la protéine TAT est une protéine virale produite par le VIH. Bien que la protéine TAT ne soit pas considérée comme un oncogène en soi, elle peut jouer un rôle dans la progression de certains cancers associés au VIH. La protéine TAT peut influencer l'expression de gènes dans les cellules hôtes et favoriser la croissance et la survie des cellules cancéreuses en modulant divers processus cellulaires.

2) Relations causales virus-cancer

La découverte de ces virus comme étant la cause d'un cancer spécifique est une avancée importante dans l'étiologie et la prise en charge de ces cancers. Cela fournit des informations sur les mécanismes des oncogènes ainsi que sur l'identification de cibles cellulaires pour le diagnostic. En effet, les gènes suppresseurs de tumeurs p53 et pRb ont été identifiés comme cibles de plusieurs oncovirus humains [4]. L'étiologie du cancer peut également permettre de renforcer les mesures de prévention du cancer afin de réduire les infections, par exemple, en réduisant l'exposition aux produits sanguins en cas de VHB ou de VHC, ou encore en limitant les partenaires sexuels en cas de VPH. Cela permet également d'évaluer et de prévenir les risques liés au cancer avec, par exemple, l'utilisation des tests de détection de l'ADN du HPV utilisés pour dépister le cancer du col de l'utérus ou encore le dépistage du VHC permettant d'évaluer les risques élevés de progression vers une cirrhose du foie ou un cancer [4]. De plus, les produits génétiques viraux représentent des cibles potentielles pour des médicaments ou des vaccins thérapeutiques utilisés dans le traitement des cancers, des lésions précancéreuses ainsi que dans les infections chroniques [4]. Enfin, la découverte d'une origine virale permet de développer des vaccins pouvant être utilisés pour prévenir les infections par les oncovirus. En effet, en Australie, la vaccination prophylactique contre le VHB a permis une réduction de 70% des cancers du foie chez l'enfant où l'incidence était auparavant très élevée.

A l'heure actuelle, de nombreuses études ont permis d'établir de manière convaincante des liens de causalité entre les oncovirus et les cancers associés [4].

Premièrement, des preuves épidémiologiques peuvent soutenir le lien de causalité entre les oncovirus et les cancers associés [17]. Parmi ces preuves, la coïncidence géographique peut être utilisée afin de démontrer le lien de causalité. En effet, certains oncovirus ont des distributions géographiques bien définies et donc des cas de cancers associés regroupés.

Deuxièmement, des preuves moléculaires plus directes soutiennent le lien de causalité entre les oncovirus et les cancers associés [17]. La détection de matériel génétique, de transcrits ou de protéines virales peut apporter des preuves aux liens de causalité virus-cancer. La capacité de transformation des cellules *in vitro* par certains oncovirus, dont l'EBV, le HPV, le HTLV-1 et le KSHV, soutient également leur rôle oncogénique.

Cependant, la compréhension et la prise en charge des cancers induits par des oncovirus sont encore confrontées à des difficultés étant donné le nombre restreint de modèles animaux ainsi que la grande diversité des cancers et des oncovirus [18]. De plus, la détection d'un oncovirus dans un tissu n'établit pas nécessairement le lien de causalité entre le virus et l'apparition du cancer [4]. Par exemple,

dans les cancers associés à l'EBV, le virus n'est pas systématiquement détectable dans la tumeur. A l'inverse, les cellules cancéreuses peuvent simplement être sensibles à l'infection d'un virus [4].

3) Mécanismes généraux de l'oncogenèse virale humaine

Les mécanismes d'oncogenèse virale humaine varient amplement, mais possèdent malgré tout, des caractéristiques communes. En effet, les oncovirus peuvent être nécessaires mais pas suffisants au développement d'une maladie maligne [18]. De plus, ceux-ci peuvent induire un cancer à la suite d'une infection persistante et souvent des années après celle-ci [18].

Les mécanismes oncogéniques des virus impliquent l'expression d'oncoprotéines spécifiques régulant les activités de prolifération, d'apoptose et d'évasion immunitaire grâce à leur interaction avec des cibles cellulaires. Nous pouvons citer comme exemples d'oncoprotéines, les protéines E6 et E7 du virus HPV, la protéine LMP1 du virus EBV ou encore la protéine Tax du virus HTLV-1. Certains oncovirus peuvent également induire un cancer de manière indirecte, par le biais d'une infection persistante provoquant une inflammation chronique ainsi que des lésions tissulaires. C'est notamment le cas du VHC et du VHB. D'autres oncovirus, tels que le KSHV et l'EBV, codent des microARN jouant un rôle direct dans l'oncogenèse.

IV. Le virus d'Epstein- Barr

1) Découverte du virus Epstein-Barr

En 1964, l'EBV a été découvert dans des cellules cultivées à partir de tissu de lymphome de Burkitt par M.A. Epstein, B.G. Achong et Y.S. Barr [19] (Figure 4).



Figure 4 : Photo de M A Epstein, B G Achong and Y S Barr en 1964 [21]

Pour comprendre la découverte fortuite de ce virus, il faut remonter en 1961, quand M.A. Epstein participa à une conférence de Denis Burkitt intitulée « le cancer infantile le plus courant en Afrique : un syndrome jusqu'ici non connu » [8]. Lors de cette conférence, Denis Burkitt décrivit un nouveau cancer de la mâchoire chez des enfants ougandais, qui portera son nom : le « lymphome de Burkitt », et dont la distribution géographique dépendrait de la température et des précipitations [20]. M.A. Epstein, travaillant sur le virus du sarcome de poulet, se consacra alors pleinement à la recherche de l'origine virale du lymphome de Burkitt. En effet, il émit l'hypothèse qu'un virus cancérigène humain propagé par un vecteur dépendant du climat puisse être impliqué dans le lymphome de Burkitt. Il commença alors ses recherches sur des biopsies prélevées sur des patients atteints du lymphome de Burkitt. Cependant, pendant plus de deux ans, les tentatives d'isolation de ce virus connurent des échecs. M.A. Epstein eut alors l'idée de mettre en culture des cellules issues de biopsies de patients, afin que le virus cancérigène puisse être réactivé loin des défenses de l'hôte [21]. Mais à cette époque, aucune culture de cellules de type lymphocyte humain n'avait été réalisée *in vitro* [8]. Le 5 décembre 1963, un vol transportant des biopsies de patients atteints du lymphome de Burkitt en provenance de Kampala et à destination du laboratoire de M.A. Epstein à Londres fut détourné vers Manchester en raison du brouillard [21], retardant ainsi l'arrivée des biopsies. A leur arrivée, le liquide de transit était devenu anormalement trouble, évoquant en premier lieu une contamination bactérienne. Cependant, après un examen au microscope optique, il s'avéra que cet aspect trouble était en fait dû à un grand nombre de cellules tumorales viables flottant à l'écart de la masse principale du lymphome [8]. M.A. Epstein mit alors en culture ces cellules en suspension et obtint une lignée cellulaire dérivée d'un lymphome [20], appelée cellules EB, faisant référence à M.A. Epstein et à Y.S. Barr. Deux mois plus tard, le 24 février 1964, M.A. Epstein, en observant par microscopie électronique la préparation de cellules EB, reconnut la présence d'un membre typique du groupe des herpesvirus [20] (Figure 5). Cependant, il ne parvint pas à mettre en évidence l'activité biologique du virus dans les cellules EB. De plus, les tests biologiques détectant les herpesvirus se révélèrent négatifs. A cette époque, la caractérisation morphologique n'était pas recommandée pour la mise en évidence d'un virus [21]. M.A. Epstein envoya alors les cellules EB à Gertrude et Werner Henle qui, par des tests d'immunofluorescence indirecte, réussirent à démontrer que ce virus serait un membre de la famille des Herpesvirus mais jusqu'ici inconnu. Ce virus prit alors naturellement le nom d'EBV et fut le premier oncovirus humain identifié [22]. Quelques années plus tard, son génome viral put être séquencé [20].

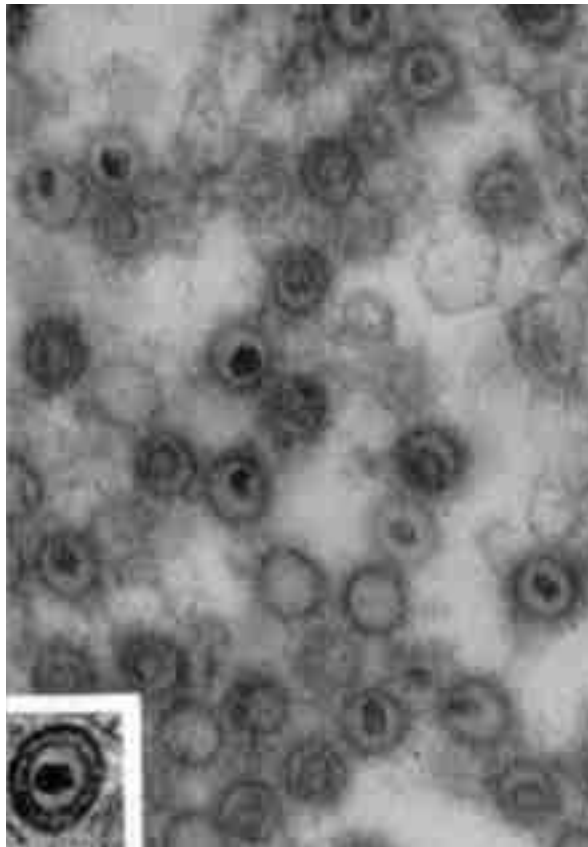


Figure 5 : Electromicrographie de particule EBV en coupe fine. En médaillon, une particule mature enveloppée [21].

2) Un herpesvirus

L'EBV est un herpesvirus humain de type 4 (HHV4) appartenant à la famille des *Herpesviridae*, à la sous famille des *Gammaherpesvirinae* et au genre *Lymphocryptovirus*. La famille des herpesvirus est extrêmement répandue dans le monde et est à l'origine d'un grand nombre de maladies chez l'Homme et l'animal [23]. Elle regroupe plus d'une centaine de virus, dont 9 espèces strictement humaines. Elle est subdivisée en trois groupes (Tableau II), en fonction de la spécificité d'hôte, de la durée du cycle de multiplication, de la cytopathologie et des caractéristiques de l'infection latente. Les herpesvirus partagent une structure commune d'environ 200 nanomètres de diamètre, comportant un génome à ADN double brin linéaire, une capside icosaédrique, un tégment et une enveloppe. La structure du virus est le principal critère de son inclusion dans la famille des herpesvirus [24]. Ces virus ont la capacité de provoquer des infections à vie et de subir des réactivations périodiques [23].

Sous-famille	Genre	Espèce	Abréviation
α-herpesvirinae	Simplexvirus	Herpès simplex virus 1 (HSV1)	HHV1
		Herpès simplex virus 2 (HSV 2)	HHV2
	Varicellovirus	Varicelle-zona virus (VZV)	HHV3
β-herpesvirinae	Cytomegalovirus	Cytomégalovirus (CMV)	HHV5
	Roseolovirus	Herpès virus humain 6A et 6B	HHV6
		Herpès virus humain 7	HHV7
γ-herpesvirinae	Lymphocryptovirus	Epstein-Barr virus (EBV)	HHV4
	Rhadinovirus	Herpès virus humain 8	HHV8

Tableau II : Classification des herpesvirus

3) Épidémiologie

L'EBV est un virus oncogénique ubiquitaire qui représente l'infection virale la plus courante avec 95% de la population mondiale infectée [8]. Après une infection aiguë, le virus se retrouve dans les sécrétions orales à des concentrations très élevées pendant les 6 premiers mois et à des concentrations plus faibles tout au long de la vie, c'est pourquoi la prévalence augmente avec l'âge [22]. Sa transmission se fait principalement par contact oral avec la salive, le plus souvent chez les enfants et les adolescents [19]. En effet, la grande majorité de la population est infectée par l'EBV avant d'atteindre l'âge adulte [25]. Dans certains cas, ce virus peut également se transmettre par contact sexuel, par transplantation de cellules hématopoïétiques, par transplantation d'organes solides ou par transfusion sanguine, même si ces transmissions sont bien moins fréquentes [25]. Il existe également un faible risque de transmission transplacentaire, lors de l'accouchement ou par allaitement [26].

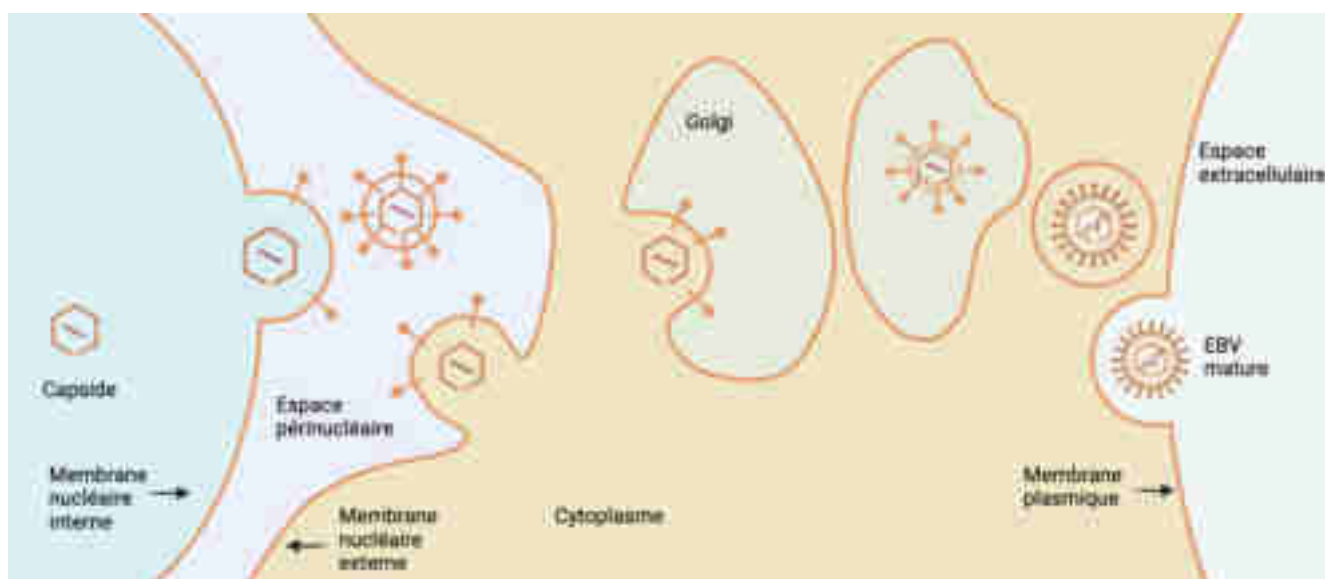
Il a été démontré que l'âge de la séroconversion de l'EBV survenant après une primo infection varie selon les populations étudiées [27]. En effet, dans les pays industrialisés, la transmission de celui-ci se fait plus tardivement en comparaison aux pays en développement où la transmission a lieu le plus souvent durant la petite enfance [22]. Nous pouvons citer l'exemple de l'Argentine où l'on retrouve la présence d'anticorps EBV chez plus de 80% des enfants dès la troisième année [27]. En revanche, dans les pays industrialisés et parmi les populations aisées, un tiers des infections à l'EBV se manifestent durant l'adolescence. Cela peut s'expliquer par les normes d'hygiène plus strictes dans les pays industrialisés.

L'infection primaire à l'EBV est en principe asymptomatique, notamment lorsqu'elle survient durant l'enfance. Cependant, lors d'un premier contact avec ce virus chez l'adolescent ou l'adulte, celui-ci peut provoquer, dans 30 à 50% des cas, un syndrome lymphoprolifératif appelé mononucléose infectieuse (MNI), qui, dans la plupart des cas, reste bénin [28]. Nous pouvons également souligner le fait que les

cas de MNI sont peu rapportés dans les pays en voie de développement car l'EBV se transmet la plupart du temps durant la petite enfance et provoque donc qu'une simple maladie bénigne non distinguable d'une autre des nombreuses maladies infantiles existantes [22]. La MNI est donc une maladie peu connue dans les pays non développés [22].

4) Structure et caractéristique du virus

L'EBV possède les caractéristiques structurales communes à tous les herpesvirus avec un génome à ADN linéaire, entouré d'une capside icosaédrique, d'un tégument, lui-même entouré par une enveloppe virale. L'EBV est un virus plus ou moins sphérique, de 120 à 200 nanomètres de diamètre, se répliquant dans le noyau de sa cellule cible [29]. Après assemblage des capsides et empaquetage de l'ADN viral linéaire, les nucléocapsides sortent du noyau en s'enveloppant de la membrane nucléaire interne, une enveloppe qu'elles laissent à la membrane nucléaire externe. Dans le cytoplasme, l'enveloppement secondaire est déclenché par l'interaction de protéines du tégument avec les membranes du réseau trans-golgiens. Les virions sont ensuite véhiculés dans des vésicules post-Golgi, puis relargués dans l'espace extracellulaire par fusion de la membrane de la vésicule avec la membrane plasmique (Figure 6).



*Figure 6 : Enveloppement et sortie des virions de la cellule cible
[Dessinée avec Biorender]*

La structure tridimensionnelle du virion a été résolue par microscopie électronique en 2012 (Figure 7) [30].

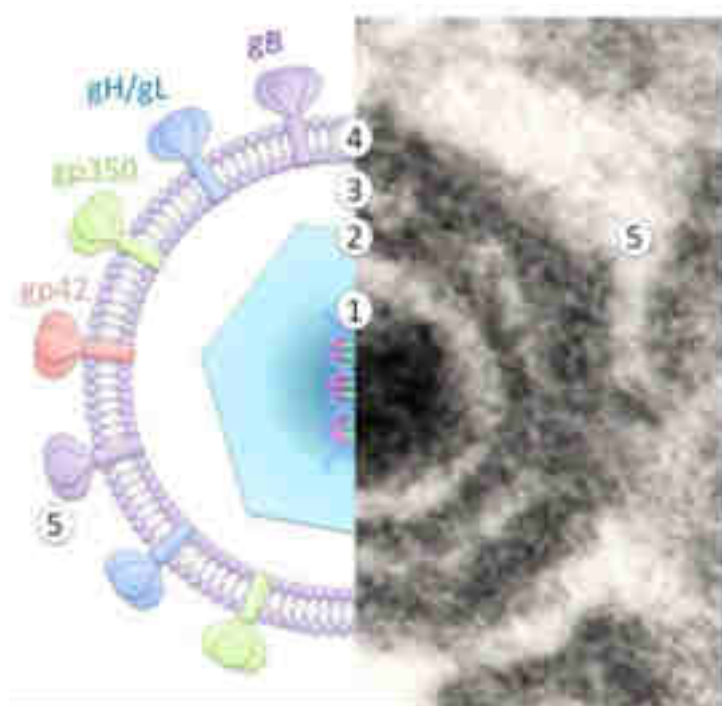


Figure 7 : Structure du virion : 1 = Core, ADN, 2 = capside, 3 = tégument, 4 = enveloppe virale, 5 = glycoprotéines

5) Le génome de l'EBV

Le génome de l'EBV est le premier herpesvirus entièrement séquencé en 1984 à partir de la souche B95-8. Cette souche est produite à partir d'une lignée cellulaire B dérivée du sang de marmouset, un petit singe d'Amérique, après infection *in vitro* par l'EBV isolé à partir d'un cas de MNI chez l'homme. L'EBV possède un génome d'ADN linéaire double-brin d'une longueur de 172 kilobases (kb), composé d'un domaine court (15 000 paires de bases) et d'un domaine long (50 000 paires de bases), codant pour une centaine de protéines [31]. Le génome de ce virus possède à ses deux extrémités une séquence répétitive nommée « terminal repeat » (TR). Les séquences TR sont composées d'un nombre de motifs d'environ 500 bases, spécifiques à chaque particule virale. Elles encadrent 5 régions uniques, de U1 à U5, séparées par des régions internes répétées en tandem [31] (Figure 8). L'agencement des régions uniques et répétées représente un critère de classement des génomes des herpesvirus [29]. L'EBV possède une origine de réplication latente, appelée OriP, et deux origines de réplication lytique, appelées OriLyt.

Après l'infection du LB, le génome de l'EBV se circularise par fusion des séquences TR, ce qui permet le passage de la forme linéaire à la forme épisomale. Cela forme ainsi un épisome, qui est maintenu dans le noyau de l'hôte grâce à un système d'ADN polymérase ayant la capacité de répliquer son génome pendant la phase de synthèse du cycle cellulaire [5]. L'EBV est donc capable de rester ainsi, à l'état latent dans le LB, différencié en LB mémoire.

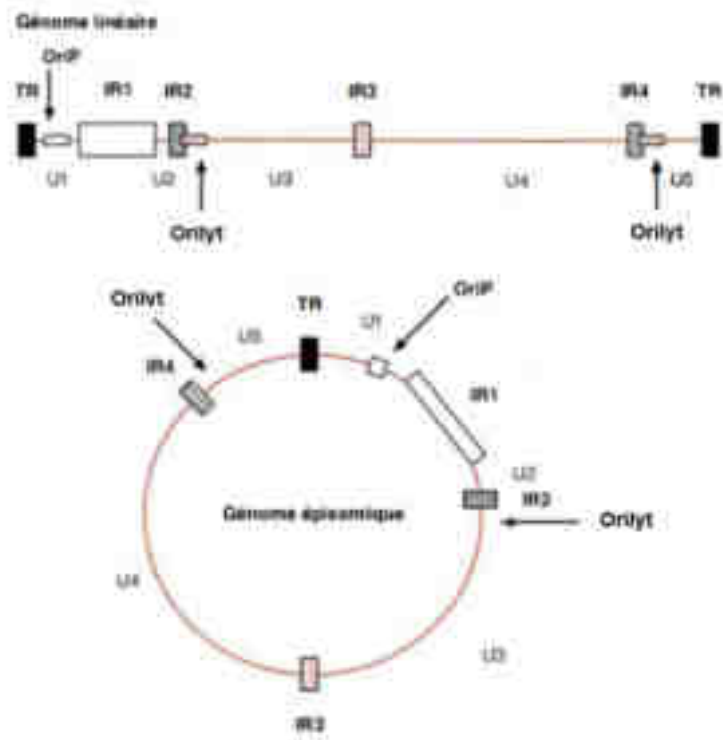


Figure 8 : Organisation du génome de l'EBV sous sa forme linéaire et épisomique [22]

a) La capside

Le génome de l'EBV est entouré d'une capside icosaédrique de 125 nanomètres de diamètre, formée de 162 capsomères. L'antigène de la capside virale constitue la principale protéine de la capside de l'EBV [32]. Les anticorps dirigés contre l'antigène de la capside virale sont utilisés en sérologie pour diagnostiquer la MNI.

b) Le tégment

La capside icosaédrique de l'EBV est-elle même entourée du tégment. La protéine majeure du tégment, nommée BNRF1, joue un rôle majeur dans l'infection virale latente et dans la cancérisation [33], bien que sa fonction lors de l'infection virale reste encore largement inconnue. Cette protéine ne joue pas de rôle connu dans la réplication de l'ADN mais elle est importante dans l'infection et la transformation des LB, en ciblant les protéines de défense du LB tout en favorisant l'activation des gènes précoces de l'EBV [32].

c) L'enveloppe virale

Le tégument est entouré d'une bicouche lipidique : l'enveloppe virale [34]. Cette enveloppe virale renferme plusieurs glycoprotéines importantes pour la fixation du virus et pour son entrée dans les cellules cibles [29]. Elle fragilise cependant le virus en étant sensible aux solvants lipidiques, aux détergents, à la dessiccation et à la chaleur [29]. Une altération de cette enveloppe peut donc diminuer le pouvoir infectieux de l'EBV, c'est pourquoi sa transmission se fait principalement via les liquides biologiques.

La glycoprotéine majeure de l'EBV est la gp350/220. Elle possède un rôle important dans la fixation du virus au LB. Cette glycoprotéine est composée d'un peptide de 18 résidus à l'extrémité C-terminal, d'un domaine couvrant la membrane ainsi que d'un segment N-terminal composé de 660 résidus. C'est notamment la région N-terminale, composée de 470 résidus, qui est importante et suffisante pour sa liaison à la cellule cible.

La glycoprotéine 42 (gp42) est une protéine transmembranaire de l'enveloppe virale jouant un rôle important dans la fusion cellulaire et dans l'entrée de l'EBV dans sa cellule cible [35]. Cette protéine appartient à la famille des lectines de type C. La pénétration de l'EBV dans sa cellule cible nécessite un complexe formé des trois protéines virales gH/gL, gB et gp42.

La protéine gH/gL possède une structure allongée par ses quatre domaines distincts appelés domaine-I à domaine-IV. Du fait de cette structure particulière, gH/gL joue un rôle important à l'entrée de l'EBV dans sa cellule cible. Pour cela, gH/gL interagit avec une autre glycoprotéine, gB, déclenchant ainsi une cascade d'événements aboutissant à des changements structuraux de celle-ci.

6) Polymorphisme

On distingue deux types d'EBV, l'EBV-1 et l'EBV-2, ayant des homologies de séquence de 70 et 85% [22]. Ces différences sont dues à des divergences dans l'organisation de certains gènes codant pour des protéines de latence. L'EBV-1 est plus répandu dans le monde et domine dans les populations infectées par l'EBV. En effet, seulement 5 à 8% des personnes infectées le sont par l'EBV-2 [29]. Bien que les deux types induisent une infection à vie chez l'hôte, l'EBV-1 transforme les LB plus efficacement que l'EBV-2 [22]. En effet, l'EBV-1 provoquerait une prolifération lymphocytaire plus accentuée que l'EBV-2 [29].

V. Multiplication du virus

Afin de se multiplier et de produire des nouveaux virions infectieux, l'EBV va devoir infecter une cellule humaine pour ensuite utiliser sa machinerie cellulaire. L'EBV a un cycle de vie latent-lytique,

avec une phase d'infection lytique principalement dans les cellules épithéliales et une phase d'infection latente dans les cellules B où celui-ci peut se réactiver et entrer en phase de réplication lytique (Figure 9) [36].

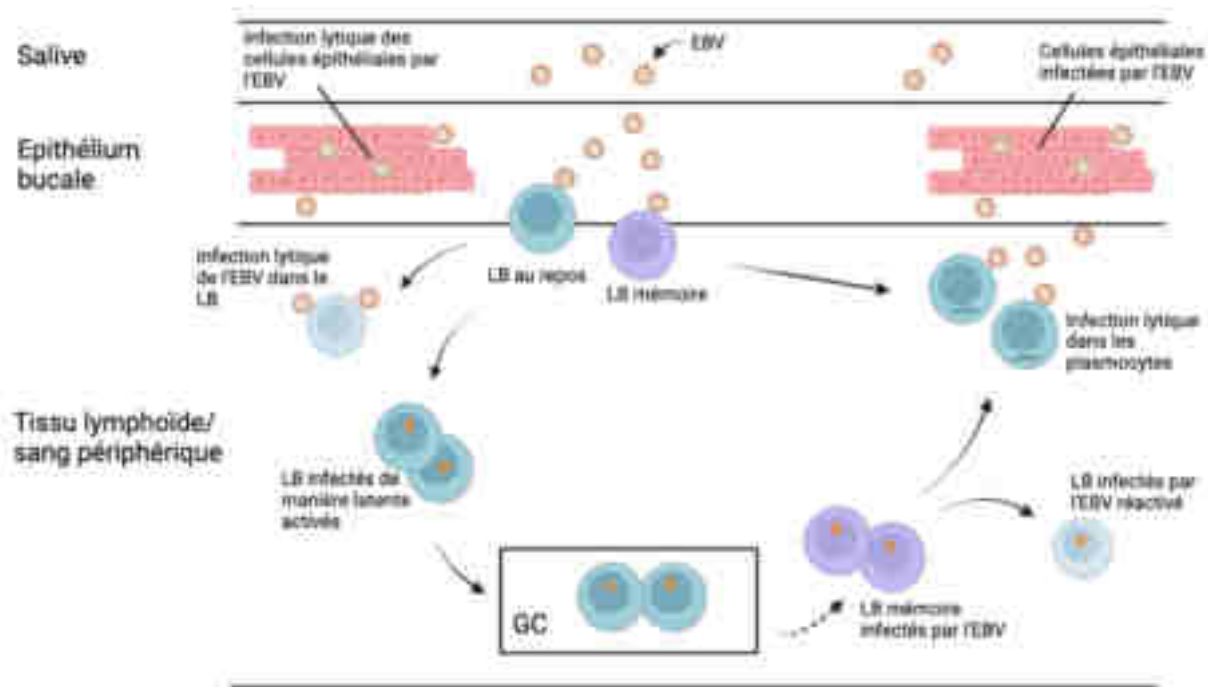


Figure 9 : Modèle d'infection de l'EBV chez l'Homme
[Dessinée avec Biorender]

L'EBV se transmet principalement par voie salivaire et traverse en premier l'oropharynx et les amygdales, où il va principalement infecter les LB et les cellules épithéliales. Dans un premier temps, l'EBV infecte les cellules épithéliales où va s'établir une infection lytique. L'EBV va également infecter les cellules B au repos où il va établir une infection latente dans la plupart des LB et une infection lytique dans quelques LB au repos. L'EBV établit une infection lytique ou latente dans les cellules B en fonction de ses besoins de survie, de propagation, et d'évasion immunitaire. L'infection lytique permet la production de nouveaux virions et la propagation du virus, tandis que l'infection latente assure la persistance à long terme du virus dans l'hôte, évitant la détection par le système immunitaire. Les LB au repos infectés de manière latente sont alors activés et entrent ensuite dans le centre germinal (GC), transitant ainsi vers une forme de latence virale plus restreinte. Enfin, une fois sortis du GC, les LB infectés par l'EBV se différencient en LB mémoire, où l'EBV va maintenir sa persistance à vie. Les LB mémoires infectés par l'EBV circulent à nouveau dans le sang périphérique. Ceux-ci peuvent se différencier en plasmocytes, puis entrer dans un état d'infection lytique pour produire des nouveaux

virions infectieux. Après avoir réinfecté les cellules épithéliales, le virus se réplique, permettant ainsi la libération de virions, démarrant un nouveau cycle de transmission.

1) Cellules cibles

Les principales cellules cibles de l'EBV sont donc les cellules épithéliales et les LB. L'EBV atteint en premier lieu la cavité buccale où il infecte les cellules épithéliales buccales par réplication virale, lyse cellulaire et libération de nouvelles particules virales matures dans la salive [22]. La réplication de l'EBV dans les cellules épithéliales de la bouche provoque ainsi les symptômes typiques de la pharyngite [22]. Les cellules épithéliales jouent donc un rôle important dans la transmission de l'EBV en étant un réservoir naturel pour l'amplification de l'EBV [37]. En effet, l'EBV dans la salive serait principalement produit dans les cellules épithéliales. Cette hypothèse est appuyée par le fait que les virions de la salive contiennent les glycoprotéines de surface préférées des cellules épithéliales [37]. Le virus va ensuite traverser l'épithélium pour rejoindre les muqueuses afin d'infecter les LB, qui sont la cible cellulaire principale de l'EBV [38]. En effet, l'EBV infecte les LB plus efficacement que les cellules épithéliales et le LB constituera le site de latence de l'EBV. Contrairement à la grande majorité des virus, l'EBV infecte les cellules B au repos [39].

2) Mécanisme d'infection du LB par l'EBV

L'infection d'une cellule cible par l'EBV reprend le schéma classique d'un herpesvirus, commençant par une étape d'attachement, de pénétration, de décapsidation, de transport du génome dans le noyau, suivie par la réplication et la synthèse de protéines [40]. Cela aboutit ainsi à la libération de nouveaux virions infectieux avec lyse de la cellule infectée [30], cette phase est appelée infection lytique.

Nous nous intéresserons à l'entrée de l'EBV dans les cellules B, qui constitue la principale cible de l'EBV.

L'entrée de l'EBV dans le LB est initiée par sa fixation à une glycoprotéine membranaire de 145 kDa nommée CD21 (cluster de différenciation 21) ou encore CR2 (récepteur du complément de type 2) [39, p. 21]. Cet attachement à la surface du LB se fait grâce à la principale glycoprotéine de l'enveloppe virale, gp350/220, qui se lie avec une interaction de haute affinité au CD21 [41] (Figure 10). Elle joue donc un rôle majeur dans l'infection des LB par l'EBV. En effet, un EBV dépourvu de cette glycoprotéine a une capacité d'infecter les LB nettement réduite [41].

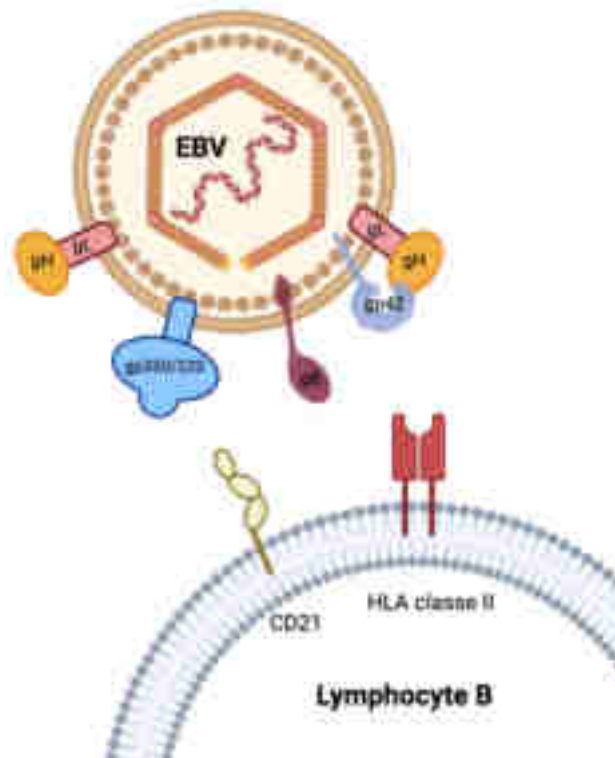


Figure 10 : Mécanisme d'infection d'un LB par l'EBV
[Dessinée avec Biorender]

La fixation du virus au LB provoque son endocytose. Les antigènes des leucocytes humains (HLA) de classe II fonctionnent comme corécepteur à l'entrée de l'EBV dans le LB. Grâce à leur liaison avec une deuxième glycoprotéine virale, appelée gp42, ils vont favoriser l'étape de fusion membranaire [42]. En effet, cette interaction va permettre le recrutement d'un complexe gHgL, qui va lui-même activer la glycoprotéine gB, et favoriser la fusion de la particule virale avec le LB [30]. Après l'étape d'endocytose, le virus perd son enveloppe virale, la nucléocapside passe dans le cytoplasme et migre en direction du noyau où seule la molécule d'ADN entrera [40] (Figure 11). Le génome viral va ensuite se circulariser dans le noyau par fusion des extrémités TR, formant ainsi l'épisome. A long terme, après une phase de prolifération lymphoblastoïde, l'EBV se maintiendra sous forme d'épisome dans le LB dit mémoire et un équilibre entre le virus et l'hôte s'instaurera au sein de l'organisme [43].

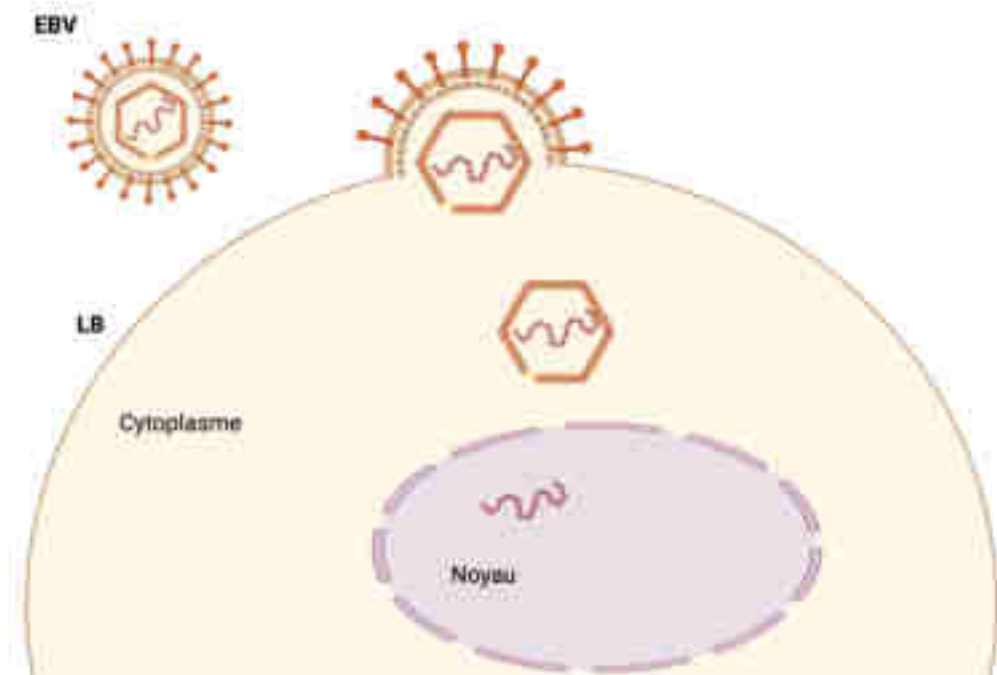


Figure 11 : Entrée de l'EBV dans le LB
[Dessinée avec Biorender]

3) Cycle lytique

Le cycle lytique correspond à la phase répliquative de l'EBV dans sa cellule cible avec production de nouvelles particules virales matures [44]. Ce cycle est donc essentiel à la propagation du virus au sein d'un même hôte ainsi qu'à sa transmission entre différents hôtes [24].

La transcription du génome de l'EBV est effectuée par l'ARN polymérase cellulaire et cette synthèse se fait en trois phases distinctes ; une phase très précoce, une phase précoce et une phase tardive, avec la production de protéines lytiques assurant la répliquaison du génome viral et la synthèse de nouveaux virions [42]. La phase très précoce est caractérisée par la production de protéines dites immédiates ou « immediate early », comme les facteurs de transcription ZEBRA et Rta, respectivement codés par les gènes *BZLF1* et *BRLF1*. La transcription des protéines ZEBRA et Rta initie la sortie de la latence et l'entrée en phase lytique [42]. Ces facteurs de transcription se lient à la séquence d'origine de répliquaison lytique et activent la transcription des gènes précoces ou « early antigens » de la deuxième phase. Les gènes précoces codent pour l'ADN polymérase virale et d'autres enzymes responsables de la synthèse de la répliquaison de l'ADN viral. L'ADN est ainsi répliqué à partir de l'origine de répliquaison lytique en une molécule d'ADN linéaire [40]. C'est à partir de ces nouvelles molécules de génome d'EBV que les gènes tardifs ou « late antigens » sont exprimés [40]. Cela caractérise l'entrée en phase tardive avec la traduction de protéines structurales de l'EBV ; les protéines de structure de la capsid et les

glycoprotéines de l'enveloppe. Le génome est ensuite inséré dans une capsid formant la nucléocapside, qui sera exportée à travers la membrane nucléaire et acquerra son enveloppe virale par fusion avec les membranes cellulaires. La nouvelle particule virale sera alors libérée dans le milieu extracellulaire en même temps que la lyse de la cellule infectée par l'EBV [40].

4) Cycle latent

L'entrée du virus en phase de latence correspond à l'infection persistante de l'EBV dans l'organisme [42]. En effet, l'EBV établit une infection latente persistante dans le LB mémoire durant toute la durée de vie de l'hôte. Contrairement au cycle lytique, lors de la phase de latence, les gènes de l'EBV sont principalement silencieux et aucune particule virale n'est donc produite, hormis lors des phases de réactivation [5]. Seule une dizaine de gènes viraux sont exprimés dans les LB infectés lors du cycle latent, appelés « gènes de latence », responsables de la persistance de l'EBV dans les LB [2]. L'EBV est capable de persister dans les LB dits mémoires sous forme d'épisome pouvant se répliquer en même temps que la division cellulaire et se retrouvant donc dans les deux cellules filles lors de la mitose [22]. La circularisation du génome de l'EBV est une stratégie essentielle pour le virus afin d'établir et de maintenir une infection latente. Cela permet au virus de protéger son ADN de la dégradation, de synchroniser sa réplication avec celle de l'hôte, de persister sous une forme stable dans les cellules infectées, et d'éviter la détection par le système immunitaire.

a) Les protéines de latence

Les protéines virales de latence de l'EBV comprennent six protéines nucléaires présentes à des niveaux élevés durant une longue période ; EBNA (EBV nuclear antigene) 1, 2, 3A, 3B, 3C et LP (leader protein) ainsi que trois protéines membranaires LMP (latent membrane proteins) 1, 2A et 2B. On retrouve également deux ARN nucléaires non codants EBER (EBV encoded small RNAs) 1 et 2 et des microARN. Il faut environ 48h pour que l'ensemble de ces régulateurs de la phase de latence soit complètement exprimés [40].

La transcription des gènes EBNA est sous la dépendance d'un groupe de promoteur W (Wp), présent en plusieurs copies dans la région interne 1 [45]. La transcription des gènes EBNA est également induite par le promoteur Cp, situé en amont de Wp (Figure 12).

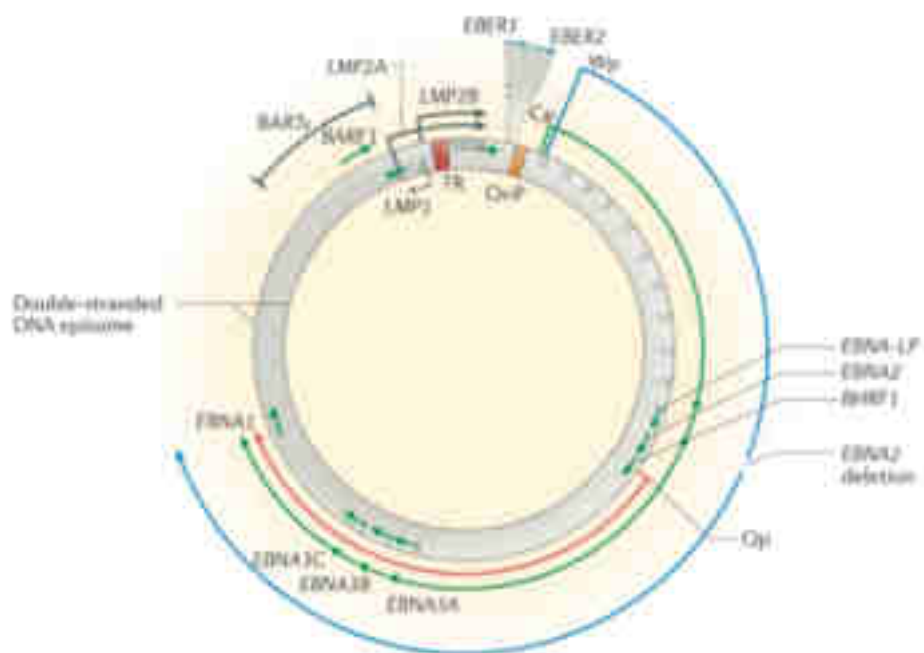


Figure 12 : Organisation des protéines de latence sur le génome de l'EBV [2]

La protéine EBNA1 est exprimée dans toutes les formes d'infection latente à EBV et possède de nombreuses fonctions importantes dans l'infection par l'EBV. En effet, cet activateur transcriptionnel permet le maintien et la réplication du génome de l'EBV dans le LB sous forme d'épisomes en se liant directement à l'ADN viral [19], [42]. Pour cela, EBNA1 se lie à l'origine de la réplication de l'ADN latent de l'EBV, appelée oriP [46]. Cette protéine contribue également à la ségrégation mitotique, essentielle au maintien de l'EBV dans les LB, et à la répartition uniforme de l'EBV dans les cellules filles lors de la division cellulaire [34] [46]. Cela est possible grâce à la liaison des épisomes aux chromosomes mitotiques, médiée par EBNA1. Elle est donc une protéine majeure dans l'infection latente de l'EBV car elle peut supprimer la réactivation lytique afin d'activer la phase de latence grâce à sa capacité à interagir avec des protéines cellulaires et des séquences spécifiques d'ADN [47].

EBNA2 est également une protéine virale transactivatrice exprimée dans les LB lors de la phase de latence de l'EBV. On retrouve deux variants d'EBNA2 qui diffèrent selon leur masse moléculaire : EBNA2A et EBNA2B. Avec la coopération d'EBNA-LP, EBNA2 est une protéine essentielle à la croissance et à la transformation des LB [47]. En effet, la suppression du gène EBNA2 entraîne l'incapacité de transformation des LB [48, p. 2]. De plus, EBNA2 et EBNA-LP sont les deux premières protéines exprimées dans les LB infectés par l'EBV lors de la phase de latence et sont exprimées 12h après l'infection du LB [40] [47].

EBNA-LP potentialise les effets d'EBNA2 en étant un puissant coactivateur de la transcription des gènes cellulaires et viraux, et joue donc également un rôle important dans la transformation des LB [47]. En effet, un virus déficient en EBNA-LP aurait une capacité à immortaliser les LB nettement diminuée.

La famille EBNA3, composée de trois protéines, EBNA3A, EBNA3B et EBNA3C, joue également un rôle essentiel dans la transformation des LB et dans la persistance de la latence médiée par l'EBV [49]. Les EBNA3 sont des protéines régulatrices de la transcription. Malgré des fonctions bien différentes, ces protéines agissent en coopération et cet équilibre permet de minimiser le risque oncogénique tout en maintenant la persistance de l'EBV au sein de l'hôte [49].

La protéine LMP1 est codée par le gène *BNLFI* et appartient à la famille des facteurs de nécrose tumoral (TNF). L'expression de LMP1 est détectable dès quatre jours après l'infection des LB. Cette protéine joue un rôle important dans la survie et la prolifération des cellules infectées par l'EBV.

LMP2A et LMP2B sont les deux isoformes du gène *LMP2* et sont toutes les deux des protéines membranaires. LMP2A agit comme un imitateur du BCR (B-Cell Receptor) mais est également capable de bloquer cette signalisation. LMP2A favorise donc la survie des LB en l'absence de BCR. Cette protéine joue de multiples rôles dans la latence du cycle d'infection de l'EBV ; elle empêcherait l'activation de la phase lytique, favoriserait l'échappement au système immunitaire des LB infectés en réduisant l'activité des lymphocytes T (LT) CD8+, et favoriserait également la croissance des LB [47]. LMP2B, quant à elle, s'associe à LMP2A afin de moduler son activité.

Les microARN sont également abondamment exprimés dans les LB infectés par l'EBV. Ils sont impliqués dans le maintien de l'EBV sous sa forme latente et dans la prolifération des LB infectés. On retrouve par exemple les microARN BART (BamHI A rightward transcripts) qui jouent un rôle dans la survie cellulaire et dans l'évasion immunitaire.

Les ARN non-codants EBER, EBER1 et EBER2, sont exprimés en abondance (10^7 copies par cellule) dans les cellules infectées par l'EBV [43]. Ces ARN se lient à différentes protéines et remplissent une multitude de fonctions dans la cellule infectée. Par exemple, ils sont capables de stimuler la réplication lytique par l'activation de la voie TLR7. En se fixant à la protéine kinase K, ils rendent également le LB infecté résistant à l'apoptose [47].

b) Les différentes phases de latence

L'une des caractéristiques de l'EBV est l'expression de programmes de transcription viraux latents appelés latence 0, I, II et III [46]. En effet, après l'infection du LB naïf par l'EBV, celui-ci entre en phase de latence III durant laquelle sont exprimées toutes les protéines de latence : EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, LMP1 et LMP2 [34]. Le LB naïf infecté va alors se

transformer en LB mémoire qui prolifère et forme ainsi un centre germinatif. L'EBV va entrer en phase de latence II au sein des LB du centre germinatif. Lors de cette phase, les protéines EBNA1, LMP1 et LMP2 sont exprimées. Une fois le LB sorti du centre germinatif, l'EBV entre en phase de latence 0 durant laquelle aucune protéine de latence n'est exprimée afin d'éviter leur reconnaissance par le système immunitaire [8]. L'expression d'EBNA, lors du passage de la latence 0 à la latence I est nécessaire afin de permettre la prolifération du LB mémoire. Le LB mémoire peut se différencier en plasmocytes et ainsi activer le cycle lytique avec production de nouvelles particules virales matures [8].

Le passage de l'EBV sous sa forme latente contribue à la survenue de maladies associées à l'EBV. En effet, les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT) et les lymphoproliférations associées au VIH sont associés à une latence de type III. Les lymphomes de Hodgkin et les carcinomes nasopharyngés sont associés à une latence de type II. Enfin, les lymphomes de Burkitt sont associés à une latence de type I.

5) Réactivation

L'EBV est capable d'induire le cycle lytique et peut donc être réactivé périodiquement chez environ 15 à 20% des sujets immunocompétents infectés [40]. Le passage du cycle latent au cycle lytique est médié par l'expression de deux protéines : ZEBRA et Rta [34]. Lors de cette réactivation, le virus va alors se répliquer et de petites quantités de virus infectieux seront excrétées au niveau de l'oropharynx par les cellules épithéliales ou les LB. Ces réactivations n'entraînent cependant pas de signes cliniques [40]. Le sujet sain peut ainsi transmettre l'EBV à d'autres personnes et permettre ainsi la propagation de l'EBV d'hôte en hôte. Chez les personnes immunodéprimées, les réactivations virales sont plus fréquentes et les excrétions de virions sont plus abondantes. [40].

VI. Immunité

Le système immunitaire joue un rôle fondamental dans le contrôle de l'infection par l'EBV et dans la prolifération des cellules infectées par l'EBV [42]. Une infection par l'EBV provoque l'apparition d'une immunité humorale et cellulaire contre le virus [19]. La réponse immunitaire se met en place durant la phase lytique, lors de la primo infection à l'EBV ou lors de réactivations du virus, mais également lors de la phase de latence [50].

1) La réponse humorale

Immédiatement après la primo-infection par l'EBV, une réponse immunitaire humorale se met en place et reflète les différentes phases d'expression des antigènes viraux [50]. Des anticorps (Ac) contre les antigènes du cycle lytique sont d'abord produits, tels que les Ac anti-VCA (viral capsid antigen) et les Ac anti-EA (Early Antigen). Puis des Ac dirigés contre les antigènes de la phase de latence

apparaissent, tels que les Ac anti-EBNA [31]. Les profils d'apparition de ces Ac définissent le statut d'immunité du patient infecté par l'EBV (Figure 13).

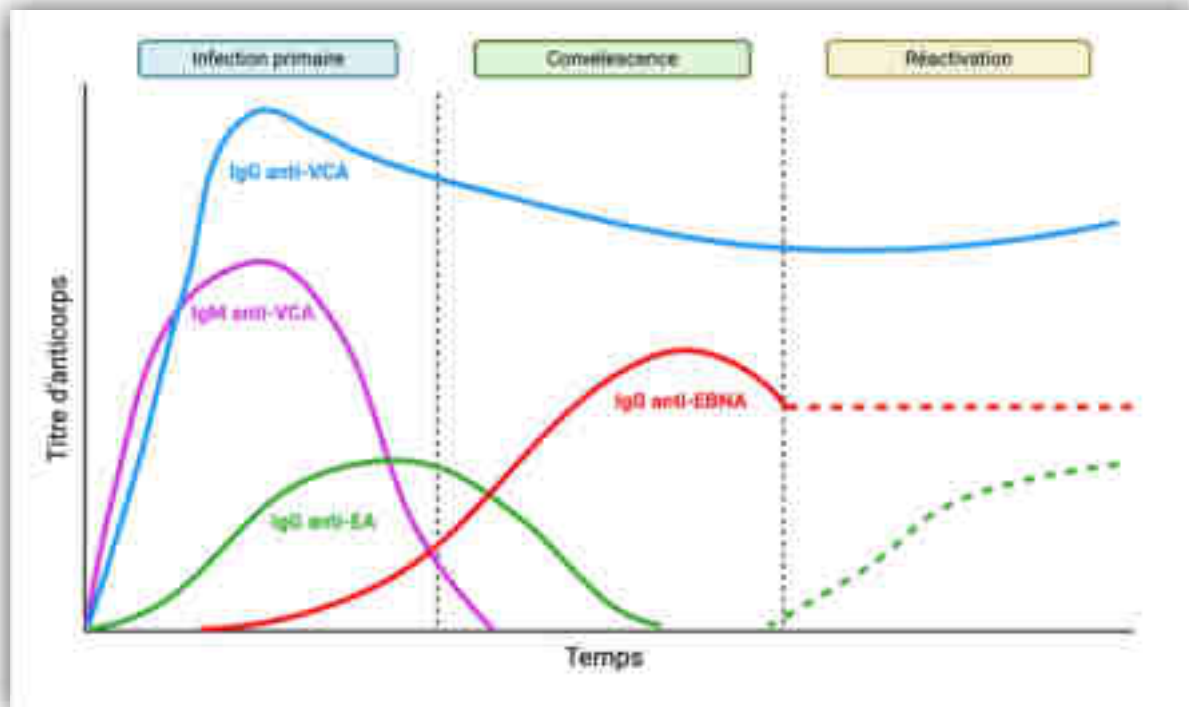


Figure 13 : Profil d'expression des Ac viraux
[Dessinée avec Biorender]

Les Ac anti-VCA sont les premiers à apparaître après la primo-infection par l'EBV, ils apparaissent même avant les premiers signes cliniques. Ces Ac comprennent des IgM spécifiques d'une primo-infection et des IgG. Les IgM disparaissent en 3 à 4 semaines alors que les IgG persistent durant toute la vie.

Les Ac anti-EA apparaissent également au début de la primo-infection, puis diminuent rapidement mais persistent à vie à de très faibles concentrations [50].

Les Ac anti-EBNA apparaissent plus tardivement après l'apparition des signes cliniques car l'apparition de protéines nucléaires EBNA est la conséquence de la destruction des cellules infectées par le système immunitaire [50].

2) Immunité cellulaire

La réponse immunitaire cellulaire se distingue en deux phases successives : une réponse immunitaire médiée par les cellules natural killer (NK) et une réponse spécifique médiée par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) CD4+ et CD8+ [37].

Les cellules NK permettent l'élimination des cellules infectées sans reconnaissance spécifique des antigènes [50]. Les cellules NK jouent donc un rôle dans la prolifération des cellules infectées par l'EBV mais sont cependant moins efficaces que les CTL [50].

Les CLT CD8⁺ spécifiques de l'EBV sont capables de reconnaître les antigènes de la phase lytique ainsi que les antigènes de la phase de latence. Ils reconnaissent et ciblent spécifiquement les cellules infectées par l'EBV grâce à leurs récepteurs T. Lors d'une primo-infection par l'EBV, 40% des CLT CD8⁺ ciblent les antigènes de la phase lytique tandis que seulement 2% ciblent les antigènes de la phase de latence [19]. Après une primo-infection par l'EBV, les CLT CD8⁺ ciblent les antigènes réplicatifs et latents dans des proportions similaires [19]. Les CTL sont capables de reconnaître puis de détruire les cellules infectées par l'EBV grâce à l'interaction entre le récepteur des cellules T et une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [50]. Cela va induire l'apoptose de la cellule infectée grâce à la sécrétion d'enzymes et de cytokines telles que IFN γ , IL, TNF α .

Après la primo infection, il s'établit chez le sujet immunocompétent un équilibre entre la prolifération et l'élimination des LB infectés de façon latente par l'EBV. En effet, la réponse immunitaire médiée par les CLT CD8⁺ permet l'élimination des cellules infectées mais certaines cellules échappent au système immunitaire et continuent de proliférer [40]. Cet équilibre peut se rompre en cas d'immunodépression où la réponse T cytotoxique est diminuée. Les LB infectés par l'EBV peuvent alors pleinement proliférer et donner naissance, dans certains cas, à une lymphoprolifération [40].

VII. Évasion immunitaire et persistance de l'EBV

1) Inhibition de la reconnaissance par les CTL CD8⁺

Une des particularités de la protéine EBNA1 est qu'elle est exprimée dans tous les LB infectés par l'EBV [51]. Le système immunitaire met en place divers mécanismes afin d'éliminer les LB infectés par l'EBV. L'EBV doit mettre en place des stratégies pour empêcher la présentation de peptides avec les molécules du CMH-I des cellules présentatrices afin d'échapper à la reconnaissance du système immunitaire et d'empêcher la destruction de ses cellules cibles. Pour cela, il a la capacité de réduire la présentation antigénique de la protéine EBNA1. Par conséquent, le système immunitaire ne parvient pas à détecter ni à détruire les LB exprimant EBNA1 et hébergeant l'EBV [51]. L'échappement immunitaire de l'EBV repose sur la capacité du domaine de répétition glycine-alanine de la protéine EBNA1 à inhiber la traduction de son propre ARNm en cis. La traduction d'ARNm en cis est un mécanisme par lequel un élément présent sur l'ARNm va influencer la traduction de cet ARNm, contrairement à la traduction en trans où un élément externe va influencer la traduction de l'ARNm. Le domaine glycine-alanine est constitué d'un segment d'alanines simples séparé par des glycines situées dans la partie N-terminale de la protéine EBNA1. C'est donc le domaine glycine-alanine de la protéine EBNA1 qui va agir en cis pour

bloquer la traduction de son ARNm, limitant ainsi la production de peptides antigéniques dérivés d'EBNA1, qui seraient normalement présentés au système immunitaire par les molécules du CMH-I [51]. Ce mécanisme est donc un moyen efficace par lequel le virus échappe à la destruction des CLT CD8+. En plus de ce mécanisme, la protéine EBNA1 possède une longue demi-vie ce qui lui permet de se maintenir à un niveau fonctionnel [51].

2) Immortalisation des LB

L'infection latente de l'EBV possède une caractéristique particulière non commune des herpesvirus ; l'immortalisation des LB. L'immortalisation des LB en cellules lymphoblastoïdes est un phénomène reposant sur une série de mécanismes moléculaires orchestrés par les protéines de latence de l'EBV, permettant de convertir des LB normaux en LB immortalisés et prolifératifs. Les cellules lymphoblastoïdes présentent des caractéristiques spécifiques qui les distinguent des LB normaux.

Premièrement, ces cellules sont caractérisées par leur capacité à se diviser indéfiniment en culture, contrairement aux LB normaux qui ont une durée de vie limitée. Ces cellules ont un taux de prolifération élevé, ce qui est caractéristique des cellules cancéreuses. Elles se divisent rapidement, ce qui contribue à la progression rapide de la maladie. En raison de leur taux de prolifération élevé, les cellules lymphoblastoïdes ont une activité métabolique accrue. Cela inclut une augmentation de la synthèse d'ADN et de protéines.

Deuxièmement, leur morphologie diffère de celle d'un LB normal. Les cellules lymphoblastoïdes ont un aspect activé, souvent avec un noyau élargi, un nucléole proéminent, et un cytoplasme basophile. Elles sont généralement de plus grande taille que les LB normaux, avec une forme irrégulière.

Troisièmement, les cellules lymphoblastoïdes présentent souvent des anomalies génétiques, telles que des translocations chromosomiques, des mutations, ou des duplications génétiques qui contribuent à leur transformation.

L'immortalisation des LB par l'EBV est un processus par lequel l'EBV transforme ces cellules en une forme capable de proliférer indéfiniment en culture. Cela correspond à la transformation des LB en lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL). Une LCL est une culture de LB qui a été transformée et immortalisée. Les LCL sont des outils puissants en recherche biomédicale en raison de leur capacité à se diviser indéfiniment et de leur utilité dans les études génétiques, immunologiques et oncologiques. En effet, les LCL sont utilisées comme modèles pour évaluer l'efficacité et la sécurité des nouvelles stratégies thérapeutiques et évaluer la toxicité, l'efficacité et les mécanismes d'action des nouvelles molécules thérapeutiques. Elles permettent également d'explorer la biologie des cellules cancéreuses, des voies de signalisation, et des réponses aux traitements. Elles sont couramment utilisées dans les

études génétiques et les banques de cellules pour analyser les variations génétiques et leurs implications dans diverses maladies. Ces caractéristiques les rendent indispensables pour comprendre les mécanismes de transformation par l'EBV et pour développer de nouvelles thérapies.

Bien que l'immortalisation par l'EBV ne conduise pas systématiquement au développement malin, elle augmente le risque de développer des cancers associés à l'EBV, comme le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin, et le carcinome nasopharyngé, particulièrement dans des contextes d'immunosuppression.

VIII. Diagnostic de l'infection à EBV

L'apparition de signes cliniques typiques d'une MNI n'étant pas assez spécifiques, cela nécessite des tests biologiques confirmant le diagnostic.

1) Diagnostic biologique indirect

a) L'hémogramme

L'hémogramme, souvent très caractéristique, est un élément d'orientation dans le diagnostic d'une MNI. En effet, on observe une hyperleucocytose (10 à 30 G/L), qui disparaît en même temps que les signes cliniques, et une hyperlymphocytose (5 à 10 G/L). Une population de lymphocytes de nature CD8+, appelés lymphocytes stimulés, apparaît sur l'hémogramme. Ceux-ci sont caractérisés par une basophilie cytoplasmique ainsi qu'une augmentation de leur taille. Un hémogramme d'un patient infecté par l'EBV présente donc un grand polymorphisme cellulaire (Figure 14), allant de lymphocytes normaux à de très grandes cellules hyperbasophiles [52].

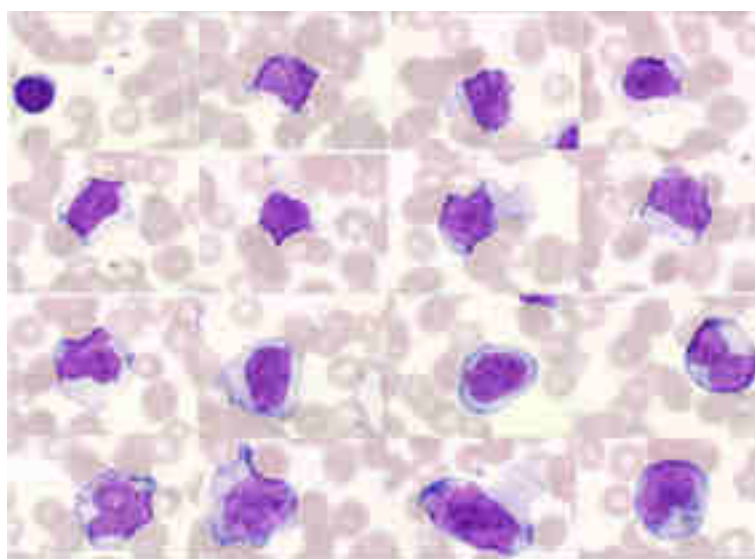


Figure 14 : Hémogramme typique d'une MNI. Grand polymorphisme cellulaire allant du lymphocyte normal (en haut à gauche) jusqu'à des lymphocytes hyperbasophiles (en bas) [55]

b) Recherche d'Ac hétérophiles

Un anticorps hétérophile est un type d'anticorps qui peut se lier à des antigènes non spécifiques d'espèces différentes. Ces anticorps ne sont pas dirigés contre un antigène spécifique, mais plutôt contre des antigènes communs partagés par plusieurs espèces. Des anticorps hétérophiles non-spécifiques de l'EBV apparaissent fréquemment lors de la MNI.

Ainsi, la recherche d'Ac hétérophiles est utilisée dans le diagnostic de la MNI. Ces Ac sont capables d'agglutiner des hématies de mouton ou de bovin [34] ; c'est le principe de la réaction de Paul Bunnell-Davidsohn. Cette réaction est également utilisée dans le test de détection de la MNI afin de détecter les IgM hétérophiles par agglutination d'hématies de cheval. Cependant, ce test présente une faible sensibilité du fait que les Ac, pouvant persister plus d'un an dans l'organisme, peuvent être associés à un autre syndrome que l'infection par l'EBV. Malgré cela, ce test persiste en laboratoire de par sa simplicité et à sa rapidité.

c) Recherche d'Ac spécifiques

Afin de confirmer le diagnostic d'une primo infection par l'EBV, des tests sérologiques reposant sur la recherche d'Ac spécifiques sont réalisés. En effet, le MNI-test est de plus en plus remplacé par l'utilisation de différentes techniques telles que l'immunofluorescence, le test ELISA ou encore l'immunoblot permettant la recherche d'Ac spécifiques anti-EBV [40] et étant le meilleur moyen de confirmer une infection par l'EBV [22]. Ces techniques permettent de distinguer une primo-infection d'une infection passée ou encore d'une réactivation virale. Trois Ac sont essentiellement recherchés : les Ac anti-VCA dont les IgM anti-VCA qui sont les premiers à apparaître, les Ac anti-EA de type IgG présents également au début de l'infection et les Ac anti-EBNA qui apparaissent plus tardivement [40]. Lors d'une réactivation virale, ces trois Ac seront dosés et la présence d'Ac anti-EBNA dès le début témoigne d'une réactivation virale.

2) Diagnostic virologique direct

La technique de PCR (polymerase chain reaction) est la méthode la plus utilisée afin de rechercher le génome viral et de quantifier la charge virale présente dans le sang total. La présence du génome de l'EBV représente une aide au diagnostic. Cette analyse peut être faite dès le début de la primo-infection par l'EBV, à partir de la salive ou du sang total [34]. La détection de la charge virale de l'EBV permet d'améliorer la prise en charge des patients notamment pour les patients greffés, où l'on pourra prédire l'apparition d'un SLPT [34].

IX. Pathologies associées

1) La mononucléose infectieuse

La MNI se transmet principalement par la salive, la plupart du temps à la suite d'un baiser chez les adolescents, d'où son nom de « maladie du baiser ». En 1968, peu après la découverte de l'EBV, Gertrude et Werner Henle ont associé ce virus à un cas de MNI [25]. Cette découverte s'est faite de manière fortuite dans un laboratoire où une technicienne, ne possédant pas d'Ac anti-EBV, servait de témoin négatif. Après son retour d'une MNI, son sérum contenait des Ac anti-EBV. Cette découverte a donc confirmé que l'EBV est bien l'agent étiologique de la MNI.

Elle représente une infection bénigne chez les personnes en bonne santé, avec de rares cas plus graves. Dans environ 50% des cas, la primo infection par l'EBV est asymptomatique, surtout chez le jeune enfant. Elle peut cependant déclencher une triade de symptômes typiques ; fièvre, pharyngite et adénopathies cervicales (Figure 15). La pharyngite, survenant dans plus de 80% des cas symptomatiques, est le plus souvent aiguë avec des amygdales hypertrophiées et la présence d'exsudats [53]. Les adénopathies associées à la MNI peuvent être présentes sur la chaîne cervicale postérieure et antérieure. La fièvre est associée à des courbatures et se situe entre 38 et 40 degrés. Ces symptômes peuvent être associés à des douleurs abdominales, des nausées et vomissements, des maux de tête et des éruptions cutanées notamment en cas de prise d'antibiotiques. Ceux-ci sont associés à de la fatigue plus ou moins forte, qui représente un symptôme durable, pouvant persister jusqu'à 6 mois chez 13% des patients. En dehors de cette triade de symptômes, l'hépatosplénomégalie est également un symptôme fréquent et bénin. La rupture de la rate est une des complications de la MNI, cependant rarement observée.

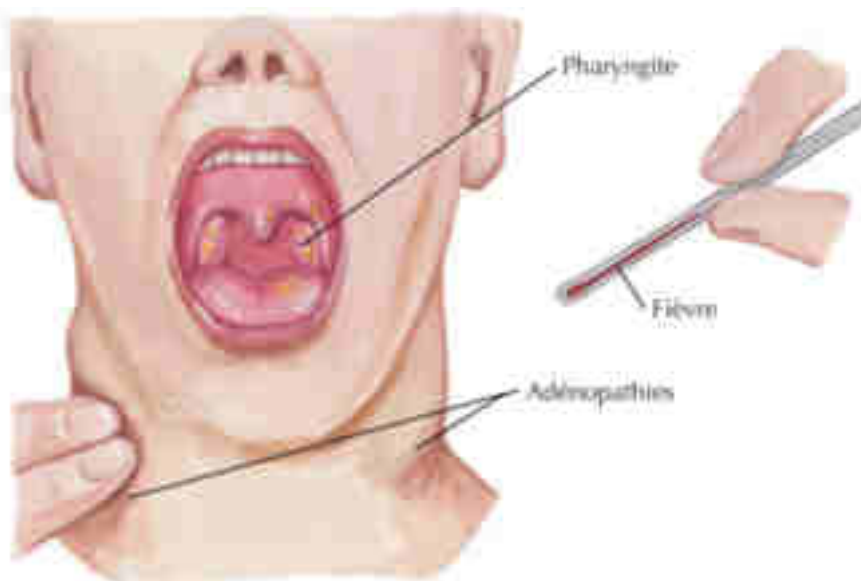


Figure 15 : Représentation de la triade de symptômes d'une MNI [39]

L'infection par l'EBV entraîne une réponse des LT CD8+ contre les LB infectés, limitant ainsi l'infection mais en étant responsable des symptômes de la MNI [54]. La période d'incubation de la MNI après le premier contact avec le virus est de 30 à 50 jours [25]. Cette infection est dans la plupart des cas bénigne, avec une phase symptomatique d'environ 2 à 4 semaines. Elle peut cependant se compliquer dans de rares cas ; environ 1 cas sur 1000 [52]. Des hépatites cytolytiques, des atteintes neurologiques telles que le syndrome méningé ou encore le syndrome Guillain Barré, des atteintes cardiaques telles que des péricardites ou des myocardites, des atteintes respiratoires telles que des infiltrations pulmonaires interstitielles, des pathologies auto-immunes, ou encore une hypertrophie de la rate avec risque accru de rupture peuvent être des complications d'une MNI [52]. On peut également retrouver des rashes cutanés suite à la prise d'antibiotiques ou encore des ulcérations génitales. Des complications sévères telles que l'infection chronique active à l'EBV, le syndrome de Purtilo ou encore la MNI fulminante peuvent survenir [52].

2) L'infection chronique active par l'EBV

L'infection chronique active par l'EBV est un syndrome rare caractérisé par des symptômes sévères et persistants plus de 3 mois après une primo- infection par l'EBV [34]. On retrouve des taux élevés d'EBV sanguin avec des taux élevés d'Ac anti-VCA et anti-EA ainsi qu'une infiltration des tissus par les LB infectés [55]. L'EBV est également trouvé dans les cellules T ou NK [34]. Cette maladie peut survenir chez l'enfant mais également chez l'adulte [55]. On suspecte une prédisposition génétique due à la prévalence plus élevée dans certaines régions d'Asie. Le taux de mortalité de cette maladie est élevé [34]. Les symptômes peuvent persister pendant plus de 6 mois et peuvent aller jusqu'à une pancytopénie, un lymphome EBV-positif, une défaillance multiviscérale, une infection opportuniste ou une hémophagocytose [34] [55]. L'infection chronique active par l'EBV présente un mauvais pronostic car cette maladie est réfractaire aux traitements antiviraux et à la chimiothérapie [55]. Le seul traitement curatif est la greffe de cellules souches hématopoïétiques [55].

3) Les formes de cancers associés

L'EBV est donc l'agent étiologique de la MNI mais ce virus, par sa persistance dans l'organisme sous sa forme latente, peut également être associé à différentes formes de cancers chez des personnes immunocompétentes ou immunodéprimées.

a) Le lymphome de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin est un cancer du système lymphatique caractérisé par une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes. Celui-ci est caractérisé par

la présence de cellules de Reed Sternberg, de grandes cellules tumorales atypiques, souvent binucléés [8].

Ce lymphome apparaît généralement chez le jeune adulte, entre 15 et 30 ans mais également chez les personnes âgées de plus de 50 ans. L'incidence est plus élevée pendant l'enfance dans les pays en développement, alors que dans les pays développés le taux d'incidence présente deux pics, avec un premier entre 15 et 34 ans et un second à plus de 50 ans [8].

Ce lymphome a, depuis longtemps, été suspecté d'être associé à l'EBV. En effet, les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin présentent une élévation des Ac anti-EBV. De plus, l'incidence de ce lymphome augmente dans les 5 ans suivant une primo-infection par l'EBV [8]. L'association EBV/lymphome a été confirmée grâce à des études immunohistochimiques révélant la présence de l'EBV dans les cellules de Reed Sternberg [22]. Celles-ci constituent entre 1 et 5 % de la masse tumorale et sont dérivées de cellules B du centre germinatif, qui, grâce à la présence de l'EBV, échappent à l'apoptose [8]. L'EBV est associé dans 40 à 65% des cas à la maladie de Hodgkin en fonction du type histologique du lymphome, de l'âge d'apparition de la maladie et du pays [34].

Le lymphome de Hodgkin est divisé en quatre types histologiques ; le sous-type sclérosant nodulaire, le sous-type à cellularité mixte, le sous-type riche en lymphocytes et le sous type déplété en lymphocytes.

Les signes cliniques de ce lymphome sont principalement des adénopathies superficielles et/ou profondes, des signes généraux tels qu'un amaigrissement, des sueurs nocturnes, ou encore de la fièvre, et plus rarement un prurit. Afin de confirmer ce diagnostic, une analyse histopathologique d'une biopsie d'une adénopathie révélant la présence de cellules de Reed Sternberg est réalisée. Un bilan d'extension est également réalisé et repose sur des examens d'imagerie. Les techniques de diagnostic permettent par la suite de classer la maladie selon la classification d'Ann Arbor, définie en quatre stades en fonction de son extension (Figure 16).

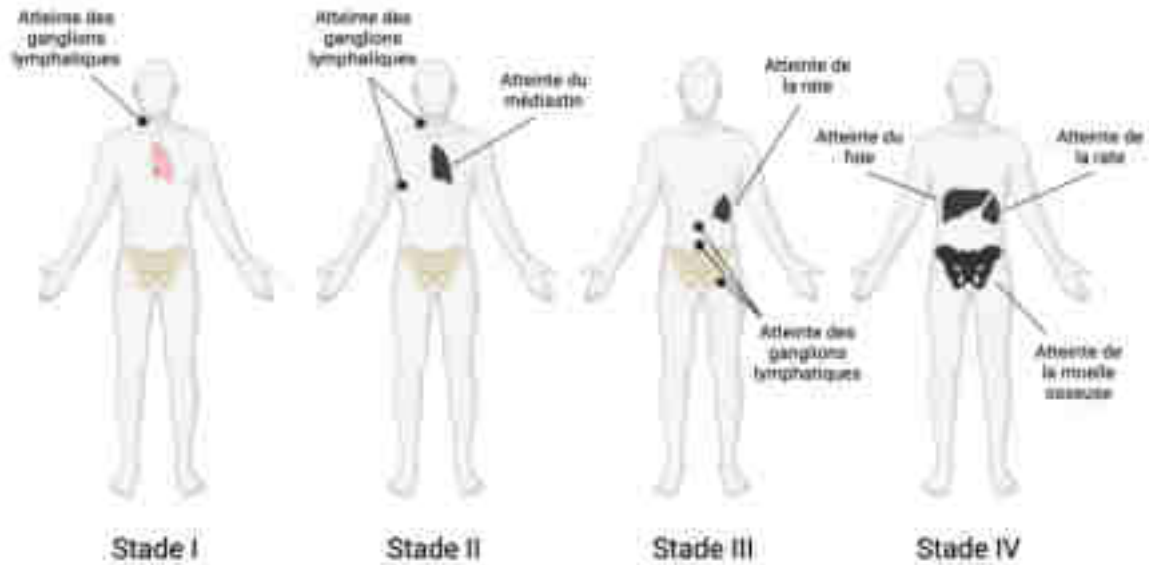


Figure 16 : Les stades du lymphome selon la classification d'Ann Arbor
[Dessinée avec Biorender]

Le lymphome de Hodgkin présente un très bon pronostic avec un taux de survie de plus de 80%. Le traitement est basé sur le stade clinique de la maladie et la présence de facteurs de risque. Il repose sur des protocoles de chimiothérapie, en association ou non avec de la radiothérapie.

b) Le lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt est un lymphome agressif à cellules B décrit pour la première fois en 1958 par Denis Burkitt comme un lymphome touchant les mâchoires des enfants africains [9]. Il est présent sous trois formes décrites par l'organisation mondiale de la santé ; une forme endémique, une forme sporadique et une forme associée à une immunodéficience [43]. La forme endémique se manifeste principalement en Afrique et est associée à l'EBV dans plus de 90% des cas. Elle est principalement extra-ganglionnaire avec une localisation généralement au niveau de la mâchoire. Elle touche principalement les enfants ; l'âge moyen au diagnostic est de 6 ans. La forme sporadique, ou non endémique, se manifeste principalement en Amérique du Nord et en Europe et est associée à l'EBV dans seulement 20% des cas. Cette forme se localise principalement au niveau de l'estomac et du tractus respiratoire et concerne principalement les adultes ; l'âge moyen au diagnostic est de 45 ans. La forme liée à une immunodéficience se manifeste généralement chez les personnes atteintes du VIH et est associée à l'EBV dans 30 à 40% des cas [34]. Elle se localise principalement au niveau des ganglions et de la moelle osseuse.

Le lymphome de Burkitt est dû à une translocation chromosomique du proto-oncogène c-myc situé sur le bras long du chromosome 8 vers la région constante du locus de la chaîne lourde du chromosome 14 [t(8 ;14)] (Figure 17), au locus de la chaîne légère du chromosome 2 [t(2 ;8)], ou au locus de la chaîne légère constante du chromosome 22 (t[8 ;22]). Celle-ci conduit à une dérégulation du gène c-myc, entraînant ainsi une augmentation de la tumorigénicité des cellules [40]. Ces translocations seraient également associées, dans le lymphome de Burkitt endémique, à l'exposition au paludisme, qui favoriserait la prolifération des LB, par une diminution de la réponse des LT contre les LB [34].

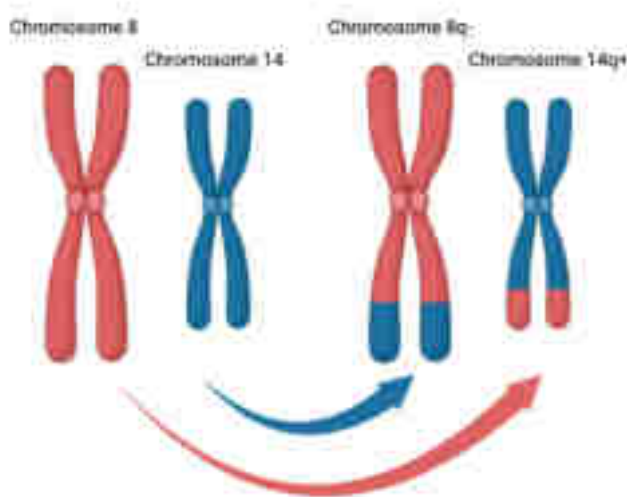


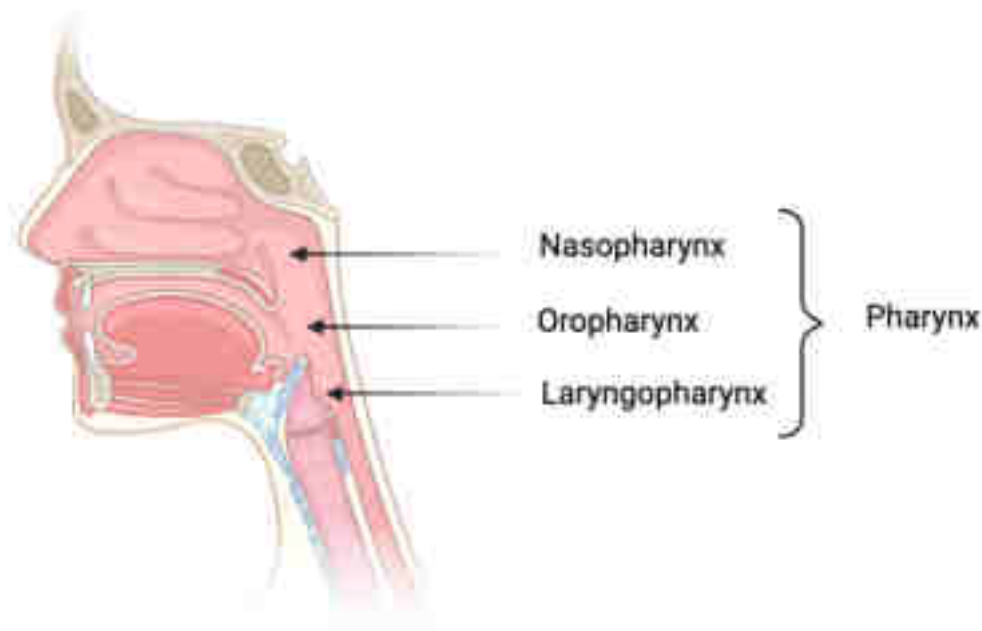
Figure 17 : Translocation chromosomique [t(8 ;14)]
[Dessinée avec Biorender]

Le diagnostic du lymphome de Burkitt repose sur la biopsie d'un ganglion ou d'un organe atteint, associée à l'utilisation de l'imagerie médicale.

Le lymphome de Burkitt nécessite une prise en charge d'urgence, car ce lymphome possède la croissance la plus rapide. Le traitement repose sur de la chimiothérapie intensive pendant quelques mois. Le taux de guérison est de 80 à 90%.

c) Carcinome du nasopharynx

Le carcinome du nasopharynx est un cancer épithélial prenant naissance dans les cellules épithéliales tapissant l'intérieur du nasopharynx ; la partie haute du pharynx (Figure 18). Il est présent dans le monde entier mais particulièrement au sud de la Chine, en Afrique du Nord et en Alaska et touche principalement les hommes. L'un des principaux facteurs de risque de ce cancer est l'infection par l'EBV. En effet, le carcinome du nasopharynx est caractérisé par la présence du génome de l'EBV dans les cellules épithéliales en plus d'un titre élevé d'anticorps anti-EBV.



*Figure 18 : Les voies respiratoires supérieures
[Dessinée avec Biorender]*

Les principaux signes cliniques peuvent être l'apparition d'une adénopathie cervicale, d'une obstruction nasale parfois accompagnée d'épistaxis, d'une obstruction de la trompe d'Eustache et/ou d'une otite.

Le diagnostic repose sur une biopsie de la tumeur. Afin d'évaluer l'étendue du cancer, des examens d'imagerie sont également réalisés. Le pronostic de ce cancer dépend notamment du stade de la maladie ; plus le stade est bas, meilleur sera le pronostic. En effet, la survie à 5 ans est d'environ de 60 à 75% pour les patients atteints d'un stade précoce, contre 40% pour les patients atteints d'un stade avancé.

Le traitement de ce cancer repose sur de la chimiothérapie, de la radiothérapie, et quelques fois sur de la chirurgie dans le but de prévenir les métastases à distance.

d) Le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

Le SLPT est caractérisé par des proliférations lymphoïdes, pouvant aller jusqu'au stade d'un lymphome classique, se développant chez les patients immunodéprimés à la suite d'une greffe. L'EBV est en cause dans 80% des cas [56]. Dans la plupart des cas, il se développe dans la première année post-greffe. L'incidence globale des SLPT est cependant assez faible ; elle est d'environ 3,4% mais reste très variable en fonction de la maladie, du type du greffon ou encore de l'origine de la greffe [56].

Les circonstances de diagnostic des SLPT sont nombreuses, comme la survenue de symptômes d'une pseudo MNI ou encore d'un syndrome tumoral. La présence de l'EBV dans les cellules tumorales ainsi que l'élévation de sa charge virale dans le sang peuvent suspecter un SLPT [56]. Des examens complémentaires d'imagerie permettent de mettre en évidence une masse tumorale ou un tissu tumoral. Le diagnostic est principalement histologique avec l'étude des caractéristiques morphologiques et immunologiques des cellules tumorales.

Un plan de traitement sera établi en prenant en compte l'état de santé général du patient, le degré d'immunosuppression et les types de thérapie disponibles. Les options de traitement sont principalement la réduction des médicaments immunosuppresseurs lorsque cela est possible, la thérapie par Ac, la chimiothérapie, la chirurgie ou radiothérapie ou encore le traitement par LT spécifique à l'EBV.

e) Lymphoprolifération des patients infectés par le VIH

Les patients infectés par le VIH présentent un risque plus élevé d'atteinte de diverses infections malignes par rapport à une personne immunocompétente, notamment des lymphomes dont l'incidence est très élevée. Les lymphomes associés au VIH sont, dans 70% des cas, des lymphomes non-hodgkiniens et dans 30% des cas des lymphomes de Hodgkin [57]. L'incidence des lymphomes associés au VIH a diminué au cours de ces dernières années mais reste cependant très élevée. Un des principaux facteurs de risque de survenue d'un lymphome associé au VIH est l'infection à l'EBV. En effet, le génome de l'EBV est retrouvé dans 30 à 70% des cas chez les patients infectés par le VIH et ayant un lymphome non-hodgkinien [57]. Le VIH crée un déficit immunitaire qui aboutit à l'altération de la réponse des LT contre les LB infectés par l'EBV, favorisant la survenue d'une lymphoprolifération [19].

Le traitement des patients atteints d'un lymphome associé au VIH dépend du type de lymphome mais rejoint principalement le traitement classique du lymphome en question.

X. Répartition géographique des cancers associés à l'EBV

La répartition géographique et l'incidence des cancers associés à l'EBV peuvent être influencées par les variations de la souche de l'EBV mais aussi par différents facteurs de risques environnementaux et par les comportements culturels.

1) Variation de la souche EBV

L'EBV induit des cancers humains ayant une répartition biaisée dans les différentes régions géographiques [58]. C'est le cas, par exemple, du lymphome de Burkitt dont l'incidence est plus élevée en Afrique [59]. C'est également le cas du carcinome nasopharyngé qui est principalement présent dans sud de la Chine, en Afrique du Nord et en Alaska. Dans le cas du carcinome nasopharyngé, différentes

souches d'EBV sont prédominantes dans les régions avec une forte incidence. Grâce aux progrès des techniques de séquençage, le génome d'EBV peut désormais être séquencé [58]. Cela a permis la mise en évidence de diverses souches d'EBV ayant une répartition inégale dans le monde et des comportements différents de la souche de l'EBV initial [58].

Tout d'abord, comme vu précédemment, il existe deux types génétiques de l'EBV, l'EBV-1 et 2, qui diffèrent en raison de variations dans les gènes EBNA. En effet, il existe des variations dans la séquence d'EBNA2 entre les deux types d'EBV, avec le gène codant pour EBV-1 ayant un cadre de lecture plus long. Des différences de nombre de paires de bases au niveau des gènes codants pour EBNA3A, 3B et 3C ont également été rapportées [59]. L'EBV-1 est prédominant dans le monde par rapport à l'EBV-2, cependant, il a été rapporté que la co-infection d'EBV-1 et 2 est possible, notamment chez les personnes immunodéprimées [59]. Dans la population caucasienne, 74% des personnes sont infectées par l'EBV-1, 19 % par l'EBV-2 et 7 % sont co-infectées par les deux types de l'EBV [59].

Ensuite, la détection de polymorphismes de longueur des fragments de restriction témoigne d'une grande diversité des souches de l'EBV [60]. Ces variations sont dues à des pertes ou des gains de sites de restriction. Un exemple de polymorphisme est la variante « f » contenant un site BamHI supplémentaire dans la région BamHI F [59]. Ce polymorphisme influe sur l'incidence de certains cancers associés à l'EBV. En effet, la variante « f » est associée à un risque accru de carcinome nasopharyngé et ce, particulièrement en Asie [59].

Enfin, le séquençage des gènes viraux a montré une grande diversité de séquences dans les gènes de l'EBV et une hétérogénéité dans les gènes viraux lytiques et latents de l'EBV.

C'est notamment le cas de la protéine LMP1, jouant un rôle important dans l'oncogenèse médiée par l'EBV. Divers variants de LMP1 ont été identifiés et classés en fonction de la zone géographique dans laquelle ils ont été découverts : Chine 1, Chine 2, Alaska, Méditerranée, NC (Caroline du Nord) et B95-8. La protéine LMP1 présente des polymorphismes tels qu'une délétion de 30 paires de bases au niveau de l'extrémité C-terminale ainsi qu'une perte de restriction du site XhoI au niveau de l'extrémité N-terminale [59]. Ces deux polymorphismes sont plus fréquents en Chine par rapport au reste du monde et sont plus fréquemment observés chez les personnes atteintes d'un cancer associé à l'EBV par rapport aux individus sains [59]. Les polymorphismes observés au sein du gène LMP1 contribuent probablement à l'incidence et au phénotype des cancers associés à l'EBV. C'est également le cas d'EBNA1, qui présente des variations au niveau de sa région C-terminale ainsi que dans sa région N-terminale [59]. Ces variations influent sur la distribution géographique des cancers associés à l'EBV.

Les études des protéines virales lytiques ont montré une grande hétérogénéité des gènes lytiques. C'est notamment le cas de BZLF1, un acteur principal du cycle lytique. En effet, des variations de séquence présentes dans la région promotrice du gène BZLF1 influencent sur l'entrée de l'EBV dans le cycle

lytique [58]. Les différents variants de BZLF1 influent sur la distribution géographique des cancers associés à l'EBV.

Finalement, la répartition géographique des cancers associés à l'EBV peut s'expliquer par la variabilité génotypique de l'EBV.

2) Facteurs de risques environnementaux

Nous avons donc vu que les cancers associés à l'EBV présentent des distributions géographiques variables. En plus de la variabilité génotypique de l'EBV, la distribution anormale peut également s'expliquer par certains facteurs environnementaux [58].

En prenant l'exemple du lymphome de Burkitt endémique, souvent associé à l'EBV, un état immunodéprimé causé par une infection palustre chronique serait un facteur de risque aggravé du lymphome de Burkitt endémique associé à l'EBV [58]. Cela peut s'expliquer par le fait qu'une infection au paludisme engendre la diminution du contrôle des LB infectés par les LT [19]. Les LB infectées auraient donc une capacité de prolifération augmentée.

Un autre exemple est le carcinome du nasopharynx qui présente une répartition géographique plutôt étonnante. En effet, ce cancer est particulièrement présent en Chine, en Afrique du Nord et en Alaska. Les cas de carcinomes nasopharyngés sont plutôt rares dans les autres régions du monde. Il existe donc des variations à l'échelle mondiale, mais également au sein même d'un pays [60]. C'est le cas notamment en Chine, où l'incidence peut varier jusqu'à 50 fois parmi les sous-populations [60]. Quelle que soit l'incidence géographique, le carcinome du nasopharynx est associé, dans la plupart des cas, à l'EBV [61]. L'incidence géographique biaisée de ce cancer peut s'expliquer en partie par différents facteurs environnementaux.

Par exemple, en Chine, la consommation de poissons conservés par salaison à la cantonaise représente un facteur de risque du carcinome du nasopharynx [61]. En effet, 11 études ont pu démontrer le lien entre la consommation de poisson salé et le risque de survenue de carcinome nasopharyngé [60]. Cela s'explique par la présence de N-nitrosamine dans le poisson qui représente un composé chimique dangereux. Le risque de survenue de carcinome du nasopharynx est d'autant plus élevé que la consommation de poissons se fait dans l'enfance [60].

En Afrique du nord, certains condiments ou graisses animales, tels que la graisse de mouton ou le beurre rance, représentent également un facteur de risque du carcinome du nasopharynx [58].

Un autre facteur de risque important du carcinome nasopharyngé est la consommation d'alcool. Une étude réalisée en 2010 démontre qu'une consommation élevée d'alcool est liée à un risque élevé de

survenu de carcinome nasopharyngé. À l'inverse, une faible consommation d'alcool serait bénéfique [60].

Le tabagisme représente également un facteur de risque de carcinome nasopharyngé. Le risque lié au tabagisme serait plus élevé parmi les populations occidentales que parmi les populations cantonaises. En effet, le tabagisme serait la cause de seulement 12% des cas de carcinomes nasopharyngés à Shanghai [60].

D'après plusieurs études, certaines expositions professionnelles telles que l'exposition à la poussière de bois serait un facteur de risque accru à la survenue d'un carcinome nasopharyngé [60]. La capacité du nasopharynx à piéger les particules de bois produit une inflammation chronique pouvant causer par la suite un carcinome nasopharyngé.

Les facteurs de risque environnementaux sont très souvent sous-estimés et sont à prendre en considération car ils peuvent jouer un rôle majeur dans le développement d'un cancer. Certains facteurs environnementaux peuvent agir en tant que mutagènes mais ils peuvent également contribuer à la réactivation de l'EBV [60].

XI. Le rôle des protéines de latence dans l'oncogenèse

1) Les protéines EBNA

Les protéines EBNA sont essentielles dans le mécanisme oncogénique de l'EBV. Elles jouent plusieurs rôles critiques dans la transformation des LB, en modifiant divers processus cellulaires, favorisant la prolifération incontrôlée et la survie des cellules, et contribuant ainsi à la formation de cancers.

a) EBNA1

EBNA1 est une protéine clé de l'EBV qui joue plusieurs rôles essentiels dans l'oncogenèse. En effet, cette protéine joue un rôle multifonctionnel en assurant le maintien de l'épisome, en inhibant l'apoptose et en évitant la reconnaissance du système immunitaire. Ces actions combinées rendent EBNA1 essentielle à la capacité de l'EBV de transformer les cellules, contribuant à la formation de divers types de cancers. EBNA1 est exprimée dans toutes les tumeurs associées à l'EBV et est retrouvée dans toutes les phases de latence [62].

Tout d'abord, EBNA1 est donc essentielle à la maintenance de l'épisome viral, un ADN circulaire qui reste dans le LB infecté sans s'intégrer au génome de l'hôte. Cette protéine assure la réplication de cet episome lors de la division cellulaire, garantissant ainsi que chaque cellule fille reçoit une copie du génome viral. Pour cela, EBNA1 se lie à l'origine de réplication virale oriP et recrute les facteurs

cellulaires nécessaires pour initier la réplication de l'ADN viral. En effet, il est supposé qu'EBNA1 fonctionne en modifiant la structure de l'ADN ainsi que l'organisation de la chromatine au niveau d'oriP, et également en recrutant des éléments de la machinerie de pré-réplication de l'ADN cellulaire sur oriP [62]. Cette persistance du génome de l'EBV dans les cellules infectées est cruciale pour la latence virale et la transformation oncogénique à long terme.

Ensuite, EBNA1 contribue à l'inhibition de l'apoptose des LB infectés par l'EBV. Pour cela, cette protéine augmente l'expression de la survivine dans les LB [63]. La survivine appartient à la famille des IAPs (Inhibitors of Apoptosis Proteins) et est une protéine clé dans la régulation de l'apoptose et du cycle cellulaire, particulièrement dans le contexte de la prolifération cellulaire anormale observée dans les cancers. Des études ont montré qu'EBNA1 augmenterait les niveaux de transcription de la survivine de 3,5 fois et 4,2 fois dans deux lignées de lymphome de Burkitt BL41 et BJAB, respectivement [64]. Pour cela, EBNA1 interagit avec Sp1 (Specificity Protein 1) lié à son élément réactif sur le promoteur de la survivine pour réguler à la hausse l'expression de la survivine [64]. Sp1 est un facteur de transcription qui joue un rôle crucial dans la régulation de l'expression de nombreux gènes, dont le gène BIRC5, qui code pour la survivine. Ainsi, en régulant à la hausse la survivine dans les LB, EBNA1 contribue à l'inhibition de l'apoptose, ce qui favorise l'accumulation de mutations et de divisions cellulaires incontrôlées, conduisant ainsi au développement de cancers associés à l'EBV.

Enfin, EBNA1 joue un rôle crucial dans l'évasion immunitaire des LB infectés par l'EBV. En effet, EBNA1 possède des séquences répétitives riches en glycine-alanine qui inhibent la dégradation de la protéine par le protéasome, réduisant ainsi la présentation de peptides EBNA1 par les molécules du CMH de classe I. Cela empêche la reconnaissance et l'élimination des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+, permettant aux cellules infectées de persister dans l'organisme et d'accumuler des mutations, favorisant ainsi l'oncogenèse.

b) EBNA2

EBNA2 joue également un rôle fondamental dans l'oncogenèse en activant certaines voies de signalisation, en induisant la prolifération cellulaire et en favorisant la survie des LB. Ces effets combinés contribuent à la transformation des LB en cellules tumorales et à la formation de cancers associés à l'EBV.

EBNA2 est un facteur de transcription clé dans la transformation des LB. Cette protéine active l'expression de plusieurs gènes cellulaires et viraux nécessaires à la prolifération et à la survie des LB. Pour cela, EBNA2 ne se lie pas directement à l'ADN mais se lie à certains facteurs de transcription pour influencer leurs fonctions [65]. En effet, EBNA2 interagit avec une protéine de liaison, le facteur de transcription CBF1/RBP-Jk, faisant partie de la voie de signalisation Notch, récepteur transmembranaire

impliqué dans la différenciation, la survie, et la prolifération cellulaire [47]. Cette interaction permet à EBNA2 de détourner la machinerie transcriptionnelle de la cellule hôte pour activer l'expression de gènes spécifiques nécessaires à la transformation, tels que les gènes cellulaires CD21, CD23, c-myc, les gènes viraux LMP1 et LMP2 ou encore le promoteur Cp, contrôlant la transcription de tous les gènes EBNA [20]. EBNA2 augmente ainsi l'expression du proto-oncogène c-MYC qui est un régulateur majeur dans la prolifération cellulaire. Elle active également l'expression du complément CD21 qui le récepteur principal pour l'entrée de l'EBV dans les LB. Enfin, EBNA2 induit l'expression de CD23, un antigène de surface des LB, favorisant ainsi la croissance et l'activation des LB. Cette protéine agit donc principalement en détournant la machinerie transcriptionnelle de sa cellule hôte pour activer une variété de gènes qui promeuvent la prolifération et la transformation cellulaire.

c) EBNA3

Les protéines EBNA3 comprennent trois membres distincts : EBNA3A, EBNA3B, et EBNA3C. Chacune de ces protéines joue un rôle important dans la transformation des LB par l'EBV et contribue à la transformation oncogénique. Les protéines EBNA3 jouent des rôles complémentaires dans l'oncogenèse associée à l'EBV.

Tout comme la protéine EBNA2, la protéine EBNA3 ne se lie pas directement à l'ADN mais à des facteurs de transcription cellulaires tels que CBF1/RBP-Jk. La famille EBNA3 peut donc jouer le rôle de régulateur transcriptionnel en limitant l'activation de la transcription par EBNA2 en entrant en compétition pour la liaison à RBPJ-Jk [47]. Les protéines EBNA3A et EBNA3C sont essentielles à l'immortalisation des LB infectés par l'EBV, tandis que la protéine EBNA-3B est indispensable. Les protéines EBNA3A et EBNA3C possèdent des propriétés oncogéniques et favorisent la prolifération des LB infectés par l'EBV en réprimant les voies anti-apoptotiques et suppressives de tumeurs [49, p. 3]. Au cours de son cycle de vie, le LB va se différencier en plasmocyte, les protéines EBNA3A et EBNA3B répriment également cette différenciation afin de favoriser la création d'un pool de LB mémoire [49, p. 3].

2) Les protéines LMP

a) LMP1

LMP1 est une protéine virale multifonctionnelle qui joue un rôle central dans l'oncogenèse associée à l'EBV. Cette protéine représente l'oncogène majeur de l'EBV [47]. LMP1 appartient à la famille des facteurs de nécrose tumorale (TNF) [66].

LPM1 est capable d'activer les voies de signalisation de survie et de prolifération cellulaire conduisant ainsi à l'immortalisation des LB. Pour cela, cette protéine agit comme un mime constitutivement actif

du CD40, conduisant ainsi à l'activation continue des voies de signalisation en aval [67], telles que les voies NF- κ B et JNK. En effet, LMP1 possède plusieurs domaines fonctionnels, dont les régions C-terminales activatrices (CART1 et CART2), qui recrutent des protéines adaptatrices telles que TRAFs (TNF Receptor Associated Factors) et TRADD (TNF Receptor-associated Death Domain). LMP1 active donc la voie NF- κ B, qui est l'une des voies de signalisation la plus importante pour la survie des LB [68]. Cette activation entraîne l'expression de gènes anti-apoptotiques comme Bcl-2 et Bcl-xL, qui protègent les cellules B de l'apoptose, favorisant ainsi leur survie et leur prolifération. La voie NF- κ B régule également l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance qui favorisent la prolifération cellulaire, contribuant à un environnement propice à l'oncogenèse. En effet, LMP1 induit l'expression de molécules comme CD23 et ICAM-1, qui jouent des rôles dans la prolifération cellulaire et les interactions cellule-cellule, facilitant ainsi la division et la propagation des LB.

b) LMP2

La protéine LMP2 est une autre protéine latente exprimée par l'EBV jouant un rôle important dans l'oncogenèse, bien que son rôle soit moins direct que celui de LMP1. LMP2 existe sous deux isoformes, LMP2A et LMP2B, qui ont des fonctions légèrement différentes.

LMP2A joue un rôle clé dans l'oncogenèse associée à l'EBV en maintenant la survie et la prolifération des LB, en empêchant leur apoptose et leur différenciation terminale, et en contribuant à leur immortalisation. Premièrement, LMP2A mime les signaux du BCR, ce qui permet aux LB infectées par l'EBV de recevoir des signaux de survie et de prolifération même en l'absence de stimulation antigénique [69]. En mimant les signaux du BCR, LMP2A empêche l'apoptose qui surviendrait normalement en l'absence de signal BCR. Deuxièmement, tout comme la protéine LMP1, la protéine LMP2A serait capable d'activer des voies de signalisation telles que les MAP-kinases et PI3K, impliquées dans la survie, la mobilité ainsi que dans la prolifération des cellules [18]. Enfin, LMP2A agit souvent en synergie avec LMP1. Tandis que LMP1 active la voie NF- κ B et d'autres voies oncogéniques, LMP2A maintient les signaux de survie et de prolifération, renforçant ainsi le potentiel oncogénique des LB infectés.

Bien que LMP2B partage certaines similarités structurelles avec LMP2A, elle diffère dans sa fonction et son rôle dans l'oncogenèse est moins bien compris. Il est principalement lié à sa capacité à réguler la signalisation induite par LMP2A [69], potentiellement en modérant la prolifération excessive et en influençant la différenciation des LB. Bien que LMP2B ne soit pas directement oncogénique comme LMP1 ou LMP2A, cette protéine joue un rôle modulateur qui pourrait contribuer à la progression tumorale dans certains contextes, notamment en influençant les interactions cellulaires et les réponses du microenvironnement tumoral.

3) Les ARN non codants

Les ARN non codants jouent un rôle crucial dans l'oncogenèse. Ceux-ci ne codent pas pour des protéines mais régulent l'expression des gènes et d'autres processus cellulaires de manière complexe.

Les EBERs sont de petits ARN non codants produits par l'EBV et jouent un rôle crucial dans l'oncogenèse. Ils sont les transcrits viraux les plus abondants dans le LB infectés par l'EBV et participent à divers mécanismes qui favorisent la transformation des cellules [70]. Par exemple, les EBERs peuvent modifier l'expression de certaines protéines anti-apoptotiques, comme Bcl-2, permettant ainsi aux LB infectés de survivre plus longtemps.

L'EBV code pour 44 microARN impliqués dans la transformation cellulaire, dans la prolifération cellulaire, dans la résistance à l'apoptose, et dans l'évasion du système immunitaire [2]. Les microARN BART sont une classe spécifique de microARN produits par l'EBV. Les BARTs sont dérivés des transcrits non codants de l'EBV qui sont localisés dans la région BART du génome viral. Ils jouent un rôle crucial dans l'infection latente du virus ainsi que dans l'oncogenèse. En effet, il a été démontré que des microARN de la famille des BART miRNA, EBV-miR-BART11 et EBV-miR-BART17-3p, peuvent réguler à la hausse l'expression de PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) dans certains cancers associés à l'EBV [2].

La liaison de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) à son ligand PD-L1 est un mécanisme crucial dans l'évasion immunitaire tumorale [2]. PD-1 est un récepteur situé principalement à la surface des LT. Son ligand, PD-L1, se situe sur diverses cellules dont les cellules tumorales. Lorsque le ligand PD-L1 se lie à son récepteur PD-1, cela va entraîner un signal inhibiteur aux LT, bloquant ainsi la réponse immunitaire contre la cellule cancéreuse (Figure 19).

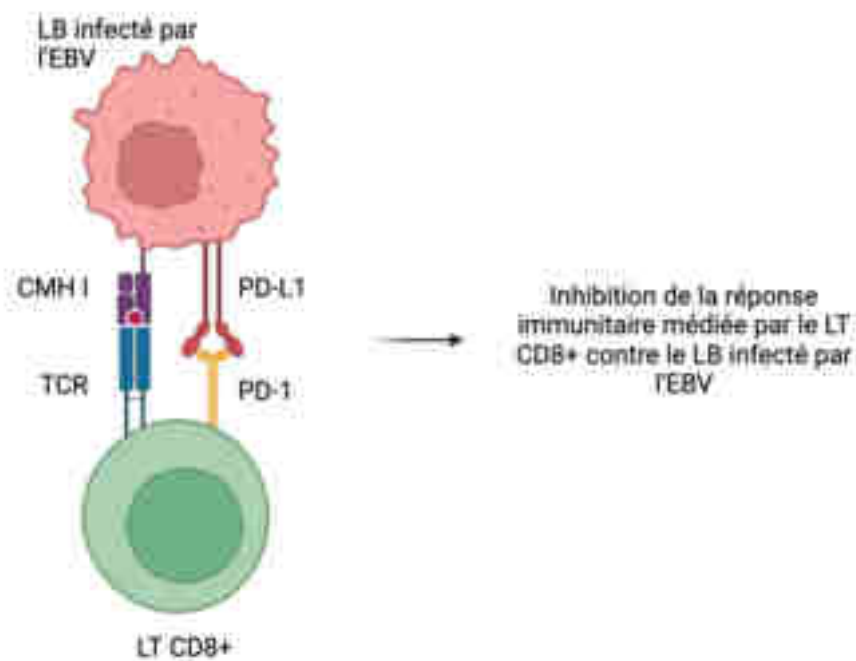


Figure 19 : Mécanisme d'action de la liaison PD-1/PD-L1
[Dessinée avec Biorender]

Les microARN BART11 et BART17-3p, en régulant à la hausse l'expression de PD-L1 permettent donc à l'EBV d'échapper au système immunitaire. Pour cela, ces deux microARN ciblent les deux répresseurs transcriptionnels, FOXP1 et PBRM1 respectivement, qui vont se lier à l'amplificateur de PD-L1, influençant ainsi l'expression de ce ligand [2]. Ces résultats sont intéressants et aident à mieux comprendre et concevoir des stratégies thérapeutiques avec des microARN codés par l'EBV [2].

XII. Induction de l'instabilité génétique et génomique

L'instabilité génétique est un phénomène par lequel les cellules accumulent des mutations dans leur ADN. L'instabilité génomique est un mécanisme plus large incluant l'instabilité génétique et fait référence à l'accumulation d'anomalies au niveau du génome. Ces deux phénomènes sont étroitement liés et favorisent l'apparition et la progression des cancers en contribuant à la transformation des cellules par l'augmentation des mutations et des anomalies chromosomiques. L'EBV est capable d'induire une instabilité génétique et génomique dans les LB par différents mécanismes, pouvant entraîner ainsi une multiplication d'altérations et de mutations chromosomiques, conduisant à la formation de tumeurs et à la progression du cancer. Nous allons voir que les trois protéines, EBNA1, EBNA3C et LMP1 sont capables d'induire une instabilité génomique par le biais de trois mécanismes indépendants [51].

1) Répression de la réparation de l'ADN par LMP1

La protéine LMP1 joue un rôle important dans l'oncogenèse, notamment par son implication dans la répression des mécanismes de réparation de l'ADN via la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/FOXO3a, un processus essentiel au maintien de la stabilité génomique [71].

La voie PI3K/Akt met en jeu différents acteurs, comme la PI3K, une enzyme catalysant la conversion du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3) à la surface de la membrane cellulaire. Cette voie met également en jeu la protéine kinase B, Akt, une sérine/thréonine kinase activée par PIP3, pouvant phosphoryler des protéines impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire.

La protéine LMP1 est constituée d'une courte queue cytoplasmique N-terminale, composée de 24 acides aminés, de six segments transmembranaires ainsi que d'une longue région cytoplasmique C-terminale, composée de 200 acides aminés [71]. La région C-terminale comporte deux domaines de signalisation critiques, CART1 et CART2 (Figure 20). CART1 permet la fixation des protéines TRAFs et CART2 permet la fixation des protéines TRADDs.

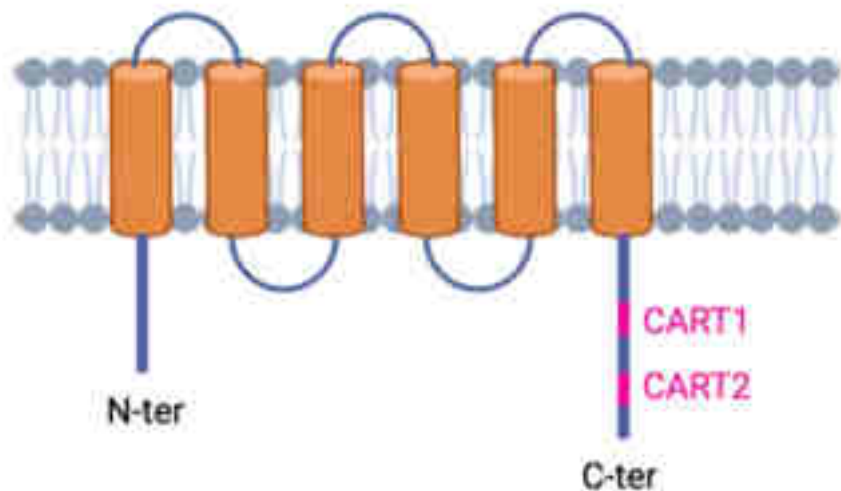


Figure 20 : Structure de la protéine LMP1
[Dessinée avec Biorender]

Les membres de la classe 0 des facteurs de transcription de la famille Forkhead box O, appelés FOXO, jouent un rôle essentiel dans la réparation de l'ADN, et sont des cibles en aval de la voie de signalisation PI3K/Akt. Après l'activation de PI3K par la protéine LMP1, Akt va permettre la phosphorylation de FOXO3a, qui va sortir du noyau pour aller dans le cytoplasme et ainsi perdre la capacité à réguler les

gènes cibles impliqués dans la réparation de l'ADN. Cela va donc entraîner une accumulation de dommages à l'ADN et ainsi faciliter la tumorigenèse.

La protéine 1 de liaison aux dommages de l'ADN, DDB1 (Damaged DNA-Binding Protein 1), joue également un rôle essentiel dans la réparation de l'ADN. LMP1 induit la diminution de l'expression de DDB1 via la voie de signalisation PI3K/Akt, diminuant ainsi la capacité de réparation de l'ADN et favorisant donc le développement oncogénique.

LMP1 active donc la voie de signalisation PI3K/Akt par son domaine CART1, pour inactiver FOXO3a et diminuer l'expression de DDB1, conduisant à la répression de la réparation de l'ADN, contribuant ainsi à une instabilité génomique [71] (Figure 21).

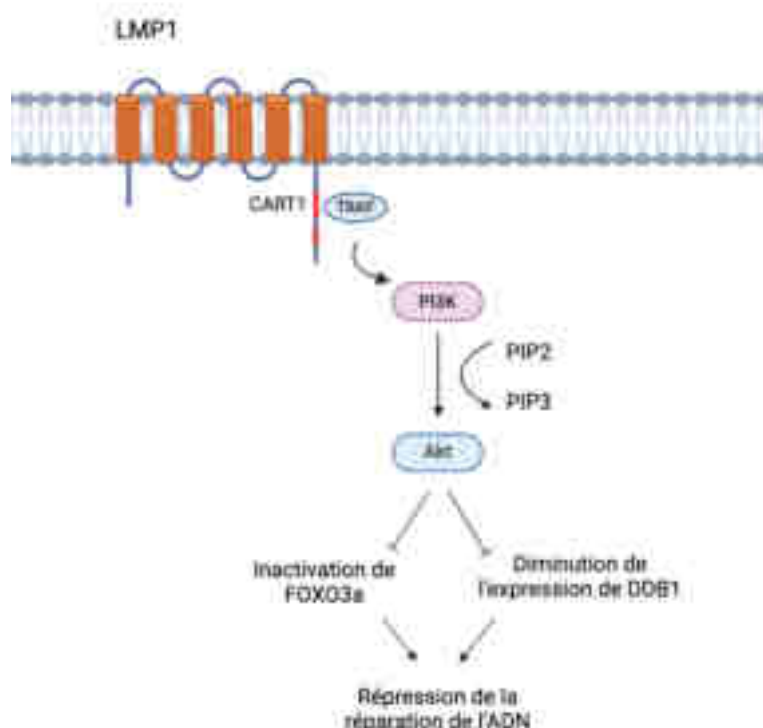


Figure 21 : Activation de la voie de signalisation PI3K/Akt par la protéine LMP1
[Dessinée avec Biorender]

2) EBNA1 induit une instabilité chromosomique et des dommages à l'ADN

La protéine EBNA1 joue un rôle important dans la persistance de l'EBV dans les LB. Cette protéine contribue également à établir une instabilité génomique dans les cellules cibles en produisant des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les ROS sont des espèces chimiques oxygénées possédant

un électron de valence non apparié, les rendant extrêmement réactifs. La production abusive de ROS perturbe le fonctionnement normal des cellules et peut ainsi favoriser le développement de cancers. Ils peuvent causer des dommages à l'ADN, aux protéines ainsi qu'aux lipides. La protéine EBNA1 suffit à elle seule à établir des niveaux élevés de ROS dans les LB infectés par l'EBV [72]. En effet, une augmentation supérieure à 10 fois des ROS a été observée dans les lignées exprimant EBNA1 [72]. Un lien de causalité a été établi entre l'induction de ROS, les dommages à l'ADN et les aberrations chromosomiques dans les cellules exprimant EBNA1 [72]. Un des mécanismes par lequel EBNA1 induit une production accrue de ROS est l'activation transcriptionnelle de NOX2 dans les LB infectés par l'EBV. NOX2, ou NADPH oxydase 2, est une protéine transmembranaire capable de produire des ROS. Pour cela, NOX2 est activée en réponse à des stimuli, génère des ions superoxydes en transférant des électrons de NADPH vers l'oxygène moléculaire. Le superoxyde produit est une espèce réactive instable qui peut également se transformer en d'autres ROS.

Une augmentation des ROS peut donc perturber des voies de signalisation cellulaire, entraîner une augmentation du stress oxydatif et causer des dommages à l'ADN, tels que des cassures simples brins et doubles brins et des pontages de brin. L'accumulation de dommages à l'ADN, induite par la production de ROS et médiée par EBNA1, entraîne ainsi une instabilité génomique, favorisant la sélection de clones avec une croissance et un potentiel métastatique accru [72].

3) Perturbation du cycle cellulaire et anomalies chromosomiques

La protéine EBNA3C peut induire une accumulation d'aberrations chromosomiques en perturbant le cycle cellulaire, contribuant ainsi au développement tumoral [51]. Des études ont démontré que des niveaux élevés d'expression de la protéine EBNA3C sont directement corrélés à une aneuploïdie accrue [51]. L'aneuploïdie est caractérisée par une cellule possédant un nombre anormal de chromosomes. Celle-ci est généralement due à une perturbation du point de contrôle du fuseau mitotique. Lors de l'infection par EBV, cette perturbation du fuseau mitotique est provoquée par la protéine EBNA3C et est associée à une diminution des niveaux de la protéine BubR1. BubR1 prévient l'aneuploïdie en garantissant l'alignement des chromosomes avant leur séparation. BubR1 va empêcher l'activation d'APC/C ou complexe de promotion de l'anaphase, retardant ainsi la progression de l'anaphase [51].

4) L'infection lytique par l'EBV induit une surduplication des centrosomes associée à une instabilité chromosomique

Nous avons vu que la transformation maligne des LB par l'EBV nécessite l'expression de protéines de latence telles que la famille des EBNA et des LMP. Cependant, une majorité des tumeurs

induites par l'EBV n'expriment pas ces protéines de latence et la contribution de l'EBV dans le développement d'un cancer reste imprécise [32, p. 1].

Des études ont démontré que la réplication lytique représente un facteur de risque de développement d'un cancer associé à l'EBV.

Une étude a évalué l'implication de la réplication lytique dans le développement néoplasique en comparant les LB infectés par une souche M81, hautement répliquative isolée d'un NPC et un mutant déficient en réplication, M81/ Δ ZR [7]. Les mitoses des cellules, soit stimulées avec du mitogène pokeweed, soit infectées par la souche M81 et M81/ Δ ZR, ont été comparées après 3, 6 et 30 jours de traitement. Le mitogène pokeweed agit comme un stimulus mitotique pour la division des LB. Après 3 jours de traitement, les cellules stimulées avec du mitogène pokeweed présentent des mitoses typiques avec une bonne ségrégation du matériel génétique dans les cellules filles. Cependant, les cellules infectées par les deux virus présentent des mitoses anormales, bipolaires et multipolaires, avec la présence de chromosomes non alignés. Nous pouvons également noter la présence d'anaphases asymétriques avec une répartition anormale des chromosomes. Trois jours après le traitement, les cellules infectées par les deux virus contenaient 15 à 42% de mitoses anormales contre 0 à 6% dans les cellules stimulées par le mitogène pokeweed. Après 6 jours de traitement, les cellules infectées par les deux virus contenaient des noyaux anormaux avec 25 à 40% de cellules aneuploïdes. L'analyse des cellules infectées par les deux virus à 3, 6, et 30 jours après infection a montré une diminution des taux d'amplification du centrosome. A partir de 30 jours, la réplication lytique a débuté dans les cellules infectées mais seulement par la souche M81, hautement répliquative. A partir de 30 jours, seules les cellules infectées par le virus M81 présentent une augmentation des taux d'amplification du centrosome. De plus, un niveau d'aneuploïdie plus élevé a été retrouvé dans les cellules infectées par la souche M81 que dans les cellules infectées par la souche M81/ Δ ZR, déficiente en réplication. Ces résultats nous montrent bien que la réplication lytique de l'EBV influence la stabilité chromosomique des cellules infectées [12].

La plupart des cancers chez l'homme sont caractérisés par une instabilité chromosomique [7]. En effet, il a été démontré qu'une infection *in vivo* par l'EBV induit une instabilité chromosomique associée au développement tumoral [7]. Pour cela, des cellules B infectées par la souche M81 hautement répliquative et par un mutant déficient en réplication, M81/ Δ ZR, ont été injectées dans des souris immunodéficientes. Le développement tumoral était plus fréquent par l'infection de la souche M81, hautement répliquative, par rapport à la souche M81/ Δ ZR. De plus, le taux d'aneuploïdie ainsi que le taux d'anomalies du centrosome étaient 2 à 3 fois plus élevés dans les tumeurs infectées par la souche M81 par rapport à la souche M81/ Δ ZR, déficiente en réplication.

La réplication lytique de l'EBV est donc un facteur de risque majeur dans le développement d'un cancer puisqu'elle induit une duplication des centrosomes ainsi qu'une augmentation des taux d'aneuploïdie. Une étude a démontré que la protéine BNRF1 contribue à la duplication du centrosome et à la production de mitoses anormales [7]. BNRF1 est l'une des protéines majeures du tégument [64] et joue un rôle important dans l'infection et la transformation des cellules par l'EBV [64]. En effet, un EBV déficient en BNRF1 possède une capacité d'infection réduite de 20 fois. Nous avons vu que, pour infecter un LB, l'EBV pénètre dans le compartiment endosomal par endocytose avant de rejoindre le noyau de la cellule. BNRF1 ne joue pas de rôle dans la liaison de l'EBV avec le LB mais joue un rôle important dans le transport viral des endosomes jusqu'au noyau [32, p. 1]. De plus, BNRF1 est une protéine importante pour la transcription de certains des gènes viraux lors des premiers stades de l'infection par l'EBV [73]. L'infection de LB par un EBV déficient en BNRF1 a montré une réduction de 5 à 10 fois la fréquence d'amplification du centrosome ainsi que des mitoses multipolaires par rapport à l'EBV de type sauvage [7]. De plus, l'infection des LB avec ce virus déficient en BNRF1 a montré une réduction de 2,5 à 3,5 fois du taux d'aneuploïdie par rapport à un EBV de type sauvage [7]. BNRF1 induit donc une surduplication du centrosome pouvant faciliter l'apparition de mitoses multipolaires et bipolaires. Une amplification du centrosome peut augmenter les risques d'attachements chromosomiques défectueux et peut donc favoriser l'apparition de chromosomes en retard et de chromosomes non alignés [73]. Des chromosomes non alignés représentent un facteur de risque important de réarrangements génomiques par la formation de micronoyaux [7]. Ainsi, les anomalies chromosomiques observées lors de l'infection des LB par l'EBV et ce au début de la réplication lytique peuvent s'expliquer par l'amplification des centrosomes induite par BNRF1 [7].

Le rôle central du centrosome dans la division cellulaire explique sa défaillance dans la plupart des cancers chez l'homme. L'EBV se répliquant dans le noyau de la cellule infectée doit donc traverser le cytoplasme après son entrée dans la cellule [74]. Même si cela n'a pas été démontré pour l'EBV, la plupart des herpesvirus utilisent le réseau de microtubules et le centrosome pour se déplacer jusqu'au noyau [7]. En effet, la viscosité du cytosol ainsi que les obstacles stériques du cytoplasme ne permettent pas au virus de se déplacer à travers la cellule par simple diffusion libre [74]. Il va donc se servir des fonctions mobiles de la cellule à savoir les microtubules et les filaments d'actine [74]. De ce fait, les herpesvirus ont la possibilité d'interagir avec le centrosome [74]. Des études ont été menées afin de mieux comprendre comment la protéine BNRF1 est capable d'induire une amplification du centrosome. Nous avons vu précédemment que celle-ci assure le transport de l'endosome vers le noyau. Le déplacement de l'EBV le long du réseau de microtubule offrirait la possibilité d'interaction entre le centrosome et BNRF1 [74]. En effet, il a été démontré, que la protéine BNRF1 se localise dans les fractions du centrosome lors de sa surexpression [7]. Une hypothèse a donc été émise selon laquelle BNRF1 serait introduite dans la cellule lors de l'infection par l'EBV puis dissociée du tégument afin de

rejoindre le centromère [7]. Cependant, les mécanismes d'induction par BNRF1 d'une amplification des centrosomes restent encore flous.

5) Les particules virales de l'EBV induisent une instabilité chromosomique

Nous avons vu précédemment que la réplication lytique de l'EBV est un facteur de risque majeur dans le développement de cancer en raison de sa capacité, grâce à l'implication de la protéine BNRF1, à induire une amplification du centrosome ainsi qu'une augmentation du taux d'aneuploïdie [7]. Cependant, seulement 5% des cellules infectées par l'EBV subissent une réplication lytique. Cette faible proportion de cellules ne peut pas être la seule responsable de l'augmentation accrue du taux d'aneuploïdie ainsi que de l'amplification du centrosome observée dans les LB lors d'une infection par l'EBV en réplication [7]. De plus, la réplication lytique médiée par les herpesvirus amène généralement à la mort cellulaire ce qui rend la relation entre la réplication lytique et le développement malin non évident [75]. Cependant, la réplication lytique de l'EBV dans les LB permet la production de virions capables de se lier aux LB voisins au sein de la population de cellules infectées. Cela suggère que les virions sont capables d'induire une instabilité chromosomique dans les LB sans introduire de manière stable leur ADN dans la cellule infectée [76]. En effet, une amplification du centrosome a également été observée dans des cellules de rétine dans lesquelles le virus est incapable de persister [76]. Les virions sont donc capables d'induire des anomalies de la division par une infection transitoire grâce à une courte interaction entre BNRF1 et le centrosome et ce sans persister dans la cellule infectée [76]. Durant la première année après une primo-infection par l'EBV, le risque de développer une maladie de Hodgkin associée à l'EBV ou d'un lymphome non hodgkinien est plus élevé. Il est intéressant de noter que ces tumeurs portent le génome de l'EBV dans seulement 4% des cas [7]. L'association d'un virus dans le développement d'un cancer suggère, en général, la détection de son génome dans la tumeur. De ce fait, la fréquence de développement d'un cancer associé à l'EBV est très largement sous-estimée [76].

XIII. Conclusion

L'EBV utilise un ensemble complexe de mécanismes pour induire la transformation des cellules infectées. Son rôle oncogénique réside dans sa capacité à influencer le cycle cellulaire, à moduler l'apoptose et à échapper au système immunitaire de l'hôte. Ces caractéristiques font de l'EBV un facteur clé dans la carcinogenèse virale. D'autres facteurs, tels que l'état immunitaire de l'hôte et les cofacteurs environnementaux, sont également déterminants dans l'évolution des cancers associés à l'EBV. L'infection latente de l'EBV est un facteur de risque important pour le développement de divers cancers. L'EBV va exprimer les protéines de latence qui seront capables de moduler le comportement cellulaire pour créer un environnement propice à la transformation des cellules infectées. Nous avons également

pu voir que l'infection lytique joue un rôle important dans l'oncogenèse. En effet, un mécanisme impliquant la protéine BNRF1 qui, au seul contact d'une cellule serait capable d'induire une modification du processus de division cellulaire. Habituellement, les virus oncogènes favorisent l'oncogenèse en introduisant leur génome dans leur cellule cible. Dans ce cas, un simple contact avec la particule virale serait suffisant pour induire des anomalies dans la division cellulaire. Ces résultats démontrent que l'EBV pourrait donc être à l'origine de plus de cas de cancer que ce que l'on pourrait imaginer. L'implication de ce virus dans de nombreuses pathologies malignes est un argument majeur pour inciter au développement d'un vaccin contre l'EBV. Cependant, la difficulté de développer un vaccin contre l'EBV réside principalement dans l'absence de modèles animaux et par nos connaissances limitées sur les mécanismes d'infection de l'EBV. Actuellement deux types de vaccins expérimentaux sont en cours d'essais cliniques. Les progrès de la technologie de l'ARNm pourraient accélérer le développement de vaccins contre l'EBV.

Bibliographie

- [1] D. Hanahan, « Hallmarks of Cancer: New Dimensions », *Cancer Discov.*, vol. 12, n° 1, p. 31-46, janv. 2022, doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- [2] C. Voisset *et al.*, « A yeast-based assay identifies drugs that interfere with immune evasion of the Epstein-Barr virus », *Dis. Model. Mech.*, vol. 7, n° 4, p. 435-444, avr. 2014, doi: 10.1242/dmm.014308.
- [3] C. Mattiuzzi et G. Lippi, « Current Cancer Epidemiology », *J. Epidemiol. Glob. Health*, vol. 9, n° 4, p. 217-222, déc. 2019, doi: 10.2991/jegh.k.191008.001.
- [4] J. T. Schiller et D. R. Lowy, « An Introduction to Virus Infections and Human Cancer », *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer*, vol. 217, p. 1-11, 2021, doi: 10.1007/978-3-030-57362-1_1.
- [5] S. J. Choi, S. W. Jung, S. Huh, H. Cho, et H. Kang, « Phylogenetic comparison of Epstein-Barr virus genomes », *J. Microbiol. Seoul Korea*, vol. 56, n° 8, p. 525-533, août 2018, doi: 10.1007/s12275-018-8039-x.
- [6] T. Mp et K. R, « Epstein-Barr virus and cancer », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 10, n° 3, janv. 2004, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-0670-3.
- [7] A. Shumilov *et al.*, « Epstein-Barr virus particles induce centrosome amplification and chromosomal instability », *Nat. Commun.*, vol. 8, p. 14257, févr. 2017, doi: 10.1038/ncomms14257.
- [8] L. S. Young, L. F. Yap, et P. G. Murray, « Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 16, n° 12, p. 789-802, déc. 2016, doi: 10.1038/nrc.2016.92.
- [9] Y. Wong, M. T. Meehan, S. R. Burrows, D. L. Doolan, et J. J. Miles, « Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers », *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 148, n° 1, p. 31-46, janv. 2022, doi: 10.1007/s00432-021-03824-y.
- [10] M. R. Cosenza et A. Krämer, « Centrosome amplification, chromosomal instability and cancer: mechanistic, clinical and therapeutic issues », *Chromosome Res. Int. J. Mol. Supramol. Evol. Asp. Chromosome Biol.*, vol. 24, n° 1, p. 105-126, janv. 2016, doi: 10.1007/s10577-015-9505-5.
- [11] D. Wołowiec et M. Ffrench, « Kinases dépendantes des cyclines : rôle biologique et implications dans la pathologie humaine », *Med Sci*, vol. 12, n° 02, p. 73-165, 1996, doi: 10.4267/10608/707.
- [12] P. Romé, C. Prigent, et R. Giet, « Le fuseau mitotique, le centrosome et le cancer : trouvez l'intrus ! », *médecine/sciences*, vol. 26, n° 4, Art. n° 4, avr. 2010, doi: 10.1051/medsci/2010264377.
- [13] M. S. Levine *et al.*, « Centrosome Amplification Is Sufficient to Promote Spontaneous Tumorigenesis in Mammals », *Dev. Cell*, vol. 40, n° 3, p. 313-322.e5, févr. 2017, doi: 10.1016/j.devcel.2016.12.022.

- [14] J. M. Hardwick et L. Soane, « Multiple functions of BCL-2 family proteins », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 5, n° 2, p. a008722, févr. 2013, doi: 10.1101/cshperspect.a008722.
- [15] K. Ahmed et S. Jha, « Oncoviruses: How do they hijack their host and current treatment regimes », *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, vol. 1878, n° 5, p. 188960, sept. 2023, doi: 10.1016/j.bbcan.2023.188960.
- [16] C.-J. Chen *et al.*, « Epidemiology of Virus Infection and Human Cancer », *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer*, vol. 217, p. 13-45, 2021, doi: 10.1007/978-3-030-57362-1_2.
- [17] J. Cao et D. Li, « Searching for human oncoviruses: Histories, challenges, and opportunities », *J. Cell. Biochem.*, vol. 119, n° 6, p. 4897-4906, juin 2018, doi: 10.1002/jcb.26717.
- [18] E. A. Mesri, M. A. Feitelson, et K. Munger, « Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis », *Cell Host Microbe*, vol. 15, n° 3, p. 266-282, mars 2014, doi: 10.1016/j.chom.2014.02.011.
- [19] J. I. Cohen, « Epstein-Barr virus infection », *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, n° 7, p. 481-492, août 2000, doi: 10.1056/NEJM200008173430707.
- [20] A. Epstein, « Why and How Epstein-Barr Virus Was Discovered 50 Years Ago », *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 390, n° Pt 1, p. 3-15, 2015, doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_1.
- [21] A. Epstein, « Burkitt lymphoma and the discovery of Epstein-Barr virus », *Br. J. Haematol.*, vol. 156, n° 6, p. 777-779, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.09008.x.
- [22] H. B. Jenson, « Epstein-Barr virus », *Pediatr. Rev.*, vol. 32, n° 9, p. 375-383; quiz 384, sept. 2011, doi: 10.1542/pir.32-9-375.
- [23] M. Munch, « Epstein-Barr virus strain characterization », *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*, vol. 106, n° 4, p. 425-433, avr. 1998, doi: 10.1111/j.1699-0463.1998.tb01367.x.
- [24] A. Arvin *et al.*, Éd., *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. Consulté le: 7 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47376/>
- [25] S. K. Dunmire, P. S. Verghese, et H. H. Balfour, « Primary Epstein-Barr virus infection », *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.*, vol. 102, p. 84-92, mai 2018, doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.
- [26] M. C. Meyohas, V. Maréchal, N. Desire, J. Bouillie, J. Frottier, et J. C. Nicolas, « Study of mother-to-child Epstein-Barr virus transmission by means of nested PCRs », *J. Virol.*, vol. 70, n° 10, p. 6816-6819, oct. 1996, doi: 10.1128/JVI.70.10.6816-6819.1996.
- [27] M. A. Lorenzetti, M. Gantuz, J. Altcheh, E. De Matteo, P. A. Chabay, et M. V. Preciado, « Distinctive Epstein-Barr Virus Variants Associated with Benign and Malignant Pediatric Pathologies: LMP1 Sequence Characterization and Linkage with Other Viral Gene

- Polymorphisms », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 50, n° 3, p. 609-618, déc. 2020, doi: 10.1128/jcm.05778-11.
- [28] J. R. Kerr, « Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors », *J. Clin. Pathol.*, vol. 72, n° 10, p. 651-658, oct. 2019, doi: 10.1136/jclinpath-2019-205822.
- [29] E. Masson, *Le virus epstein-barr : structure et cycle biologique*.
- [30] A. Mamette, *Virologie médicale*. Lyon : Presses Universitaires de Lyon, 2002.
- [31] K. Hoover et K. Higginbotham, « Epstein Barr Virus », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 8 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559285/>
- [32] R. Feederle *et al.*, « Epstein-Barr virus BNRF1 protein allows efficient transfer from the endosomal compartment to the nucleus of primary B lymphocytes », *J. Virol.*, vol. 80, n° 19, p. 9435-9443, oct. 2006, doi: 10.1128/JVI.00473-06.
- [33] Assist. Prof. Dr. A. Hadi, S. Mohammed, et M. Jebor, « Molecular Study of Epstein Barr Virus, P16 and Bcl2 Gene Expression in Tissues from Nasopharyngeal Carcinoma Patients », 2015.
- [34] C. Amiel, « Le virus Epstein-Barr (EBV) : physiopathogénèse et diagnostic », *Elsevier Masson*, vol. 2013, n° 456, p. 47-55, 2006.
- [35] « Characteristics of Epstein-Barr Virus Envelope Protein gp42 - PMC ». Consulté le: 6 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2854865/>
- [36] B. Gl, X. C, K. Yf, Z. Ms, et S. C, « How EBV Infects: The Tropism and Underlying Molecular Mechanism for Viral Infection », *Viruses*, vol. 14, n° 11, oct. 2022, doi: 10.3390/v14112372.
- [37] J. Lei *et al.*, « HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, n° 14, p. 1340-1348, oct. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1917338.
- [38] T. MOUREZ, S. BURREL, D. BOUTOLLEAU, et S. PILLET, *Traité de Virologie Médicale*, Societe Francaise De Microbiologie. 2019.
- [39] M. L. Roberts, A. T. Luxembourg, et N. R. Cooper, « Epstein-Barr virus binding to CD21, the virus receptor, activates resting B cells via an intracellular pathway that is linked to B cell infection », *J. Gen. Virol.*, vol. 77 (Pt 12), p. 3077-3085, déc. 1996, doi: 10.1099/0022-1317-77-12-3077.
- [40] R. Germi, M. Baccard, et P. Morand, « Infections à virus Epstein-Barr », *Elsevier Masson*, 2011, doi: 10.1016/S1166-8598(11)50125-5.
- [41] L. M. Hutt-Fletcher, « Epstein-Barr virus entry », *J. Virol.*, vol. 81, n° 15, p. 7825-7832, août 2007, doi: 10.1128/JVI.00445-07.
- [42] L. S. Young et A. B. Rickinson, « Epstein-Barr virus: 40 years on », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 4, n° 10, p. 757-768, oct. 2004, doi: 10.1038/nrc1452.
- [43] L. Marelle, D. Rea, et M. Raphael, « Le virus d'Epstein-Barr et les proliférations lymphoïdes », *médecine/sciences*, vol. 9, n° 6-7, p. 693, 1993, doi: 10.4267/10608/2979.

- [44] A. Pujals, P. Gaulard, et J. Wiels, « Propriétés oncogéniques du virus d'Epstein-Barr et -pathologies malignes associées », *Correspondances en Onco-Théranostic*, vol. II, n° 2, p. 5, 2013.
- [45] T. Murata *et al.*, « Molecular Basis of Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation », *Viruses*, vol. 13, n° 12, p. 2344, nov. 2021, doi: 10.3390/v13122344.
- [46] L. Frappier, « EBNA1 », *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 391, p. 3-34, 2015, doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_1.
- [47] M.-S. Kang et E. Kieff, « Epstein-Barr virus latent genes », *Exp. Mol. Med.*, vol. 47, p. e131, janv. 2015, doi: 10.1038/emm.2014.84.
- [48] U. Zimmer-Strobl *et al.*, « EBNA2 and c-myc in B Cell Immortalization by Epstein-Barr Virus and in the Pathogenesis of Burkitt's Lymphoma », in *Mechanisms of B Cell Neoplasia 1998*, F. Melchers et M. Potter, Éd., Berlin, Heidelberg: Springer, 1999, p. 315-321. doi: 10.1007/978-3-642-60162-0_39.
- [49] C. T. Styles, K. Paschos, R. E. White, et P. J. Farrell, « The Cooperative Functions of the EBNA3 Proteins Are Central to EBV Persistence and Latency », *Pathogens*, vol. 7, n° 1, p. 31, mars 2018, doi: 10.3390/pathogens7010031.
- [50] J. Le Goff et J.-C. Nicolas, « Virus epstein-barr et système immunitaire », *Rev. Fr. Lab.*, vol. 2001, n° 337, p. 33-46, nov. 2001, doi: 10.1016/S0338-9898(01)80421-2.
- [51] B. Gruhne, R. Sompallae, et M. G. Masucci, « Three Epstein-Barr virus latency proteins independently promote genomic instability by inducing DNA damage, inhibiting DNA repair and inactivating cell cycle checkpoints », *Oncogene*, vol. 28, n° 45, p. 3997-4008, nov. 2009, doi: 10.1038/onc.2009.258.
- [52] « Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers ». Consulté le: 11 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/>
- [53] A. S. Ceraulo et J. R. Bytomski, « Infectious Mononucleosis Management in Athletes », *Clin. Sports Med.*, vol. 38, n° 4, p. 555-561, oct. 2019, doi: 10.1016/j.csm.2019.06.002.
- [54] K. Luzuriaga et J. L. Sullivan, « Infectious Mononucleosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, n° 21, p. 1993-2000, mai 2010, doi: 10.1056/NEJMcp1001116.
- [55] H. Kimura et J. I. Cohen, « Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease », *Front. Immunol.*, vol. 8, p. 1867, déc. 2017, doi: 10.3389/fimmu.2017.01867.
- [56] J. Lupo, A. Thiebaut-Bertrand, O. Epaulard, P. Morand, et R. Germi, « Virus d'Epstein-Barr et syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2019, n° 515, p. 26-35, sept. 2019, doi: 10.1016/S1773-035X(19)30452-6.
- [57] C. Besson et M. RAPHAËL, « Lymphomagenèse au cours de l'infection par le VIH », *Elsevier Masson*, vol. 154, n° 8, 2003.

- [58] T. Kanda, M. Yajima, et K. Ikuta, « Epstein-Barr virus strain variation and cancer », *Cancer Sci.*, vol. 110, n° 4, p. 1132-1139, avr. 2019, doi: 10.1111/cas.13954.
- [59] C. M. Chang, K. J. Yu, S. M. Mbulaiteye, A. Hildesheim, et K. Bhatia, « The Extent of Genetic Diversity of Epstein-Barr Virus and its Geographic and Disease Patterns: A Need for Reappraisal », *Virus Res.*, vol. 143, n° 2, p. 209-221, août 2009, doi: 10.1016/j.virusres.2009.07.005.
- [60] W.-H. Jia et H.-D. Qin, « Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review », *Semin. Cancer Biol.*, vol. 22, n° 2, p. 117-126, avr. 2012, doi: 10.1016/j.semcancer.2012.01.009.
- [61] P. Busson, T. Ooka, et M. Corbex, « Carcinomes nasopharyngés associés au virus d'Epstein-Barr - De l'épidémiologie à la thérapeutique et au dépistage », *médecine/sciences*, vol. 20, n° 4, Art. n° 4, avr. 2004, doi: 10.1051/medsci/2004204453.
- [62] J. B. Wilson, E. Manet, H. Gruffat, P. Busson, M. Blondel, et R. Fahraeus, « EBNA1: Oncogenic Activity, Immune Evasion and Biochemical Functions Provide Targets for Novel Therapeutic Strategies against Epstein-Barr Virus- Associated Cancers », *Cancers*, vol. 10, n° 4, p. 109, avr. 2018, doi: 10.3390/cancers10040109.
- [63] P. Speck, K. M. Haan, et R. Longnecker, « Epstein-Barr virus entry into cells », *Virology*, vol. 277, n° 1, p. 1-5, nov. 2000, doi: 10.1006/viro.2000.0624.
- [64] J. Lu *et al.*, « Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 (EBNA1) Confers Resistance to Apoptosis in EBV positive B-lymphoma Cells through Up-regulation of Survivin », *Virology*, vol. 410, n° 1, p. 64-75, févr. 2011, doi: 10.1016/j.virol.2010.10.029.
- [65] J. Zhang *et al.*, « LMP1 and EBNA2 constitute a minimal set of EBV genes for transformation of human B cells », *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1331730, déc. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1331730.
- [66] L. Wang et S. Ning, « New Look of EBV LMP1 Signaling Landscape », *Cancers*, vol. 13, n° 21, Art. n° 21, janv. 2021, doi: 10.3390/cancers13215451.
- [67] T. Kanda, « EBV-Encoded Latent Genes », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 1045, p. 377-394, 2018, doi: 10.1007/978-981-10-7230-7_17.
- [68] L. W. Wang, S. Jiang, et B. E. Gewurz, « Epstein-Barr Virus LMP1-Mediated Oncogenicity », *J. Virol.*, vol. 91, n° 21, p. e01718-16, oct. 2017, doi: 10.1128/JVI.01718-16.
- [69] K. Fish *et al.*, « Rewiring of B cell receptor signaling by Epstein-Barr virus LMP2A », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 117, n° 42, p. 26318-26327, oct. 2020, doi: 10.1073/pnas.2007946117.
- [70] K. Takada et A. Nanbo, « The role of EBERs in oncogenesis », *Semin. Cancer Biol.*, vol. 11, n° 6, p. 461-467, déc. 2001, doi: 10.1006/scbi.2001.0413.
- [71] C. Yr, L. Mt, C. Yt, W. Cc, H. Cy, et C. Jy, « Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 represses DNA repair through the PI3K/Akt/FOXO3a pathway in human epithelial cells », *J. Virol.*, vol. 82,

n° 16, août 2008, doi: 10.1128/JVI.00430-08.

- [72] B. Gruhne, R. Sompallae, D. Marescotti, S. A. Kamranvar, S. Gastaldello, et M. G. Masucci, « The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, n° 7, p. 2313-2318, févr. 2009, doi: 10.1073/pnas.0810619106.
- [73] H. Huang *et al.*, « Structural basis underlying viral hijacking of a histone chaperone complex », *Nat. Commun.*, vol. 7, p. 12707, sept. 2016, doi: 10.1038/ncomms12707.
- [74] B. Sodeik, M. W. Ebersold, et A. Helenius, « Microtubule-mediated Transport of Incoming Herpes Simplex Virus 1 Capsids to the Nucleus », *J. Cell Biol.*, vol. 136, n° 5, p. 1007-1021, mars 1997.
- [75] S. Esaki *et al.*, « Apoptosis induction after herpes simplex virus infection differs according to cell type in vivo », *Arch. Virol.*, vol. 155, n° 8, p. 1235-1245, août 2010, doi: 10.1007/s00705-010-0712-2.
- [76] H.-J. Delecluse, S. Fink, M.-H. Tsai, et A. Shumilov, « Le virus d'Epstein-Barr et le centriole, nouvelles liaisons dangereuses », *médecine/sciences*, vol. 33, n° 6-7, Art. n° 6-7, juin 2017, doi: 10.1051/medsci/20173306003.

Le rôle de l'EBV dans l'oncogenèse

Le cancer est un problème majeur de santé publique imposant un fardeau clinique et économique désastreux. Parmi les causes du cancer, les virus oncogènes représentent près de 10% du fardeau mondial avec plus de 1 400 000 cas de cancers chaque année. L'EBV, un HHV4, est le premier virus humain identifié jouant un rôle dans la cancérogénèse. L'EBV a été découvert en 1964 par M.A. Epstein, B.G. Achong et Y.S. Barr. Il est reconnu comme cancérogène pour l'homme (groupe I) par le CIRC et serait associé à la survenue de 2% des cancers dans le monde. C'est un virus oncogénique ubiquitaire qui représente l'infection virale la plus courante avec 95% de la population mondiale infectée. L'EBV a un cycle de vie latent-lytique, avec une phase d'infection lytique principalement dans les cellules épithéliales et une phase d'infection latente dans les LB où celui-ci peut se réactiver et entrer en phase de réplication lytique. Bien que la plupart des infections par l'EBV soient bénignes, dans certains cas, ce virus peut contribuer au développement de certains types de cancer, comme le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin, le carcinome du nasopharynx etc. L'EBV contribue au développement de cancers par un processus complexe, dans lequel il immortalise les cellules infectées, active des gènes oncogènes, échappe aux défenses immunitaires et favorise les mutations génétiques. Les protéines de latence, telles que EBNA ou LMP, jouent un rôle important dans la transformation des cellules infectées et dans le développement des cancers. Cependant, une majorité des tumeurs induites par l'EBV n'expriment pas ces protéines de latence. Des études ont démontré que la réplication lytique représente également un facteur de risque de développement d'un cancer associé à l'EBV, en raison de sa capacité, grâce à l'implication de la protéine BNRF1, à induire une amplification du centrosome ainsi qu'une augmentation du taux d'aneuploïdie. Cependant, seulement 5% des cellules infectées par l'EBV subissent une réplication lytique. Cette faible proportion de cellules ne peut pas être la seule responsable de l'augmentation accrue du taux d'aneuploïdie et de l'amplification du centrosome. Ainsi, les virions produits lors de l'infection lytique sont capables d'induire des anomalies de la division par une infection transitoire grâce à une courte interaction entre BNRF1 et le centrosome et ce sans introduire son génome dans la cellule hôte. La fréquence de développement d'un cancer associé à l'EBV serait donc très largement sous-estimée.

The role of EBV in oncogenesis

Cancer is a major public health problem, imposing a disastrous clinical and economic burden. Among the causes of cancer, oncogenic viruses account for almost 10% of the global burden, with more than 1,400,000 cases of cancer each year. EBV, an HHV4, is the first human virus identified as playing a role in carcinogenesis. EBV was discovered in 1964 by M.A. Epstein, B.G. Achong and Y.S. Barr. It is recognised as a human carcinogen (Group I) by the IARC and is thought to be associated with 2% of cancers worldwide. It is a ubiquitous oncogenic virus, representing the most common viral infection, with 95% of the world's population infected. EBV has a latent-lytic life cycle, with a lytic infection phase mainly in epithelial cells and a latent infection phase in lymphocytes where it can reactivate and enter the lytic replication phase. Although most EBV infections are benign, in some cases this virus can contribute to the development of certain types of cancer, such as Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, etc. EBV contributes to the development of cancer through a complex process in which it immortalises infected cells, activates oncogenic genes, evades immune defences and promotes genetic mutations. Latency proteins, such as EBNA or LPM, play an important role in the transformation of infected cells and in the development of cancers. However, the majority of EBV-induced tumours do not express these latency proteins. Studies have shown that lytic replication is also a risk factor for the development of EBV-associated cancer, due to its ability, through the involvement of the BNRF1 protein, to induce centrosome amplification and increased aneuploidy. However, only 5% of EBV-infected cells undergo lytic replication. This small proportion of cells cannot be solely responsible for the increased rate of aneuploidy and centrosome amplification. Virions produced during lytic infection are able to induce divisional defects by transient infection through a short interaction between BNRF1 and the centrosome, without introducing a genome into the host cell. As a result, the frequency with which EBV-associated cancer develops is greatly underestimated.