



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 18 janvier 2017, sur un sujet dédié à :

**L'oncogénicité virale :
le virus Epstein-Barr, un virus modèle.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Marc-Antoine VOIRIN**

Né le 24 Mai 1988 à Gérardmer (88)

Membres du Jury

Président du jury et directeur de thèse :

M. Raphael DUVAL Professeur des Universités à la faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :

M. Alexandre HARLE Maître de Conférences des Universités à la faculté de Pharmacie de
Nancy, Praticien Hospitalier CHRU Nancy

M. Julien PERRIN Maître de Conférences des Universités à la faculté de Pharmacie de
Nancy, Praticien Hospitalier CHRU Nancy

Mme Claire GODOT Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continu
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA ✕

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

Jean-Louis MONAL

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT ✕	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE ✕	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT ☒	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET ☒	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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 jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je tiens à remercier **Monsieur Raphael Duval**, Président du Jury et directeur de thèse, Professeur des Universités à la faculté de Pharmacie de Nancy. Il a accepté d'encadrer ce travail dès le départ alors que ce n'était encore qu'un vague brouillon basé sur une expérience avortée. Ce fut un plaisir de travailler avec vous et je vous remercie sincèrement de l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail et pour mon parcours en général.

Je voudrais également remercier **Monsieur Julien Perrin**, Maître de conférences des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy et praticien hospitalier en hématologie biologique au CHRU de Nancy ainsi que **Monsieur Alexandre Harlé**, Maître de conférences des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy et praticien hospitalier au service de biopathologie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Ils ont tous les deux accepté d'étudier mon travail et d'être présents aujourd'hui.

Enfin je tiens à remercier **Madame Claire Godot**, pharmacien et amie qui me fait l'honneur d'étudier mon travail et de faire partie de mon jury.

Ce travail met pour moi un point final à une expérience universitaire riche en rebondissements et particulièrement intéressante. Merci à ceux qui m'ont accompagné tout au long de ces années, qui m'ont appris mon métier et plus encore.

Je dédie ce travail,

A Lucie,

Ma chérie, tu m'as permis de passer toutes ces années sans encombre. Nous ne sommes qu'au début de notre aventure. J'espère qu'elle sera interminable, pleine de joie et lumineuse. Je t'aime.

A Agathe,

Ma fille, encore trop petite pour comprendre tout ceci, tu te passionneras peut-être un jour pour le sujet. Je t'aime.

A Maman et Papa,

Merci de m'avoir emmené jusqu'ici, de m'avoir laissé faire ce dont j'avais envie, de m'avoir soutenu dans mes choix et surtout de m'avoir supporté dans les diverses situations que je ne prendrai pas le risque de détailler ici.

A Marie-Lucie, Anne-Cloé, Claire-Elise et Laure-Cécile,

Mes quatre petites sœurs dont j'ai eu plaisir à m'occuper depuis leur plus jeune âge. J'espère que vous n'avez pas trop souffert de votre grand frère.

J'inclue également les valeurs ajoutées Léo, Vianney, Alix et Albane avec qui les repas de famille finissent toujours trop vite.

A Sophie et Pauline,

Mes deux amies de la faculté sans qui les études auraient été encore plus longues (NBS).

A Lucie, Monique & Pierre ainsi que les absents Renée, Daniel, Jean & Louis,

Mes grands-parents et arrières grands-parents, vous avez fait votre part dans ma construction, je suis fier de me retourner et de savoir d'où je viens.

A Francine,

Ma marraine, ses éléphants et son crochet, toujours d'une grande gentillesse.

Aux oncles & tantes, cousins & cousines,

Qu'il serait trop long de citer ici au risque d'en oublier, toujours prêt à se réunir en famille et à passer de bons moments.

A Claudine & René,

Mes beaux-parents, pour cette quasi-décennie pendant laquelle vous m'avez accueilli.

A Mathieu & Emilie,

Depuis très longtemps, pour tous les moments agréables passés ensemble.

A Nicolas & Claire,

Pour les cross, les coupes de cheveux, la maison, les enfants et encore pleins d'autres moments à venir.

A Fabien & Virginie,

Pour les cross, la maison, le jus de pomme, la piscine, Quentin et tous les autres jours à venir.

A Cyprien & Nathalie,

Pour les courses, les sorties vélo dans le vent, le ski, les soirées, ce n'est qu'un début.

A Marceau & Delphine

Pour les barbecues, Mimoo et ces belles années qui passent sans que l'on se perde de vue.

A Camille,

Mon amie de faculté qui a su me donner goût à notre métier.

Table des matières

Introduction.....	1
-------------------	---

Partie I - Virologie générale

1. Découverte et description du virus	3
1.1 Une découverte géographique	3
2. Structure et caractéristique du virus.....	3
2.1 Génome.....	4
2.2 Capside et tégment.....	7
2.3 L'enveloppe.....	8
2.4 Modèle général de la réplication virale	10
2.5 Les différentes souches utilisées en recherche	12
3. Épidémiologie	13
3.1 Age et primo-infection.....	13
3.2 Sexe et séroprévalence.....	13
3.3 Variations géographiques	14
3.4 Facteurs socio-économiques.....	15
3.5 Facteurs génétiques.....	16
3.6 Transmission.....	16

Partie II - Histoire naturelle et cancérisation

1. Réplication virale	19
1.1 Cellules cibles.....	19
1.2 Cycle lytique.....	21
1.2.1 Les protéines du cycle lytique	22
2. Mécanisme de cancérisation	24
2.1 Latence virale et cancérisation	25
2.1.1 Les protéines nucléaires EBNA.....	26
2.1.2 Les protéines membranaires LMPs	27

2.1.3	Les ARN non-polyadénylés	28
2.2	Les programmes de latence	29
2.3	Voies de signalisation cellulaires détournées par l'EBV	30
2.3.1	Voies d'activation du NF- κ B	30
2.3.2	Voies d'activations JAK/STAT	35
2.3.3	Voies PI3K/AKT/mTOR.....	37
3.	Manifestations cliniques (hors cancérogénèse)	38
3.1	Mononucléose infectieuse	38
3.2	Syndrome de Purtilo	39
3.3	La mononucléose chronique active (CAEBV)	40

Partie III - Manifestations cancéreuses associées à l'EBV

1.	Le lymphome de Burkitt	43
1.1	Épidémiologie.....	43
1.2	Physiopathologie	45
1.3	Manifestations cliniques	46
1.4	Diagnostic	47
1.5	Traitement.....	50
2.	Lymphome de Hodgkin	54
2.1	Épidémiologie.....	54
2.2	Physiopathologie	55
2.2.1	Cellules retrouvées et origines	55
2.2.2	Mutations somatiques.....	60
2.2.3	Microenvironnement	62
2.2.4	Résistance à l'apoptose	63
2.2.5	Implication de l'EBV	65
2.3	Manifestations cliniques	66
2.4	Diagnostic	66
2.5	Traitement.....	68
3.	Carcinome indifférencié du nasopharynx	70
3.1	Épidémiologie.....	71

3.2	Physiopathologie	74
3.2.1	Cellules pathologiques	74
3.2.2	Facteurs génétiques	74
3.2.3	Facteurs environnementaux.....	75
3.2.4	Rôle de l'EBV dans le processus cancéreux.....	76
3.3	Manifestations cliniques	77
3.4	Diagnostic	78
3.4.1	Diagnostic positif	78
3.4.2	Bilan d'extension	79
3.5	Traitement.....	82
4.	Le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	83
4.1	Épidémiologie.....	84
4.2	Physiopathologie	85
4.2.1	Cellules pathologiques impliquées.....	85
4.2.2	Facteurs de risques	85
4.3	Manifestations cliniques	86
4.4	Outils diagnostic	87
4.5	Traitement.....	90
4.5.1	Réduction de l'immunodépression - détransplantation	90
4.5.2	Chirurgie-radiothérapie	90
4.5.3	Stratégie antivirale.....	90
4.5.4	Immunothérapie	91
4.5.5	Chimiothérapie conventionnelle	91
4.5.6	Prévention.....	91
	Conclusion	92
	Bibliographie.....	94

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AIF	<i>Apoptosis Inducing Factor</i>
AKT	Protéine kinase B
APAF	<i>Apoptotic Protease-Activating Factor-1</i>
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
BCR	<i>B-cell receptor</i>
β-TrCP	<i>β-transducin repeats-containing proteins</i>
CAEBV	Mononucléose chronique active à EBV
CD	Cluster de différenciation
c-FLIP	<i>c-FLICE inhibitory protein</i>
CI	Intervalle de confiance
CK2	Caséine kinase 2
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
CSF	<i>Colony stimulating factor</i>
DIABLO	<i>Direct Inhibitor of Apoptosis (IAP)-Binding protein with Low pI</i>
DimD	Domaine de dimérisation
DISC	<i>Death Inducing Signaling Complex</i>
DL	<i>Duplicated sequence left</i>
DR	<i>Duplicated sequence right</i>
EA	<i>Early antigens</i>
EBER	<i>Epstein–Barr virus-encoded small RNAs</i>
EBNA	<i>Epstein Barr nuclear antigens</i>
EBV	Epstein Barr virus
EGF-R	<i>Epidermal growth factor-receptor</i>
FADD	<i>Fas-Associated Protein with Death Domain</i>
gp	Glycoprotéine
Gy	Gray
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>
HPV	<i>Human papillomavirus virus</i>
HHV-4	Human herpes virus
HLA	<i>Human leucocyte antigen</i>
IAP	<i>Inhibitor of apoptosis</i>
IE	<i>Immediate early</i>
IFN	Interféron
IKK	<i>Inhibitor κB kinase</i>
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IR	Intra-rachidienne
JAK	<i>Janus kinase</i>
JMJD2C	<i>Jumonji domain containing 2</i>

Kpb	Kilo paires de bases
LA	<i>Late antigens</i>
LB	Lymphocytes B
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LH	Lymphome de Hodgkin
LMNH	Lymphome malin non-Hodgkinien
LMP	<i>Latent membran protein</i>
LP	<i>Leader protein</i>
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Lymphocytes T
LyB	Lymphome de Burkitt
MA	<i>Membran antigens</i>
MAP-kinases	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MNI	Mononucléose infectieuse
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
mTORC1	<i>mTOR complex 1</i>
mTORC2	<i>mTOR complex 2</i>
NF-κB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NFS	Numération formule sanguine
NIK	<i>NF-κB inducing kinase</i>
NK	Natural killer
NLS	<i>Nuclear localisation sequence</i>
NTD	<i>N-terminal domain</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd-ratio
ORF	<i>Open reading frame</i>
p	Nom conventionnel d'un bras court chromosomique
P	Degré de significativité
pb	Paire de bases
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PDK1	<i>Phosphoinositide-dependant kinase-1</i>
PD-L	<i>Death programmed ligand</i>
PI3K	Phosphatidylinositide-3-phosphate kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4, 5-biphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol-4 ,5 ,6-triphosphate
PKB	Protéine kinase B
PKR	Protéine kinase R
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10</i>
q	Nom conventionnel d'un bras long chromosomique
RBP-JK	<i>Recombination signal binding protein for immunoglobulin κ J region</i>
RHD	<i>Rel Homology Domain</i>
RS	Reed-Sternberg
SH2D1A	<i>SH2 domain protein 1</i>
SLAM	<i>Signaling lymphocyte activation molecule</i>
SLPT	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

Smac	<i>Second Mitochondria derived Activator of Caspases</i>
SNC	Système nerveux central
STAT	<i>signal transducers and activators of transcription</i>
SU	<i>Sous-unité</i>
TCR	<i>T-cell receptor</i>
TDM	Tomodensitométrie
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TR	<i>Terminal region</i>
TRADD	<i>TNFR-Associated Death Domain protein</i>
UNPC	<i>Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma</i>
VADS	Voies aérodigestives supérieures
VCA	<i>Viral capsid antigen</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VS	Vitesse de sédimentation
XIAP	<i>X-linked inhibitor of apoptosis</i>

Tables des illustrations

Figure 1 : (A) Particule virale EBV observée en microscopie électronique (Young and Rickinson 2004) (B) Représentation schématique de l'ADN épisomal [infection latente] (C) Représentation schématique de l'ADN linéaire [infection lytique] (D) Représentation schématique de la nomenclature des ORF.....	5
Figure 2 : Capside icosaédrique d'un Adénovirus (Spletstoeser 2016)	7
Figure 3 : Représentation schématique des glycoprotéines de l'EBV et de leurs interactions ("Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases" 2016).....	9
Figure 4 : Schéma général d'une multiplication virale ("Généralités Sur Les Virus" 2016) .	11
Figure 5 : Répartition âge-sexe des réactions positives de Paul-Bunnell-Davidson (Rosdahl, Larsen, and Thamdrup 1973).....	13
Figure 6 : Distribution âge-spécifique des anticorps anti-EBV dans quatre zones géographiquement distinctes - Reproduction (de-Thé et al. 1975).....	15
Figure 7 : Carte illustrant le regroupement de pays par revenu évalué par la banque mondiale ("World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk" 2016)	16
Figure 8 : l'infection par l'EBV (Heslop 2009).....	19
Figure 9 : Mécanisme de fusion supposé entre EBV / LB et EBV/cellules épithéliales (Connolly et al. 2011).....	20
Figure 10 : Localisation anatomique de l'anneau de Waldeyer ("Sirtin" 2016)	21
Figure 11 : Modèle d'un dimère EBNA-1 montrant le positionnement d'EBNA-1 sur l'origine de réplication d'EBV (Bochkarev et al. 1995).....	26
Figure 12 : Cascades cellulaires possibles via LMP-1(Ok et al. 2013)	27
Figure 13 : Souris atteinte de tumeur après une injection de cellules RAT-1 exprimant la protéine LMP-1 (D. Wang, Liebowitz, and Kieff 1985).....	28
Figure 14 : Structure de NF- κ B1 (Pereira and Oakley 2008).....	30
Figure 15 : Conformation tridimensionnelle de l'hétérodimère p65/NF- κ B1 (C. Zheng, Yin, and Wu 2011).....	31
Figure 16 : Schématisation de la voie canonique (Perkins and Gilmore 2006).....	32
Figure 17 : Schématisation de la voie non canonique (Perkins and Gilmore 2006).....	33
Figure 18 : Schématisation des voies atypiques(Perkins and Gilmore 2006)	34
Figure 19 : Structure des protéines STAT(A) et JAK (B) (Vignais 1997).....	35
Figure 20 : Activation de PI3K/AKT via LMP2 (reproduction partielle Suarez et al. 2006)..	38
Figure 21 : Répartition géographique du Burkitt Africain : "the lymphoma belt"(Magrath 2012).....	44
Figure 22 : Atteintes maxillo-faciales dans le lymphome de Burkitt endémique (Lola Ya Bonobo 2008).....	46
Figure 23 : Aspect en ciel étoilé dans le lymphome de Burkitt en microscopie optique ("ANABIBLE - Lymphome de Burkitt" 2016).....	48

<i>Figure 24 : Caryotype partiel des chromosomes 8, 14, et 22. Les oncogènes cis, fos et myc ont été représentés ainsi que H, h, et x indiquant la localisation des gènes pour les immunoglobulines lourdes et légères (“Caryotype: Le Lymphome de Burkitt” 2015)</i>	<i>48</i>
<i>Figure 25 : Protocole de traitement groupe I.....</i>	<i>51</i>
<i>Figure 26 : Protocole de traitement groupe II et III.....</i>	<i>52</i>
<i>Figure 27 : Observation en microcopie optique de cellules RS (agrandissement en encadré) - coloration Hémalum-Eosine-Safranine (HES).</i>	<i>55</i>
<i>Figure 28 : Observation en microscopie optique de cellules lacunaires (en encadré) - coloration HES.....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 29 : Observation en microscopie optique de cellules atypiques (indiquée par la flèche verte) - coloration HES.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 30 : Observation en microscopie optique de cellules momifiées (indiquées par des flèches vertes) - coloration HES.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 31 : Observation en microscopie optique de cellules pop-corn (indiqué par une flèche verte).....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 32 : Schéma représentant les différentes mutations somatiques touchant la voie classique du NF- κB (Küppers, Engert, and Hansmann 2012).....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 33 : Schéma représentant les mutations somatiques touchant la voie des JAK/STAT (Küppers, Engert, and Hansmann 2012)</i>	<i>61</i>
<i>Figure 34 : Interactions cellulaires dans le microenvironnement des LH (Küppers, Engert, and Hansmann 2012)</i>	<i>62</i>
<i>Figure 35 : Schématisation des mécanismes de l'apoptose (Blay 2010, 67)</i>	<i>64</i>
<i>Figure 36 : Cliché thoracique montrant une opacité médiastinale (encadrée) latérotrachéale droite et hilare (Cracco, Divine, and Maitre 2007).....</i>	<i>67</i>
<i>Figure 37 : Illustration de la classification d'Ann Arbor.....</i>	<i>68</i>
<i>Figure 38 : Normalisation d'un PET-scan avant (A) et après traitement (B).....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 39 : Schématisation des VADS (Raft 2013).....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 40 : Prévalence et incidence d'UNPC dans le monde (Outils IARC 2012)</i>	<i>72</i>
<i>Figure 41 : Distribution géographique de l'incidence d'UNPC chez les hommes (Outils IARC 2012).....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 42 : Dysplasie sévère (encadré) avec remplacement complet de l'épithélium normal par des cellules atypiques - Observation en microscopie électronique (“What’s the Connection between Dysplasia and Neoplasia?” 2016).....</i>	<i>74</i>
<i>Figure 44 : Représentation chimique d'une nitrosamine.....</i>	<i>76</i>
<i>Figure 45 : IRM d'un UNPC. Coupes coronales en fenêtres de parties molles et osseuses (1) Tumeur de la paroi supérieure et latérale gauche du cavum (2) Lyse de l'aile médiale du processus ptérygoïde gauche (3) Lyse du plancher sphénoïdale (4) Extension tumorale dans sa lumière (Houalef 2015).....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 46 : Classification TNM dans l'UNPC : (a) T1 (b) T2 (c) T2a (d) T2b (e) T3 (A) N1 (B) N2 (C) N3a (D) N3b.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 47 : Infiltration lymphocytaire d'une veine porte par des cellules EBV positives– Observation au microscope électronique (Randhawa et al. 1992).....</i>	<i>87</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau I : Nomenclature des Herpesvirus humains (International Committee on Taxonomy of Viruses 2016)</i>	<i>4</i>
<i>Tableau II : Exemple d'identification des protéines EBV et de leurs fonctions ("Monographie IARC" 1997)</i>	<i>6</i>
<i>Tableau III : Distribution géographique des génotypes d'EBV dans différents pathologies Reproduction traduite (Gratama and Ernberg 1995)</i>	<i>14</i>
<i>Tableau IV : Expression des gènes latents EBV, programme de latence et pathologies associées (d'après (Jeffrey I. Cohen 2000)</i>	<i>29</i>
<i>Tableau V : Récapitulatif des cytokines connues permettant l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT (Vignais 1997)</i>	<i>36</i>
<i>Tableau VI : Classification St Jude Hospital/ Murphy des lymphomes non-hodgkinien de l'enfant (Murphy 1980).....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau VII: Classification d'Ann Arbor (retranscription et traduction Carbone et al. 1971).</i>	<i>67</i>
<i>Tableau VIII : Association entre haplotypes HLA et risque d'apparition de UNPC dans des zones de faible incidence (X. Li et al. 2007) [OR : odd-ratio / CI : intervalle de confiance / P : degré de significativité].....</i>	<i>75</i>
<i>Tableau IX: Données relatives (a) aux différences de répartitions des cancers en fonction de l'organe greffé et (b) aux des types de lymphomes retrouvés (Penn 1996).....</i>	<i>84</i>

Introduction

Cette idée de travail est née au moment de mon passage dans le laboratoire de Virologie du CHU de Grenoble alors que j'étais interne dans le service du Pr Morand. Le service de virologie est le Centre National de Référence pour le virus Epstein-Barr (EBV), j'ai donc rapidement pu découvrir la complexité des recherches effectuées sur ce virus.

L'EBV est un virus ubiquitaire qui infecte 95% de la population générale adulte. Une infection symptomatique se traduit par une mono-nucléose infectieuse. Le virus est également associé à un certain nombre de pathologies malignes touchant les lymphocytes B (LB) tels que le lymphome de Burkitt (LyB), le lymphome de Hodgkin (LH) ou encore le carcinome indifférencié du nasopharynx (*Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma* - UNPC). L'EBV a un cycle viral caractérisé par 2 modes d'infection : une infection lytique permettant la production de nouveau virus infectants et une infection latente permettant au virus de persister dans l'organisme.

Les protéines virales sont assez nombreuses et vont lui permettre de réaliser l'un ou l'autre des cycles viraux. Le virus est capable de détourner des mécanismes cellulaires à son avantage et notamment des voies de signalisation cellulaire. Cette faculté lui permet de survivre mais elle lui permet également de transformer les cellules qu'il infecte : c'est un virus transformant. Les processus de transformation sont divers et peuvent entraîner des manifestations cancéreuses.

L'objectif de ce travail est de faire une revue bibliographique sur les connaissances actuelles des mécanismes de transformation et les pathologies malignes qui lui sont associées. Cette thèse comporte 3 parties. La première partie est consacrée aux principales caractéristiques du virus. La seconde partie porte sur le cycle viral et les mécanismes de transformations qui en découlent. Enfin la troisième partie détaille 4 pathologies malignes associées à l'EBV : le LyB, le LH, l'UNPC et le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT).

Partie I – Virologie générale

1. Découverte et description du virus

1.1 Une découverte géographique

Dans les années 1960, Denis Burkitt s'intéresse à une maladie touchant les enfants en Afrique équatoriale. Une tumeur solide de la mâchoire qui a une distribution géographique et climatique particulière (« *the lymphoma belt* »). Cette affection touche essentiellement des enfants et la répartition particulière pourrait s'expliquer par l'addition de différents facteurs comme la malnutrition et les stimulations répétées d'un système immunitaire immature (Lelo et al. 1992).

D'après Burkitt, le lymphome qui porte désormais son nom, pourrait être causé par un agent infectieux. Michael Anthony Epstein s'intéresse de près à ses découvertes et à la présence de cofacteurs évidents de la maladie, notamment cette particularité géographique. Il suggère l'implication d'un virus oncogène que son équipe mettra en évidence en microscopie électronique en 1964 (Epstein, Achong, and Barr 1964). Werner et Henle démontrent que ce nouvel agent a des caractéristiques bien différentes des *herpes virus* déjà connus à l'époque et lui donne le nom "virus Epstein-Barr" (en référence aux lignées Epstein-Barr dérivées du LyB sur lesquelles ils ont effectué leurs observations). Cette équipe de recherche va montrer dans les années qui suivent que les individus atteints de LyB, mais aussi la majorité des individus sans lymphome, possèdent des anticorps vis-à-vis du virus EBV. C'est dans le même temps qu'ils vont tenter d'établir une relation entre la mononucléose infectieuse (MNI) et le virus EBV. Une étude sérologique rétrospective chez des étudiants de l'Université de Yale ayant eu une MNI confirmera que l'EBV est l'agent responsable de cette maladie (Henle, Henle, and Diehl 1968). Le virus d'Epstein Barr est l'Herpesvirus *gamma* humain de type 4 (HγHV-4) appartient à l'ordre des *Herpesvirales*, famille des *Herpesviridae*, sous famille de *Gammaherpesvirinae*, genre *Lymphocryptovirus* (Tableau I).

C'est le premier virus humain historiquement associé à un cancer. Ce virus est ubiquitaire et infecte plus de 95% de la population mondiale. L'infection est asymptomatique dans la grande majorité des cas, que ce soit au moment de la primo-infection ou de la persistance du virus dans l'organisme. La propriété fondamentale de l'EBV est d'immortaliser des cellules particulières : les lymphocytes B (LB). La primo infection est parfois associée à une manifestation aigüe : la mononucléose infectieuse. La persistance virale peut, quant à elle, être associée à de graves cas de cancers chez l'individu sain ou immunodéprimé.

L'association de ce virus à d'autres pathologies chroniques auto-immunes ou dégénératives est également souvent avancée (Niller, Wolf, and Minarovits 2008).

Tableau I : Nomenclature des Herpesvirus humains (*International Committee on Taxonomy of Viruses 2016*)

Abbréviation	Nom complet	Sous famille
HHV-1	Herpes Virus Simplex 1 (HSV-1)	<i>Alphaherpesvirinae</i>
HHV-2	Herpes Virus Simplex 2 (HSV-2)	
HHV-3	Varicella Zoster Virus (VZV)	
HHV-4	Epstein Barr Virus (EBV)	<i>Gammaherpesvirinae</i>
HHV-5	Cytomegalovirus (CMV)	<i>Betaherpesvirinae</i>
HHV-6	Human Herpes Virus 6 (HHV-6)	
HHV-7	Human Herpes Virus 7 (HHV-7)	
HHV-8	Kaposi's Sarcoma associated Herpes Virus (KSV)	<i>Gammaherpesvirinae</i>

2. Structure et caractéristique du virus

L'EBV possède des structures communes à tous les *Herpesviridae* qui sont des virus à acide désoxyribonucléique (ADN) double brin, protégés par une capsidie icosaédrique, un tégument et une enveloppe (Figure 1A).

2.1 Génome

Le génome de l'EBV est composé de 172 kilo paire de bases (kpb) et codent pour 86 protéines (souche B95-8). Il est composé de 2 domaines uniques :

- Un domaine court de 15 000 paires de base (pb)
- Un domaine long de 50 000 pb.

Ces 2 domaines sont séparés par des séquences répétées en tandem de 3071 pb.

Dans la cellule le virus est persistant sous forme d'épisome étroitement lié à la chromatine (Figure 1B). Dans la particule virale en revanche, l'ADN est sous forme linéaire et possède à ses 2 extrémités des séquences répétitives terminales (TR, *terminal region*) (Figure 1C). Ce sont ces TR qui fusionnent pour permettent le passage d'une forme linéaire à la forme épisomale.

Sur ce génome on retrouve également 2 origines de réplication distinctes selon qu'il se réplique durant la phase de latence ou pour effectuer un cycle lytique complet. L'origine de réplication *ori-Lyt* est composée de 2 régions homologues DR (*duplicated sequence right*) et DL (*duplicated sequence left*). Elle permet la réplication virale et la lyse cellulaire pendant la phase lytique de l'infection (Hammerschmidt and Sugden 1988). L'*ori-P* permet la

synchronisation entre la réplication virale et cellulaire (relation étroite virus - cellule hôte) et permettant le maintien du génome sous forme épisomale pendant la phase de latence.

Cette analyse a été possible grâce à un clonage/séquençage d'une souche B95-8 digérée par BamH1 (enzyme de restriction) (Baer et al. 1984). Elle a permis de distinguer une centaine de cadres ouverts de lecture (ORF, *Open Reading Frame*) répertoriés en fonction de leur taille et de leur sens de réplication. Une nomenclature permet de les nommer selon le fragment de restriction BamH1 dans lequel ils sont trouvés, l'orientation de la transcription (*leftward* ou *rightward*) et la phase de lecture (*frame*) (Figure 1D). Le Tableau II récapitule cette nomenclature et les différentes fonctions associées.

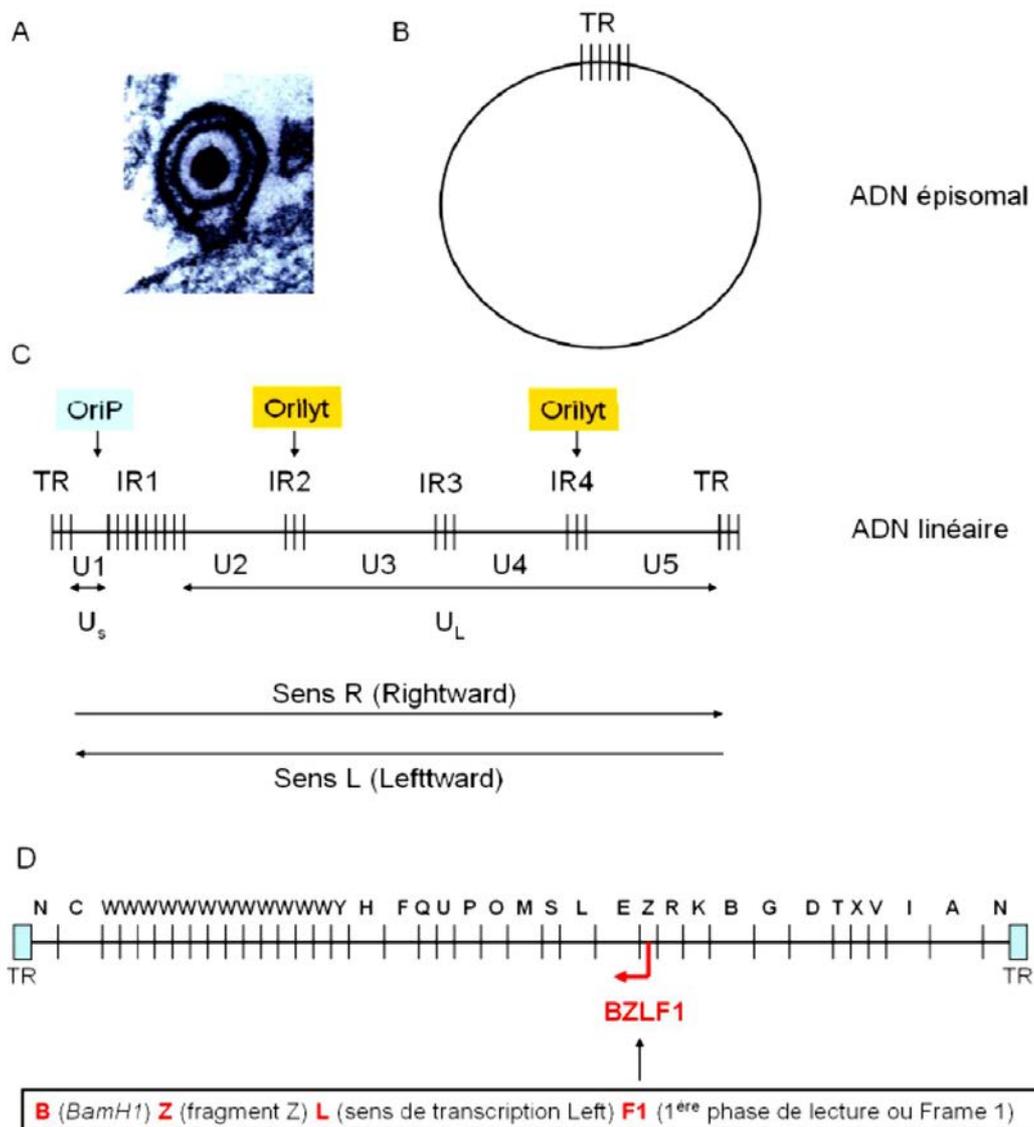


Figure 1 : (A) Particule virale EBV observée en microscopie électronique (Young and Rickinson 2004) (B) Représentation schématique de l'ADN épisomale [infection latente] (C) Représentation schématique de l'ADN linéaire [infection lytique] (D) Représentation schématique de la nomenclature des ORF

Tableau II : Exemple d'identification des protéines EBV et de leurs fonctions ("Monographie IARC" 1997)

Open reading frame	Protein		Main proposed function
	Common name	Alternative nomenclature	
Latent genes			
<i>BKRF1</i>	EBNA-1 ^a		Plasmid maintenance, DNA replication transcriptional regulation
<i>BYRF1</i>	EBNA-2 ^a		<i>trans</i> -activation
<i>BERF1</i>	EBNA-3A ^a	EBNA-3	Transcriptional regulation
<i>BERF2</i>	EBNA-3B ^a	EBNA-4	Unknown
<i>BERF3/4</i>	EBNA-3C ^a	EBNA-6	Transcriptional regulation
<i>BWRF1</i>	EBNA-LP ^a	EBNA-5	<i>trans</i> -activation
<i>BNLF1</i>	LMP-1 ^a		B-cell survival, anti-apoptosis
<i>BNRF1</i>	LMP-2A ^a /2B	TP1/2	Maintenance of latency
<i>BARF0</i>			Not shown to be translated, unknown function
<i>EBER1/2</i>			Non-translated, regulation of innate immunity
Lytic genes			
Immediate early genes			
<i>BZLF1</i>	ZEBRA		<i>trans</i> -activation, initiation of lytic cycle
<i>BRLF1</i>			<i>trans</i> -activation, initiation of lytic cycle
<i>BLRF4</i>			<i>trans</i> -activation, initiation of lytic cycle
Early genes			
<i>BMRF1</i>			<i>trans</i> -activation
<i>BALF2</i>			DNA binding
<i>BALF5</i>			DNA polymerase
<i>BORF2</i>			Ribonucleotide reductase subunit
<i>BARF1</i>			Ribonucleotide reductase subunit
<i>BXLF1</i>			Thymidine kinase
<i>BGLF5</i>			Alkaline exonuclease
<i>BSLF1</i>			Primase
<i>BBLF4</i>			Helicase
<i>BKRF3</i>			Uracil DNA glycosylase
Late genes			
<i>BLLF1</i>	gp350/220		Major envelope glycoprotein
<i>BXLF2</i>	gp85 (gH)		Virus-host envelope fusion
<i>BKRF2</i>	gp25 (gL)		Virus-host envelope fusion
<i>BZLF2</i>	gp42		Virus-host envelope fusion, binds MHC class II
<i>BALF4</i>	gp110 (gB)		Unknown
<i>BDLF3</i>	gp100-150		Unknown
<i>BILF2</i>	gp55-78		Unknown
<i>BCRF1</i>			Viral interleukin-10
<i>BHRF1^{ab}</i>			Viral <i>bcl-2</i> analogue

2.2 Capside et tégment

Le génome du virus est protégé par une capsidie icosaédrique. Elle est composée de 6 protéines s'assemblant en 12 pentons et 150 hexons soit 162 capsomères. Les protéines constituant la capsidie sont des protéines tardives. Cette coque assure la protection du virus et sa survie dans le milieu extérieur. Les relations entre l'acide nucléique et la capsidie sont très étroites formant un ensemble nommé nucléocapsidie (Germi et al. 2011)

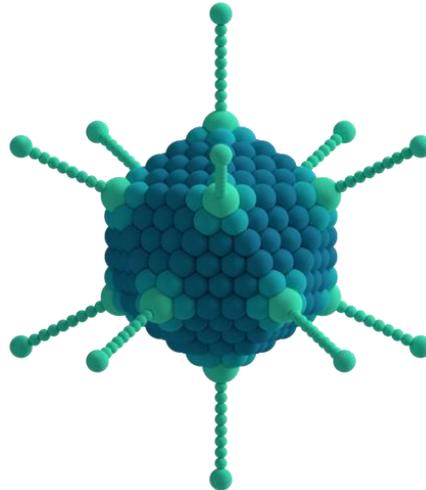


Figure 2 : Capsidie icosaédrique d'un Adénovirus (Splettstoesser 2016)

Le génome est englobé dans une structure fibrillaire asymétrique : le tégment. Il est constitué d'une matrice protéique complexe tapissant l'espace entre la capsidie et l'enveloppe. Il est commun à tous les *Herpesviridae* et contient des protéines facilitant le maintien des structures virales ainsi que l'échappement au système immunitaire *via* des modulations de signalisation dans la réponse immunitaire et l'activation des interférons.

2.3 L'enveloppe

La nucléocapside est elle-même englobée dans une enveloppe. L'EBV est donc un virus enveloppé avec une double couche lipidique comportant une dizaine de glycoprotéines virales intégrées et formant des spicules. Ces glycoprotéines virales s'intègrent dans une bicouche lipidique issue de la migration de la structure virale dans la cellule hôte.

Dans le cas des *Herpesviridae*, il y a notamment un bourgeonnement au niveau de la membrane nucléaire et un adressage au système Golgien. Tout au long de cette migration intracellulaire, la future particule virale s'approprie une partie des doubles couches lipidiques qu'elle traverse (Prescott, Sherwood, and Woolverton 2010).

Enfin c'est au niveau de la membrane cytoplasmique qu'a lieu la dernière étape avec l'intégration des glycoprotéines virales. Ces protéines sont synthétisées dans la cellule hôte et doivent tout d'abord être correctement adressées vers le site d'assemblage final. Les virus, de manière générale, détournent à leur avantage la machinerie cellulaire afin de faire parvenir les glycoprotéines à la surface cellulaire. Les particules virales vont alors bourgeonner à la surface cellulaire et intégrer à leur surface des glycoprotéines virales libérant ainsi un virion mature infectant.

Pour l'EBV, il existe une glycoprotéine (gp) majeure : la gp 350/220. Elle permet au virus d'adhérer spécifiquement sur le cluster de différenciation (CD) 21. Le CD21 est le récepteur de la composante C3d du système du complément se trouvant à la surface des LB. L'adhésion de gp350/220 sur le CD21 entraîne l'activation du LB et l'endocytose. C'est donc le point de départ d'un nouveau cycle viral *via* un complexe impliquant la gp42. La gp42 est une protéine codée par l'EBV qui se lie aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et joue le rôle de co-récepteur lors de l'entrée du virus dans les LB (Pillet 2005).

BMRF2 se lie également aux β -1 intégrines des cellules épithéliales au moment de la fusion de la membrane cellulaire. La fusion est alors facilitée par le complexe gH et gL (Xiao et al. 2007).

Enfin la gp110 augmente l'efficacité de l'infection des LB et des cellules épithéliales (Neuhierl et al. 2002).

Ces interactions entre glycoprotéines et récepteurs cellulaires sont illustrées dans la Figure 3. Depuis quelques années il est décrit la présence du virus dans certains lymphomes T impliquant que l'EBV soit capable d'infecter des lymphocytes T (LT) et de participer à un processus de transformation. Pour le moment le mécanisme mis en jeu est encore inconnu.

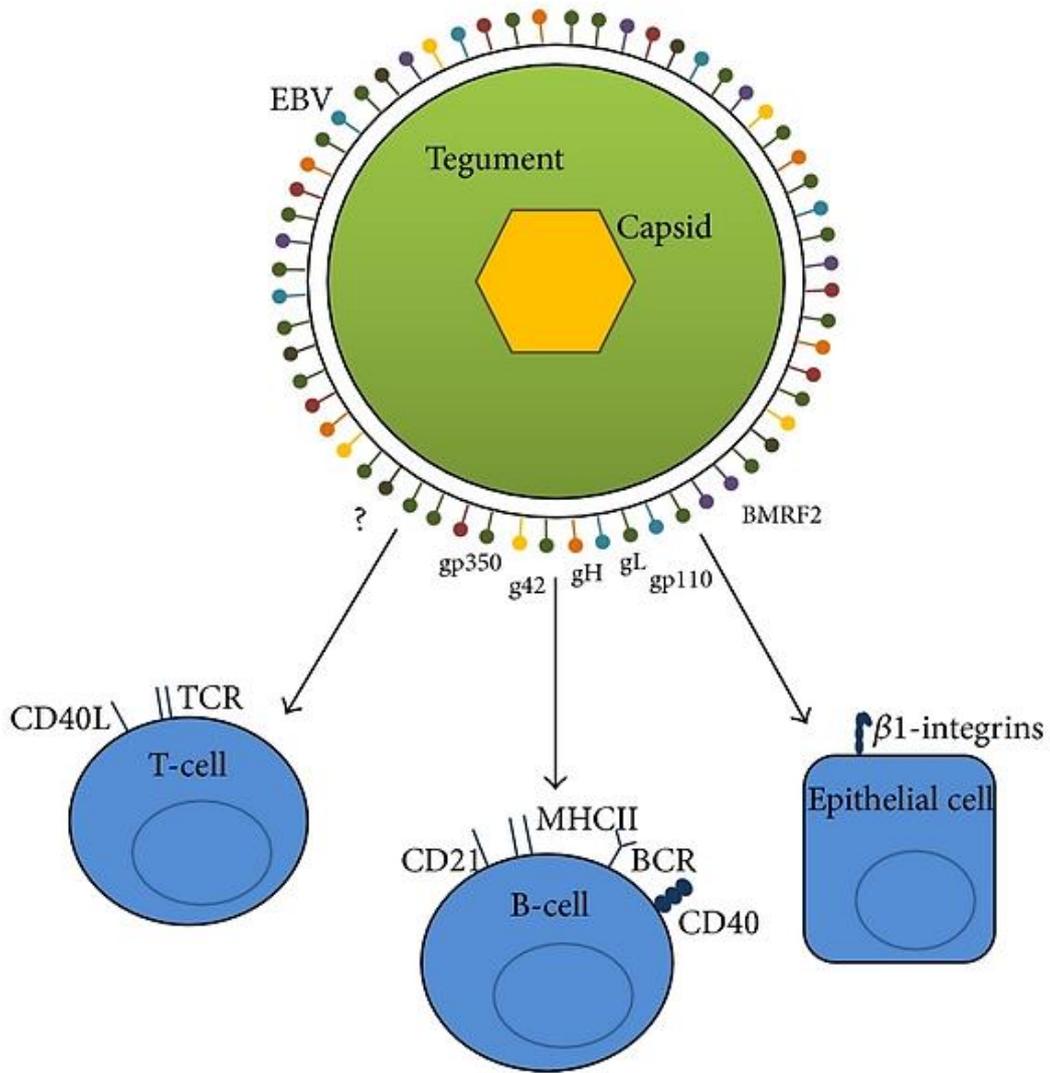


Figure 3 : Représentation schématique des glycoprotéines de l'EBV et de leurs interactions ("Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases" 2016)

2.4 Modèle général de la réplication virale

L'étape initiale de la réplication d'un virus est la fixation et la pénétration du virus. Elle implique une interaction entre des protéines virales se trouvant en surface des virions et un récepteur spécifique présent sur la membrane cellulaire. La pénétration est possible grâce à deux mécanismes qui peuvent être concomitant ou non : l'endocytose et/ou la fusion (Figure 4 - étape 1). Généralement les virus non enveloppés subissent une endocytose alors que pour les virus enveloppés, l'enveloppe virale fusionne avec la membrane cellulaire.

La seconde étape est la décapsidation, elle peut se faire immédiatement ou plus tard et peut être totale ou partielle. Elle permet à l'acide nucléique du virus d'être libéré à l'intérieur de la cellule (Figure 4 - étape 2).

La troisième phase de la multiplication d'un virus est la réplication virale. Elle est dépendante du virus et différente en fonction que le virus soit à acides ribonucléiques (ARN) de polarité positive (+) ou négative (-) ou encore à ADN. Pour les virus à ARN +, l'ARN est immédiatement traduit en protéine comme le serait un ARNm (ARNm). Le virus à ARN - devra être transcrit en ARNm par le ribosome dans un premier temps avant d'être traduit ensuite. Enfin pour les virus à ADN, il existe plusieurs processus différents basés sur le fait qu'il existe plusieurs niveaux de transcription et de traduction. L'ADN parental est transcrit en ARNm. L'ARNm est traduit en protéines mais ces protéines peuvent servir à nouveau à la réplication de l'ADN parental pour une nouvelle transcription. Cette cascade de transcription - traduction permet notamment d'obtenir des protéines précoces régulant l'expression de protéines plus tardives (Figure 4 - étape 3).

La quatrième étape est l'encapsidation. Les génomes viraux nouvellement synthétisés (néogénomes viraux) s'entourent de protéines nouvellement traduites (néocapside). On parle d'assemblage et cet ensemble forme un néovirion (Figure 4 - étape 4).

Enfin les virus vont être libérés. Cette étape est en réalité la dernière étape de maturation des néovirions. Elle peut être intracellulaire : c'est le cas des virus non-enveloppés et alors cette maturation entraîne la lyse cellulaire. Elle peut également avoir lieu au niveau de la membrane cellulaire de la cellule infectée : c'est le cas des virus enveloppés qui vont subir une exocytose (Figure 4 - étape 5).

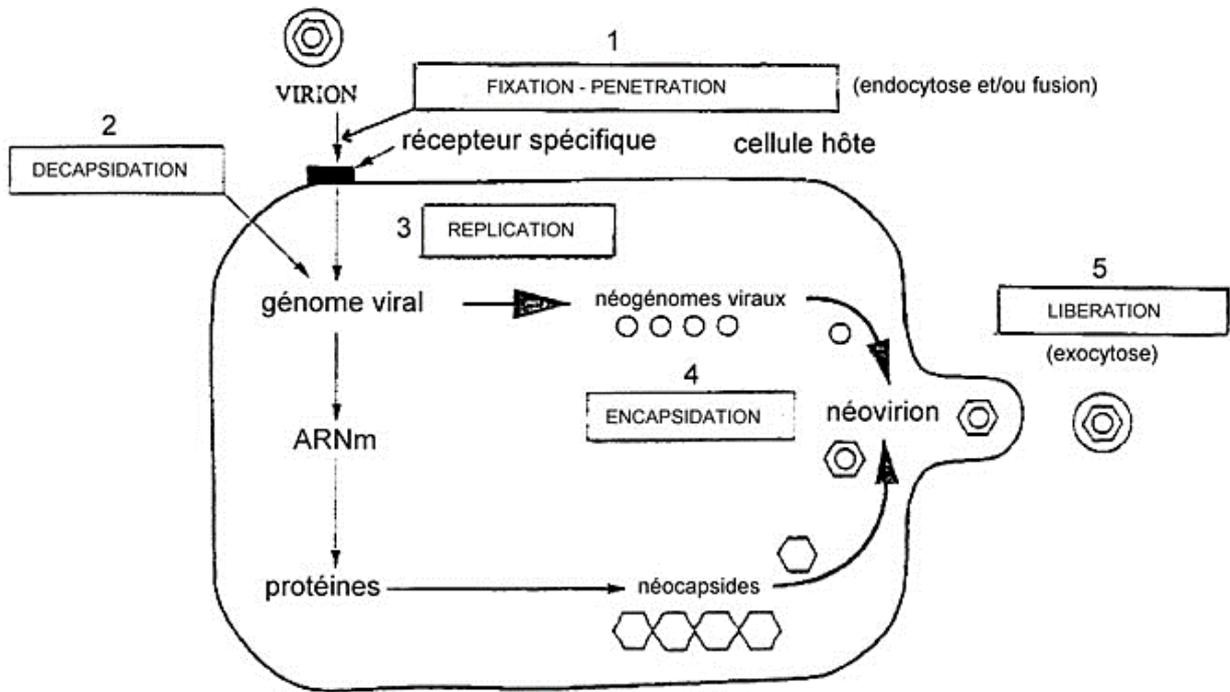


Figure 4 : Schéma général d'une multiplication virale ("Généralités Sur Les Virus" 2016)

2.5 Les différentes souches utilisées en recherche

Dans les laboratoires de recherche, un certain nombre de souches différentes du virus sont utilisées. Le choix se fait en fonction des propriétés spécifiques de chaque souche qui permettent d'envisager un grand panel d'applications.

La souche la plus utilisée en recherche est la souche nommée *B95-8*. A l'origine, elle a été isolée à partir de lymphocytes de singe immortalisés par l'EBV. Ces cellules permettent la production de virions immortalisants contenant une seule copie du génome de l'EBV. Cette souche permet d'établir facilement de nouvelles lignées lymphoblastoïdes. Elle est également utilisée dans la détection des anticorps anti-VCA (*viral capsid antigen*) car elle exprime des antigènes VCA.

La souche *P3HR-1* est également largement employée. Elle dérive d'une cellule de lymphome de Burkitt et permet la production de virions qui n'ont aucun pouvoir immortalisant. Elle contient une seule copie un génome EBV et sert notamment à la détection d'anticorps anti-VCA de la même manière que les souches *B95-8*.

La souche *Raji* est elle aussi issue d'une cellule de lymphome de Burkitt. Elles ont un pouvoir transformant et expriment des antigènes précoces. Elles permettent donc de détecter des anticorps notamment anti-EA (*early antigens*) mais également anti-EBNA (*Epstein Barr nuclear antigens*)

La souche *BJAB* est probablement issue d'une cellule de lymphome de Burkitt mais ne permet pas la production de virions. On parle de lignée EBV-négative, elle sert majoritairement de contrôle négatif dans des expériences impliquant la production de virions ou de protéines virales.

La souche *Namalwa* est également issue d'une cellule de lymphome de Burkitt mais elle a la particularité de posséder une double copie du génome de l'EBV. Cette souche est principalement utilisée comme étalon pour la quantification génomique.

3. Épidémiologie

De manière générale, la séroprévalence du virus dépend d'une multitude de paramètres. Nous allons ici mettre en évidence certains aspects épidémiologiques permettant de mieux connaître les situations dans lesquelles le virus se développe. Nous aborderons notamment la répartition des infections en fonction de l'âge et du sexe mais également les facteurs socio-économiques, géographiques et génétiques.

3.1 Age et primo-infection

Des études sérologiques démontrent que 90 à 95 % des adultes sont porteurs du virus. La séroconversion peut avoir lieu très tôt dans la vie, le virus est ubiquitaire et contamine les individus qui y sont confrontés dès leur plus jeune âge.

Dans certains pays développés, il est décrit une distribution bimodale de l'infection avec un pic de primo-infection avant 5 ans et un autre entre 16 et 20 ans. Le deuxième pic peut-être expliqué par une contamination intrafamiliale avec de jeunes enfants ou avec des partenaires intimes lors de l'adolescence (Edwards and Woodroof 1979).

3.2 Sexe et séroprévalence

Il n'existe pas de différence significative entre les séroprévalence EBV des hommes et des femmes que ce soit chez l'enfant ou le jeune adulte (Figure 5). On observe que la majorité des infections ont lieu en début de vie entre (5 et 25 ans)

Le titre des anticorps chez les femmes est généralement plus élevé mais ce n'est pas très différent de ce qui est retrouvé pour d'autres virus. Ceci est en accord avec la notion générale que les femmes développent des anticorps plus vigoureux que les hommes en réponse à une infection ou encore à une vaccination (Beagley and Gockel 2003).

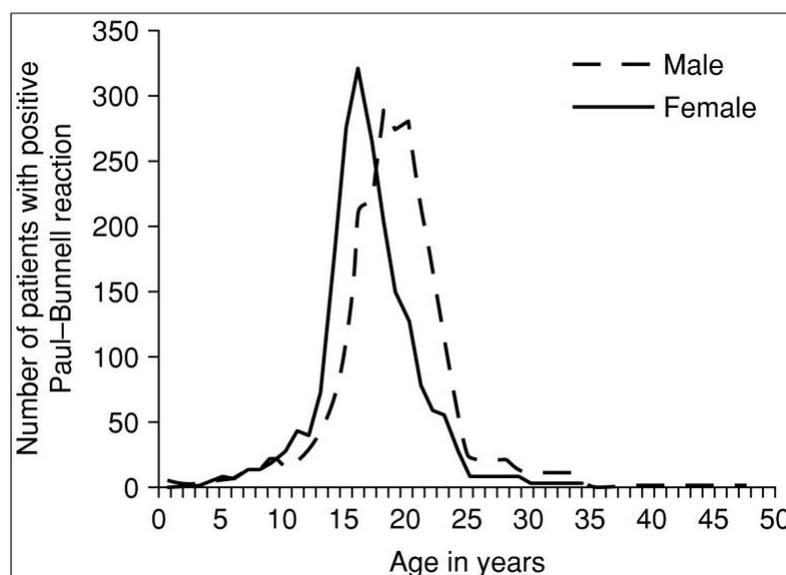


Figure 5 : Répartition âge-sexe des réactions positives de Paul-Bunnell-Davidson (Rosdahl, Larsen, and Thamdrup 1973).

3.3 Variations géographiques

Tableau III : Distribution géographique des géotypes d'EBV dans différents pathologies Reproduction traduite (Gratama and Ernberg 1995)

Pays	Patients	N	Type 1 (%)	Type 2 (%)	Type 1&2 (%)
Chine (Hu et al. 1991)	<i>Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma</i> (UNPC)	37	86	14	0
Taiwan (Shu et al. 1992)	UNPC	53	94	4	2
Corée (Kim et al. 2002)	Sains	26	81	15	4
Japon (Kunimoto et al. 1992)	Sains	21	95	5	0
Etats-Unis d'Amérique (USA) (Frank et al. 1995)	SLPT	24	100	0	0
USA (Goldschmidts et al. 1992)	Sains	22	55	45	0
Alaska (Abdel-Hamid et al. 1992)	UNPC	3	0	100	0
Argentine (Correa et al. 2004)	Sains	183	78	15	7
Brésil (Klumb et al. 2004)	LyB	21	86	14	0
Afrique Centrale (Goldschmidts et al. 1992)	LyB	16	50	50	0
Papouasie-Nouvelle-Guinée (Aitken et al. 1994)	LyB	56	42	53	5
Europe de l'Ouest (Sandvej et al. 1994)	LH	55	93	5	1
Australie (Kyaw et al. 1992)	Séropositif VIH	56	27	30	43
Australie (Kyaw et al. 1992)	Transplanté cardiaque	18	39	33	28

Le virus a été retrouvé dans toutes les populations autour du globe mais avec une répartition géographique différente des géotypes existants. Il existe 2 types majeurs d'EBV: les types 1 et 2. La différence se retrouve au niveau de gènes codant pour des protéines nucléaires impliquées dans l'infection latente (Sample et al. 1990). Les 2 types ont été retrouvés dans le monde mais le type 1 prédomine. Il existe cependant des régions où localement le type 2 est retrouvé plus fréquemment. C'est le cas de l'Afrique Centrale, de l'Alaska et de la Papouasie-Nouvelle-Guinée où le virus a été isolé à partir de cellules d'UNPC. Ce tableau nous permet d'observer que la distribution géographique est clairement différente mais qu'elle est étroitement liée à l'expression clinique de l'infection (Tableau III)

Ainsi la présence du type 2 est inhabituelle dans la plupart des régions étudiées sauf dans le cas d'immunodéficience (séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine [VIH] ou transplantation cardiaque). Ceci est expliqué par l'exposition de cellules immunes EBV-spécifiques déficientes à une multitude de virus exogènes. Il y a donc une banalisation de la présence du type 2 que l'on retrouve dans des proportions équivalentes au type 1. Ce

tableau met en évidence une valeur étonnante, on retrouve 100% d'EBV type 2 en Alaska. Cette observation a été faite sur une population Esquimaux dans le cadre d'UNPC. Une étude localisée géographiquement, ciblant une manifestation clinique particulière et portant sur seulement 3 patients explique ce chiffre qu'il faut donc nuancer.

3.4 Facteurs socio-économiques

Les conditions socio-économiques faibles sont associées à des primo-infections beaucoup plus précoces (Figure 6).

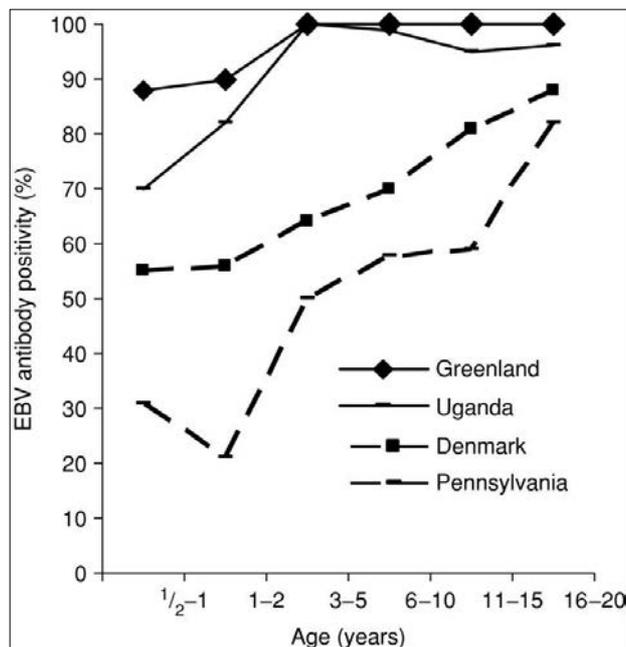
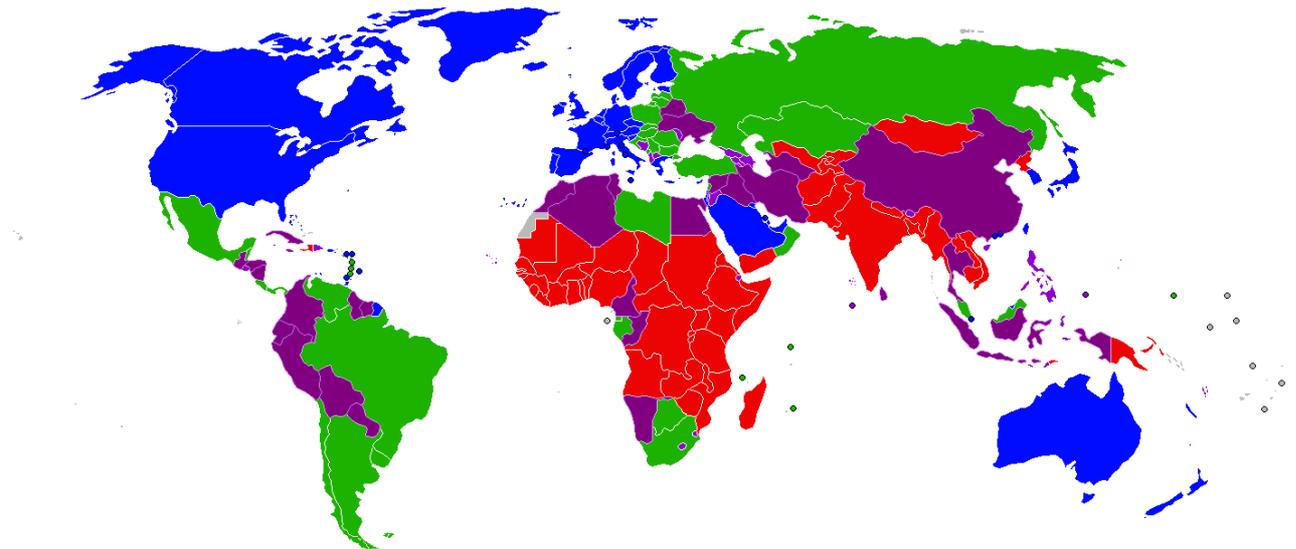


Figure 6 : Distribution âge-spécifique des anticorps anti-EBV dans quatre zones géographiquement distinctes - Reproduction (de-Thé et al. 1975)

Dans les pays en voie développés (à hauts revenus - Figure 7) l'âge médian de la primo-infection a nettement reculé depuis 50 ans avec moins de 50% de séroprévalence chez les enfants de 10 ans. En revanche dans les pays du tiers monde (à bas revenus - Figure 7) la séroprévalence est élevée dès le plus jeune âge. Ceci témoigne de l'impact des conditions sanitaires précaires sur une dissémination plus précoce de l'EBV dans une population.



Légende ■ Pays à hauts revenus - ■ Pays à revenus moyen-supérieurs - ■ Pays à revenus moyen-inférieurs - ■ Pays à bas revenus

Figure 7 : Carte illustrant le regroupement de pays par revenu évalué par la banque mondiale (“World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk” 2016)

3.5 Facteurs génétiques

La répartition mondiale de l'EBV met en évidence la présence de facteurs génétiques. En effet certaines populations semblent être plus "sensibles" à un génotype lui même associé à des manifestations particulières. C'est par exemple le cas des Inuits d'Alaska et des populations d'Asie du Sud-Est où un fort taux de virus de type 2 est observé. Ces populations sont également les plus sujettes au développement d'un UNPC. Ces observations amènent à penser que ces populations possèdent des caractéristiques génétiques particulières (Abdel-Hamid et al. 1992 ; Hildesheim et al. 2002). Pour la population Inuite on peut également ajouter qu'elle vit dans un environnement inhospitalier qui ne favorise pas les échanges humains. Elle vit en quelque sorte en autarcie sans que des personnes extérieures à la communauté ne s'intègrent. L'EBV type 2 pourrait alors être en réalité le type viral majoritaire dans ce cas particulier.

3.6 Transmission

L'EBV se transmet principalement par les sécrétions oro-pharyngées. Dans le cas des adolescents, jeunes adultes et adultes, la principale circonstance est un contact intime au niveau de la bouche (« la maladie du baiser »). Pour les enfants plus jeunes, la transmission se fait plutôt par des jouets ou les doigts portés à la bouche (Sawyer et al. 1971).

Il est décrit qu'un contact proche avec une personne infectée, même prolongé dans le temps, n'est pas suffisant pour obtenir une séroconversion. Au contraire, le taux de séroconversion est d'autant plus important quand les conditions socio-économiques diminuent, dans les garderies ou encore quand des enfants partagent leur chambre.

L'EBV a été détecté dans les sécrétions cervicales d'adolescentes et des jeunes adultes mais les preuves de transmission par voie sexuelle restent pour autant assez limitées. De plus, dans ces cas précis, il est difficile de rapporter le mode exact de transmission entre contact oro-génital ou baiser (Näher et al. 1992).

La transmission mère-enfant, que cela soit par voie transplacentaire ou lors de l'allaitement, n'est rapportée que rarement et apparaît donc comme un mode de transmission très marginal. Cependant pour les femmes enceintes qui subissent une réactivation virale pendant leur grossesse, il y a un raccourcissement significatif de la durée de grossesse et donc des mensurations du bébé par rapport à une femme ne réactivant pas le virus (Eskild et al. 2005).

Enfin la transmission par transfusion sanguine ou lors de greffe est possible (Vignon 2000). Dans le cas d'une greffe, la situation est singulière car elle peut entraîner une manifestation clinique particulière, le SLPT. Nous consacrerons une partie de ce travail au SLPT car c'est une des manifestations importantes impliquant l'oncogénicité de l'EBV.

Partie II - Histoire naturelle et cancérisation

1. Réplication virale

L'EBV, comme l'ensemble des virus humains, a nécessairement besoin d'infecter une cellule humaine afin de se multiplier. Il utilise ensuite la machinerie cellulaire afin de mettre en route et d'entretenir la production de nouveaux virions infectants.

1.1 Cellules cibles

Comme tous les *Herpesviridae*, l'infection débute par la pénétration du virus à l'intérieur d'une cellule. Dans le cas d'EBV, celle-ci a lieu au niveau des cellules épithéliales de l'oropharynx. Malgré une séroprévalence très élevée, la plupart du temps la primo-infection est asymptomatique. Parfois dans le cas d'adolescent ou d'adulte jeune, elle peut entraîner une MNI. Au cours de la primo-infection, le malade est contagieux. Il y a production de particules virales infectantes qui sont largement relarguées dans les sécrétions salivaires. Le virus persiste ensuite toute la vie à l'état latent dans les LB mémoires avec de possibles réactivations. La réactivation correspond à la remise en route du cycle lytique amenant une nouvelle production de virions infectants.

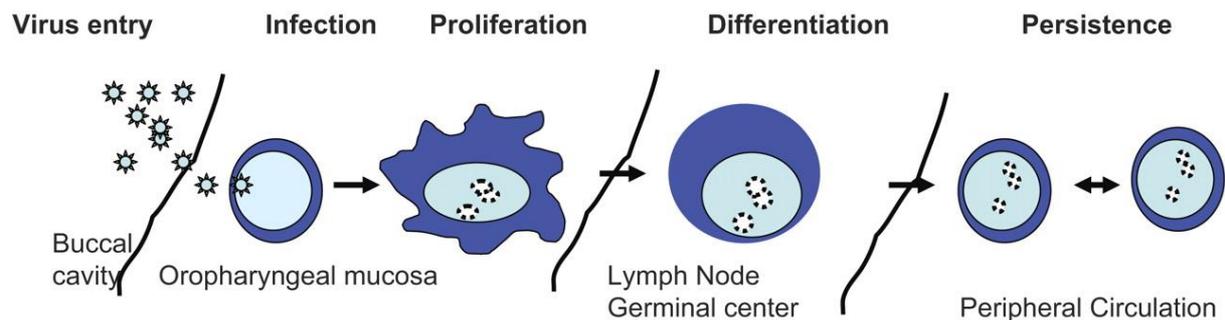
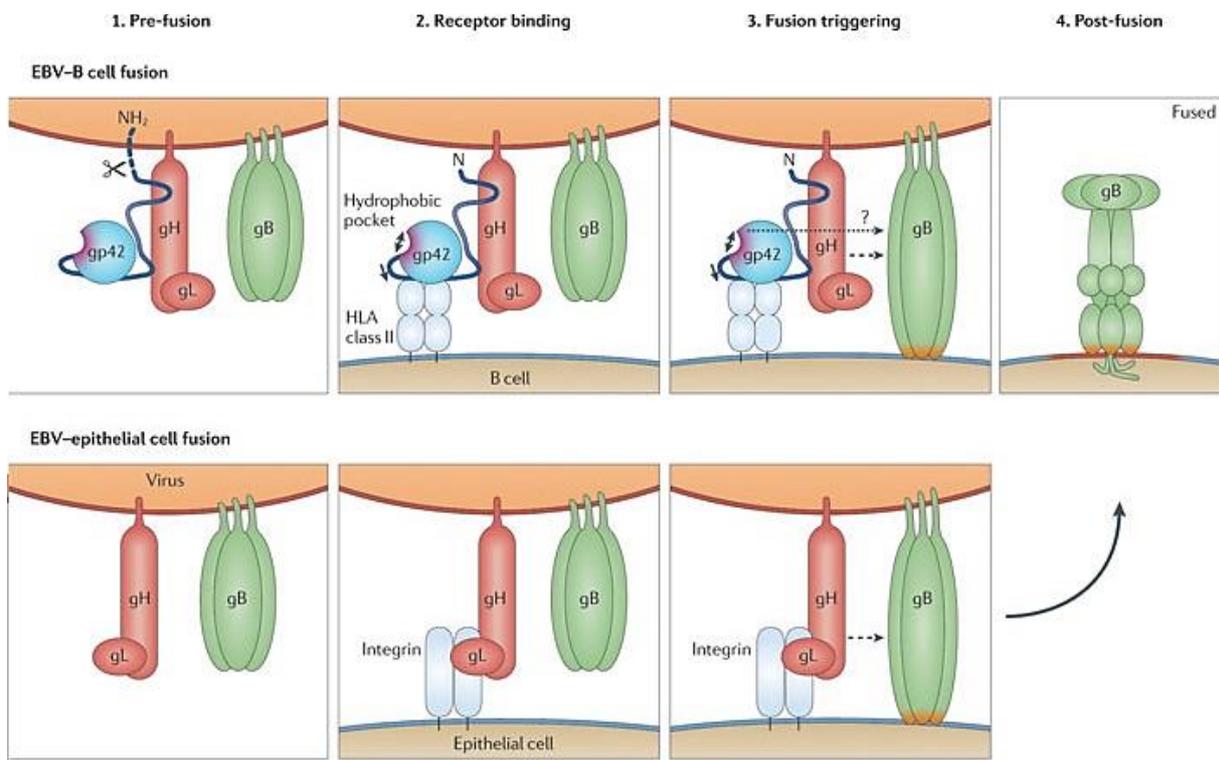


Figure 8 : l'infection par l'EBV (Heslop 2009)

L'essentiel des connaissances sur la physiopathologie de l'EBV est le fruit d'expériences conduites sur des lignées cellulaires lymphomateuses de type B ou des lignées lymphoblastoïdes établies à partir de LB. En comparaison, l'infection des cellules épithéliales est très compliquée à établir *in vitro*. Ainsi, l'identité des cellules infectées en premier par l'EBV fait l'objet de nombreuses discussions.

Le modèle actuel retient que les lymphocytes B situés au niveau de l'épithélium oropharyngé (anneau de Waldeyer – Figure 10, page 21) seraient les premières cellules infectées par l'EBV. La formation d'un complexe entre quatre glycoprotéines (gH, gL, gB = gp110, gp42) serait nécessaire à l'entrée d'EBV dans la cellule et notamment à la fusion des enveloppes cellulaires et virales. Dans ce processus, le complexe permet à gp42 d'interagir avec la molécule HLA (antigène des leucocytes humains de l'anglais *Human Leucocyte Antigen*) de classe II entraînant l'endocytose du virus (Figure 9) (Q. Li et al. 1997).

La pénétration de l'EBV dans les cellules épithéliales met en jeu un mécanisme plus complexe, qui n'est pas encore totalement connu. Les cellules épithéliales n'expriment que très faiblement le CD21 *in vitro* alors qu'il est complètement absent *in vivo*. De plus, le taux d'expression de molécules HLA de classe II est très faible, rendant la présence de gp42 inutile à la pénétration du virus. L'attachement et l'entrée d'EBV nécessiterait l'interaction entre les glycoprotéines gH et gL sur un récepteur spécifique gHgL (Figure 9) (X. Wang et al. 1998). Une autre hypothèse avance que l'infection des cellules épithéliales serait le fruit d'une transmission directe entre un LB infecté et une cellule épithéliale *via* une « synapse virale » (Shannon-Lowe et al. 2006). Dans ce cas la cellule épithéliale serait plus sensible à l'infection d'un virus déjà fixé sur un lymphocyte B mais non internalisé.



Nature Reviews | Microbiology

Figure 9 : Mécanisme de fusion supposé entre EBV/LB et EBV/cellules épithéliales (Connolly et al. 2011)

Enfin il existe un phénomène de transmission du virus de cellules à cellules au niveau de l'épithélium. Il apparaît en effet que les cellules épithéliales sont plutôt impliquées dans la dissémination virale. Chez le sujet sain, les cellules épithéliales ne semblent pas être un site où le virus établit une infection latente mais plutôt un site d'amplification de la production virale dans la salive. Ceci pouvant se maintenir pendant une très longue période (Fafi-Kremer et al. 2005).

1.2 Cycle lytique

Le cycle lytique (ou cycle répliatif) caractérise la première phase de l'infection par l'EBV. Elle siège au niveau du tissu lympho-épithélial pharyngé : anneau de Waldeyer (Figure 10). Il est composé des amygdales palatines, linguales, pharyngiennes et tubaires. Les amygdales (tonsilles) présentent une surface irrégulière : les cryptes amygdaliennes.

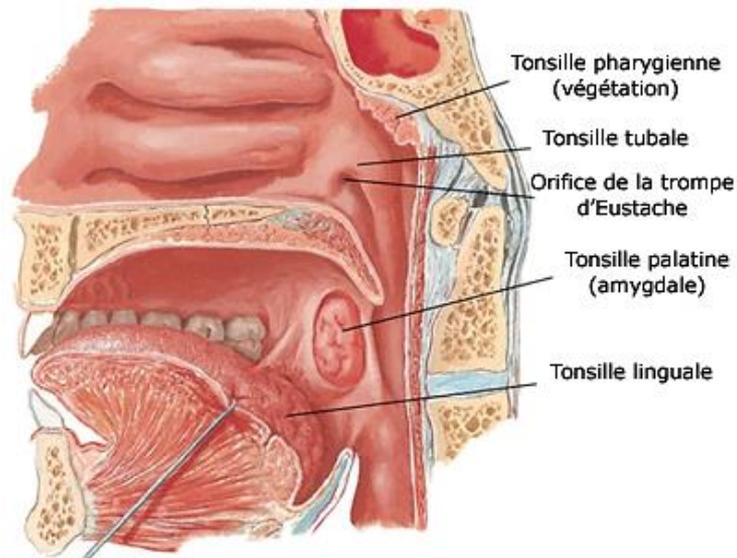


Figure 10 : Localisation anatomique de l'anneau de Waldeyer ("Sirtin" 2016)

Afin de pouvoir infecter de nouveaux hôtes, il est nécessaire d'excréter de nouvelles particules virales infectantes. Les connaissances sur le cycle lytique sont limitées car il n'existe aucune technique de culture permettant d'étudier un cycle complet. De plus, le cycle lytique aboutit généralement à une lyse cellulaire. Les données actuellement disponibles viennent de lignées cellulaires porteuses du virus sur lesquelles on provoque une réactivation *via* un stimulus extérieur : agent chimique (ester de phorbol et/ou acide butyrique), immunoglobulines stimulant le récepteur des LB (BCR, *B-cell receptor*) ou encore par surexpression de Zebra (une protéine très précoce que nous aborderons plus loin 1.2.1.1) dans les cellules latentes. Les LB mémoires infectés sont également capables de se transformer en plasmocytes sécréteurs dans lesquels le virus se réplique et peuvent donc donner lieu à un cycle répliatif : c'est le processus de réactivation du virus.

Pendant son cycle répliatif, le génome du virus est linéaire et extra chromosomique. Il utilise la machinerie enzymatique virale et cellulaire afin d'exprimer les protéines du cycle lytique, de se multiplier, de former de nouveaux virus infectants et renouveler son *pool* de cellules infectées. L'expression des gènes du cycle lytique est séquentielle : les gènes très précoces codent pour des protéines qui vont activer l'expression des gènes précoces. Les produits des gènes précoces induisent la transcription des gènes tardifs. Enfin les protéines codées par les gènes tardifs sont indispensables à l'assemblage et à la maturation des particules virales infectantes.

1.2.1 Les protéines du cycle lytique

Il existe un grand nombre de protéines exprimées lors du cycle lytique (>80). On distingue les principales protéines impliquées en les classant en trois groupes :

- Les protéines très précoces ou immédiates (« *immediate early* : IE »)
- Les protéines précoces (« *early antigens* : EA »)
- Les protéines tardives (« *late antigens* : LA »)

1.2.1.1 Les protéines très précoces ou immédiates

Ce groupe de protéines est particulier car certaines protéines bien caractérisées comme Zebra (*BamHI Z EBV Replication activator*, également appelée Zta, Z ou EB1), BHRF1, BALF1 et Rta (également appelée R) jouent un rôle dans le cycle lytique mais également au cours de l'infection latente. Elles pourraient, en effet, être impliquées dans l'établissement de la latence par leur effet sur la prolifération cellulaire. Les protéines Zebra et Rta sont les deux principales protéines de ce groupe. Elles sont codées par les gènes *BZLF1* et *BRLF1* et induisent l'expression de gènes viraux précoces.

Zebra est un facteur de transcription indispensable à la commutation "infection latente-infection lytique". Elle se lie à l'origine de réplication *ori-Lyt* et permet de lever la latence du virus dans les lymphocytes B et de le faire entrer dans le cycle répliatif. Ce rôle de commutateur serait facilité par l'interaction de Zebra et du facteur nucléaire κ B (NF- κ B). Ceci entraînant une régulation négative sur le promoteur Cp de certaines protéines de latence. Zebra est également indispensable à la réplication de l'ADN viral pendant le cycle lytique. Elle altère le fonctionnement normal du cycle cellulaire en le bloquant en phase G1/S (Kenney 2007). Ce blocage diminue la compétition existante entre le cycle cellulaire normal et la réplication virale au niveau des substrats indispensables à leur bon déroulement.

Rta apparaît également très tôt au cours du cycle lytique. Elle peut être activée par Zebra *via* la méthylation d'un promoteur et induire la transcription de Zebra formant ainsi une boucle positive (Szakonyi et al. 2006). Elle se lie également à l'origine de réplication *ori-Lyt* mais ne semble pas être indispensable à la réplication de l'ADN. Elle joue aussi le rôle de commutateur latence – cycle lytique et peut, à elle seule, rompre la latence virale dans les cellules épithéliales.

Nous pouvons enfin citer BALF1 qui est une protéine *BCL-2-like*. Certaines protéines cellulaires BCL-2 peuvent induire une inhibition de l'apoptose, notamment en régulant leurs activités dans cette famille de protéines BCL-2. Tous les *Gammaherpesvirus* possèdent des gènes codant pour ce type de protéines. Ceci nous ramène à l'implication de l'EBV dans des processus d'immortalisation cellulaire (Szakonyi et al. 2006).

1.2.1.2 Les protéines précoces

La protéine EB2 (ou SM) est très abondante dans le noyau et se lie aux ARNm non épissés mais dépourvu d'introns donc instables. Elle permet d'améliorer leur stabilité et entraîne leur transport vers le noyau (Juillard et al. 2009). Cette protéine permet au virus d'échapper à l'effet de la protéine kinase R (PKR). La PKR est une protéine intracellulaire

sensible au stress cellulaire. Sa production est largement amplifiée par une infection virale et elle permet le blocage de la synthèse protéique (Sadler and Williams 2007).

La protéine BARF1 protège le virus des monocytes et macrophages par inhibition de la sécrétion d'interférons et bloque leur prolifération déclenchée par les cytokines (Jeffrey I. Cohen and Lekstrom 1999).

Nous retrouvons BHRF1 qui est homologue à BCL-2 avec une action antiapoptotique. Cela rejoint encore une fois le mécanisme d'immortalisation cellulaire impliqué dans de nombreux processus oncogènes.

Il existe une multitude d'autres protéines dont la protéine de liaison à l'ADN (BALF2), l'ADN polymérase (BALF5), le complexe hélicase-primase (BBLF4/BSLF1), le facteur de progressivité (BMRF1), l'exonucléase alcaline (BGLF5) ou encore l'uracyl ADN glycosylase (BKRF3).

Toutes ces protéines jouent un rôle essentiel dans la réplication virale en mettant en place un complexe protéique. Elles permettent une régulation fine de l'expression des protéines tardives. Une fois la réplication terminée, l'ADN viral est clivé au niveau des régions terminales donnant un ADN linéaire et complet qui va être par la suite inclus dans de nouveaux virions infectants.

1.2.1.3 Les protéines tardives

Les protéines tardives sont des protéines de structure contenant notamment les VCA et les antigènes de membrane (MA, *membran antigen*). La protéine majeure de la capsid est codée par le gène BcLF1. On retrouve également un grand nombre d'autres protéines au niveau de cette capsid : les protéines BORF1 et BDLF1, la petite protéine de capsid BFRF3, l'assemblin BDRF1 et la protéase BVRF2.

Les antigènes de membrane sont des glycoprotéines intégrées au niveau de la membrane du virus formant des spicules. Nous avons cité précédemment (2.3) la protéine majeure gp350/220 permettant la fixation des LB ; cette protéine est codée par l'ORF BLLF1. Nous avons aussi parlé de nombreuses autres glycoprotéines comme gp110 (BALF4) BXLF2 (gp85), gp42(BDLF3) qui permettent l'interaction avec les différents acteurs de l'infection EBV (cellules épithéliales, LB et LT).

vIL-10 (analogue de la protéine cellulaire IL-10) fait partie de ce groupe des protéines tardives. L'interleukine 10 (IL-10) est immunosuppressive, c'est une cytokine anti-inflammatoire. L'homologie de la protéine virale avec l'interleukine cellulaire permet au virus de se protéger de la réponse immunitaire. Ce processus fait partie des nombreux mécanismes dont le virus dispose pour se prémunir contre l'apoptose cellulaire pendant la phase répliquative (Salek-Ardakani, Arrand, and Mackett 2002).

2. Mécanisme de cancérisation

La cancérisation est une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu. Cette anomalie met en danger la vie du tissu et peut aller jusqu'au dysfonctionnement total de l'ensemble de l'organisme atteint. Il existe dans tous les cas une origine commune à toutes les cellules formant l'entité cancéreuse. Le clone de départ est une cellule ne répondant plus normalement aux signaux cellulaires lui permettant de grandir, faire son travail et mourir

Il existe un très grand nombre de facteurs de risques qui peuvent être associés aux cancers : des facteurs héréditaires (gène BRCA1 et BRCA2 dans le cancer du sein et l'ovaire), des carcinogènes chimiques (le tabac, l'amiante, etc.), des carcinogènes physiques (champs magnétiques et radiations ionisantes), des carcinogènes hormonaux (TSH et cancer de la thyroïde). Pour ce travail nous nous intéressons aux carcinogènes viraux et notamment EBV.

Une cellule cancéreuse acquière six propriétés nouvelles qui vont aboutir au processus cancéreux :

- Elle devient indépendante des signaux régulant la prolifération cellulaire normale.
- Elle devient insensible aux signaux anti-prolifératifs.
- Elle est capable d'envahir d'autres tissus et de former des métastases.
- Elle devient immortelle (disparition du phénomène d'apoptose).
- Elle est capable de favoriser l'angiogénèse.
- Elle a une capacité de prolifération illimitée.
(“Processus Tumoraux - Généralités” 2016)

Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, 20% des décès par cancer sont à associer à un virus (“OMS | Cancer” 2016). Cette proportion diminue pour les pays développés mais c'est également les localisations cancéreuses qui sont différentes. Deux localisations seulement regroupent 80% des cancers viro-induits : le cancer du col utérin associé au Papillomavirus humain (HPV) et le cancer hépatocellulaire associé au virus de l'hépatite B (HBV). L'EBV est cependant le premier virus à avoir été associé à des manifestations cancéreuses. C'est un carcinogène viral indirect. L'EBV est un virus transformant qui engendre des désordres particuliers et les réactions du système immunitaire donnent lieu à des manifestations malignes cancéreuses.

2.1 Latence virale et cancérisation

La latence virale est définie par la persistance du génome EBV au niveau des LB sous forme épisomique. Cette phase de latence n'empêche pas le virus de continuer à se répliquer mais sur un modèle différent que celui que nous venons d'évoquer dans le cycle répliatif (1.2). En effet le but est de répliquer faiblement l'épisome afin d'assurer la survie du virus à long terme. L'ADN polymérase cellulaire assure cette fonction au cours du cycle cellulaire normal en utilisant l'origine de répliation *Ori-P*.

C'est ce phénomène de persistance virale qui dérégule la réponse immunitaire et conduit à des manifestations cancéreuses à commencer par l'immortalisation des LB.

La latence virale est définie par l'expression de protéines spécifiques :

- 6 protéines nucléaires EBNA (*Epstein Barr Nuclear Antigens*) : EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3, EBNA-3C, EBNA-LP (*Leader Protein*).
- 3 protéines membranaires LMP (*Latent Membran Proteins*) : LMP-1, LMP-2A, LMP-2B.
- 2 ARN non-polyadénylés : EBER-1 (*Epstein-Barr virus-encoded small RNAs 1*) et EBER-2.
- Des transcrits de la région BamH1 (BARTs)

2.1.1 Les protéines nucléaires EBNAs

Les 6 protéines nucléaires ont des rôles importants notamment dans la transformation cellulaire et la croissance des cellules lymphoblastoïdes.

EBNA-1 permet à l'épisode viral de rester lié aux chromosomes par l'origine *Ori-P*. Elle est exprimée dans toutes les cellules infectées, c'est un *trans*-activateur qui se fixe sur des séquences régulatrices et influence la transcription de nombreux gènes cellulaires et viraux. Ceci favorise la survie cellulaire et la tumorigénèse. (Altmann et al. 2006 ; Wood et al. 2007). La présence d'EBNA-1 (fixé à *Ori-P* - Figure 11) est indispensable à la réplication épisomique du virus maintenant un nombre suffisant de copies afin que le virus survive et garde sa capacité transformante (Hung, Kang, and Kieff 2001).



Figure 11 : Modèle d'un dimère EBNA-1 montrant le positionnement d'EBNA-1 sur l'origine de réplication d'EBV (Bochkarev et al. 1995)

EBNA-2 est une protéine indispensable à l'immortalisation cellulaire. Elle permet la transcription de plusieurs gènes viraux (gènes codant par exemple LMP-1 et LMP-2A). La perte du gène codant pour EBNA-2 entraîne obligatoirement une perte du pouvoir transformant du virus. Le mécanisme est complexe mais nous pouvons retenir qu'EBNA-2 n'a pas d'action directe en liant l'ADN. C'est un *trans*-activateur qui va recruter des protéines cellulaires comme le RBP-JK (*recombination signal binding protein for immunoglobulin κ J region*) et également d'autres facteurs de transcription. Cette liaison entraîne une cascade de réactions intracellulaires aboutissant à l'immortalisation de la cellule (Pegman et al. 2006). Elle active également la transcription de gènes cellulaires comme CD21 et CD23 mais également l'oncogène *c-myc*. Tous ces mécanismes favorisent la prolifération des LB (J. I. Cohen et al. 1989).

EBNA-3A et EBNA-3C influencent la croissance et la survie des cellules lymphoblastoïdes en interagissant avec le facteur RBP-JK. Ces protéines agissent en limitant le rôle activateur d'EBNA-2 vis-à-vis de LMP1 et LMP-2A. Ces propriétés ont été mises en évidence grâce à des manipulations de biologie moléculaire. En supprimant les gènes codant ces protéines et en infectant ensuite des lignées cellulaires avec ces virus modifiés, les lignes lymphoblastoïdes obtenues ne se développent plus et disparaissent (Maruo et al. 2005; Maruo et al. 2006).

Enfin EBNA-LP influence également la croissance des cellules lymphoblastoïdes en régulant positivement l'expression de gènes cellulaires (Mannick et al. 1991).

2.1.2 Les protéines membranaires LMPs

La protéine LMP-1 est la protéine majeure expliquant l'oncogénicité d'EBV (Figure 12). Elle est essentielle à la transformation cellulaire par le virus *in vitro*. Elle utilise un signal analogue à celui du CD40 à l'origine de l'activation et de la différenciation des cellules B pour activer les voies du NF- κ B et JAK (*Janus kinase*)/STAT (*signal transducers and activators of transcription*) favorisant la survie cellulaire (Mosialos et al. 1995). LMP-1 a également une activité anti-apoptotique grâce à des interactions avec des homologues Bcl-2. Enfin elle peut également réguler le cycle cellulaire par des action sur des protéines kinases (CDK2) ou des gènes suppresseurs de tumeurs (p16 et p27). Nous avons dit jusqu'à maintenant que la latence impliquait une survie du virus à bas niveau et que l'existence même d'un processus de cancérisation impliquait une immortalité cellulaire. Cependant, nous pouvons noter que la protéine LMP-1 a des propriétés ambiguës car elle possède aussi une activité cytotoxique (Le Clorenec et al. 2008).

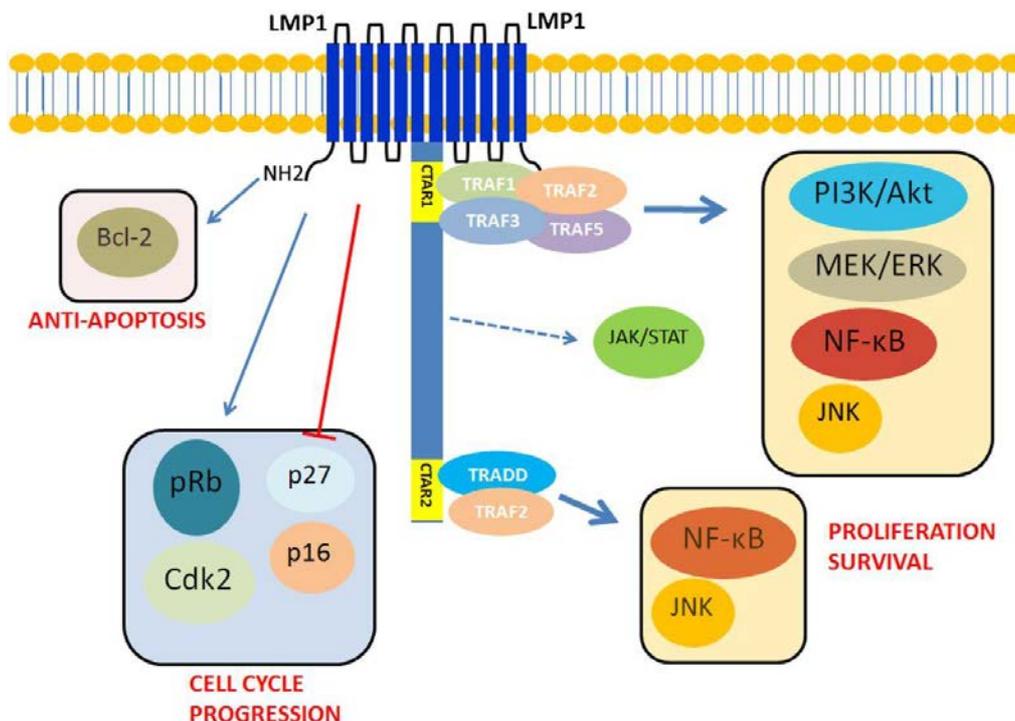


Figure 12 : Cascades cellulaires possibles via LMP-1(Ok et al. 2013)

L'injection de cellules RAT-1 exprimant LMP-1 sur des souris a également permis de montrer que la protéine favoriserait l'apparition de tumeurs (Figure 13).

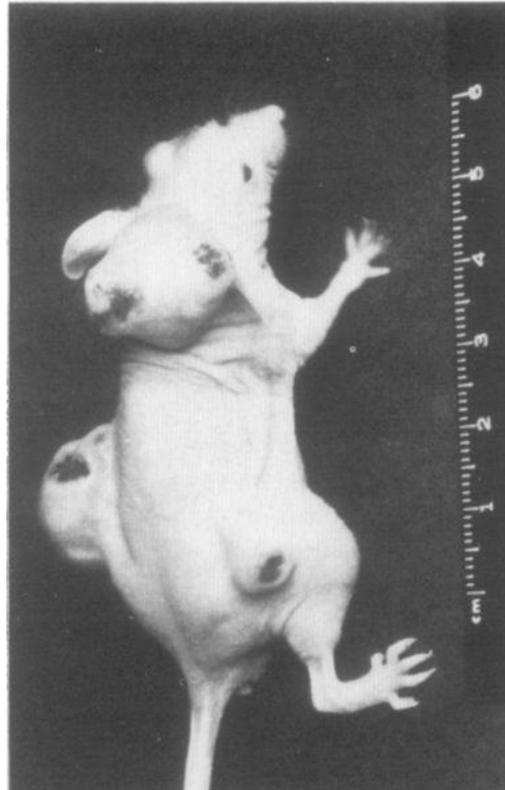


Figure 13 : Souris atteinte de tumeur après une injection de cellules RAT-1 exprimant la protéine LMP-1 (D. Wang, Liebowitz, and Kieff 1985)

La protéine LMP-2 a un effet négatif sur les tyrosines kinases. Elle permet de bloquer le signal de stimulation antigénique passant par le BCR. On distingue cependant 2 protéines avec LMP-2a et LMP-2b qui agiraient de manière opposée. Cela permettrait à LMP-2b de moduler l'action inhibitrice de LMP-2a (Rechsteiner et al. 2008).

2.1.3 Les ARN non-polyadénylés

Les petits ARN EBER-1 et EBER-2 sont non codants et sont très abondants dans les infections latentes à EBV. La séquence complète du gène EBER-1 compte 167pb (“Human Herpesvirus 4 Gene for EBER 1 Small RNA, Complete Sequence” 2001). Certaines études montrent leur rôle important dans les mécanismes de cancérisation à EBV. Nous pouvons notamment citer la résistance à l'apoptose de certains phénotypes cellulaires retrouvés dans le LyB. Elle serait notamment induite par l'interféron (IFN) $-\alpha$ et la production d'IL-10. Il est également démontré que les EBERs jouent un rôle primordial dans la transformation cellulaire et la croissance des LB via de nombreuses cytokines (Samanta and Takada 2010). Un virus dépourvu d'EBERs est capable d'infecter une cellule, cependant son pouvoir transformant est réduit d'un facteur 100.

2.2 Les programmes de latence

Sur la centaine de gènes qui s'expriment pendant la réplication virale, seulement une dizaine entre en jeu au cours de la latence.

Cependant sous ce terme général de latence virale, nous pouvons distinguer 4 programmes de latence distincts fonction des protéines exprimées (Tableau IV). La différence entre ces programmes est l'identité des protéines de latence mises en jeu et il est possible d'associer chaque type de latence à des pathologies précises.

Ainsi nous observons que la latence de type 1 est définie par la seule expression de la protéine EBNA-1 et des EBERs et ce programme de latence est retrouvé dans le LyB.

Tableau IV : Expression des gènes latents EBV, programme de latence et pathologies associées (d'après Jeffrey I. Cohen 2000)

Latence	EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3	LMP-1	LMP-2	EBER	Maladie
Type 1	+	-	-	-	-	+	Lymphome de Burkitt
Type 2	+	-	-	+	+	+	UNPC, LH, lymphome T
Type 3	+	+	+	+	+	+	MI, Syndrome de Purtilo
Type 0	+/-	-	-	-	+	+	Individu sain

Ces associations entre pathologies liées à l'EBV et profil protéique sont rendues possibles par un screening systématique des génomes cellulaires et viraux extraits de cellules de lymphome de Burkitt, UNPC, etc.

2.3 Voies de signalisation cellulaires détournées par l'EBV

Après avoir identifié les protéines du virus responsables, le processus exact de transformation pose encore des interrogations. L'EBV semble détourner à son avantage des voies de signalisation existantes favorisant la prolifération cellulaire.

2.3.1 Voies d'activation du NF- κ B

Le NF- κ B est un facteur de transcription ayant pour fonction principale un rétrocontrôle négatif sur l'apoptose *via* des gènes anti-apoptotiques nucléaires. C'est un homo- ou un hétéro-dimère de 5 SU (sous-unités) : NF- κ B1 composé de p50 et de son précurseur p105, NF- κ B2 composé de p52 et de son précurseur p100, RelA (= p65), RelB et c-Rel (Figure 14 - Figure 15) (Pereira and Oakley 2008).

Les différentes SU sont constituées :

- D'une région N-terminale (NTD, *N-terminal domain*) de 300 AA (acides aminés) conservée
- Du *Rel Homology Domain* (RHD) contenant un domaine de liaison à l'ADN, un domaine de dimérisation (DimD), un domaine de localisation nucléaire (NLS, *nuclear localisation sequence*) et un domaine d'interaction avec la protéine inhibitrice I κ B (*inhibitor κ B*).

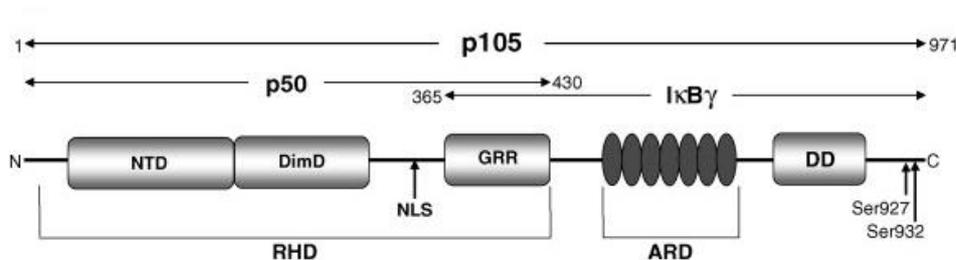


Figure 14 : Structure de NF- κ B1 (Pereira and Oakley 2008)

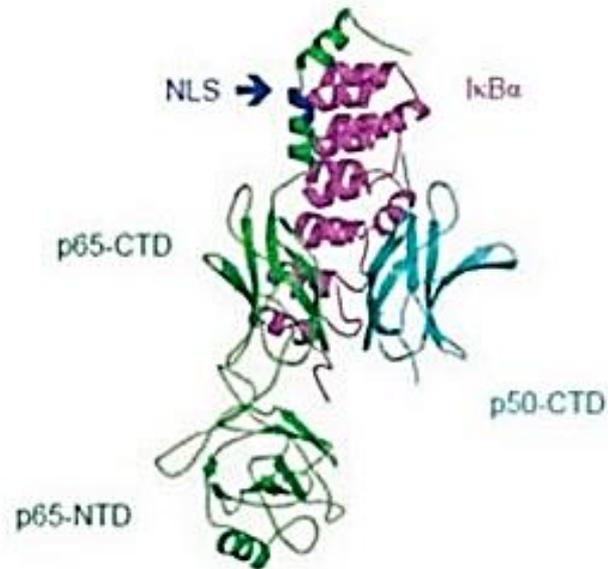


Figure 15 : Conformation tridimensionnelle de l'hétérodimère p65/NF-κB1 (C. Zheng, Yin, and Wu 2011)

Le NF-κB est régulé dans le cytoplasme par un complexe protéique IKK (*inhibitor κB kinase*) α / β et IKK γ (protéine NEMO : *NF-κB Essential MOdulator*). Ce complexe subit une séquestration cytosolique grâce à Iκβ. Une fois cette SU du complexe dégradée, le NF-κB est transloqué dans le noyau.

Il existe deux voies distinctes pour la translocation du NF- κ B : la voie canonique (voie classique) et la voie non canonique (voie alternative).

La voie classique (Figure 16) fait intervenir un récepteur membranaire qui va être activé par un stimulus inflammatoire comme le TNF- α (*tumor necrosis factor*), l'IL-1, le TCR (*T-cell receptor*) activé, une infection bactérienne ou le lipopolysaccharide (LPS). L'activation de ce récepteur membranaire recrute et active IKK $\alpha/\beta/\gamma$ entraînant la phosphorylation de I κ B α . Cette phosphorylation conduit à l'ubiquitination par β -TrCP (*β -transducin repeats-containing proteins*) et ensuite sa dégradation par le protéasome. Il n'est alors plus retenu dans le cytoplasme et se transloque dans le noyau cellulaire.

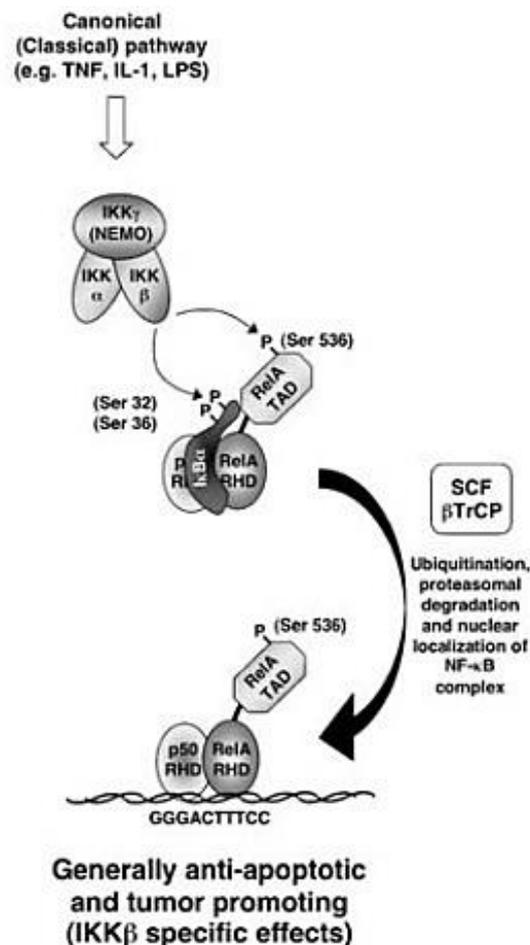


Figure 16 : Schématisation de la voie canonique (Perkins and Gilmore 2006)

La voie alternative (Figure 17) est beaucoup moins fréquente car il existe tout simplement moins de stimuli capables de l'activer. Parmi ces stimuli, il y a le recrutement du CD40, les récepteurs de la lymphotoxine β , le LPS et la protéine LMP1. Cette voie permet le recrutement de kinases spécifiques NIK (*NF- κ B inducing kinase*) et va induire une cascade de réactions touchant plus spécifiquement les NF- κ B composés des SU p100 et rel-B. La phosphorylation de p100 génère p52. De la même manière que la voie classique, cette phosphorylation conduit à l'ubiquitination par β -TrCP puis à la dégradation par le protéasome du complexe NF- κ B. Il est alors transloqué dans le noyau.

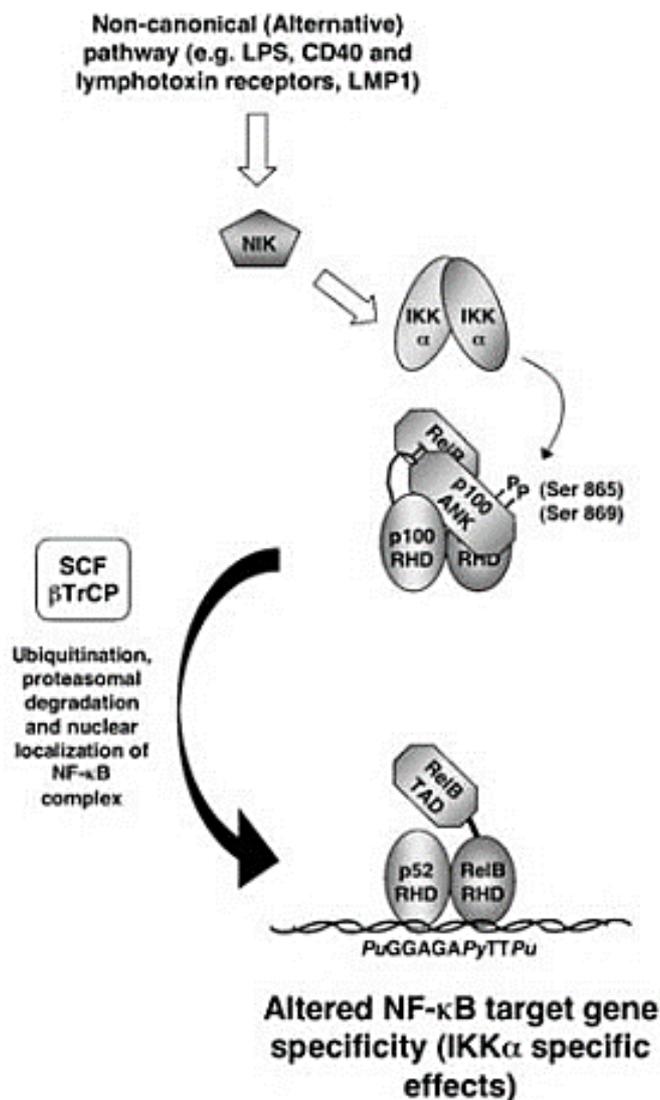


Figure 17 : Schématisation de la voie non canonique (Perkins and Gilmore 2006)

Il existe par ailleurs un certain nombre de voies d'activation atypiques (Figure 18) du NF- κ B. L'activation IKK dépendante peut être induite par un stress génotoxique et emprunte ensuite la même cascade de réaction que la voie canonique. Il existe également deux autres voies atypiques dépendantes du CK2 (caséine kinase 2) et de tyrosines kinases qui vont directement phosphoryler I κ B α entraînant sa dégradation et la translocation du NF- κ B.

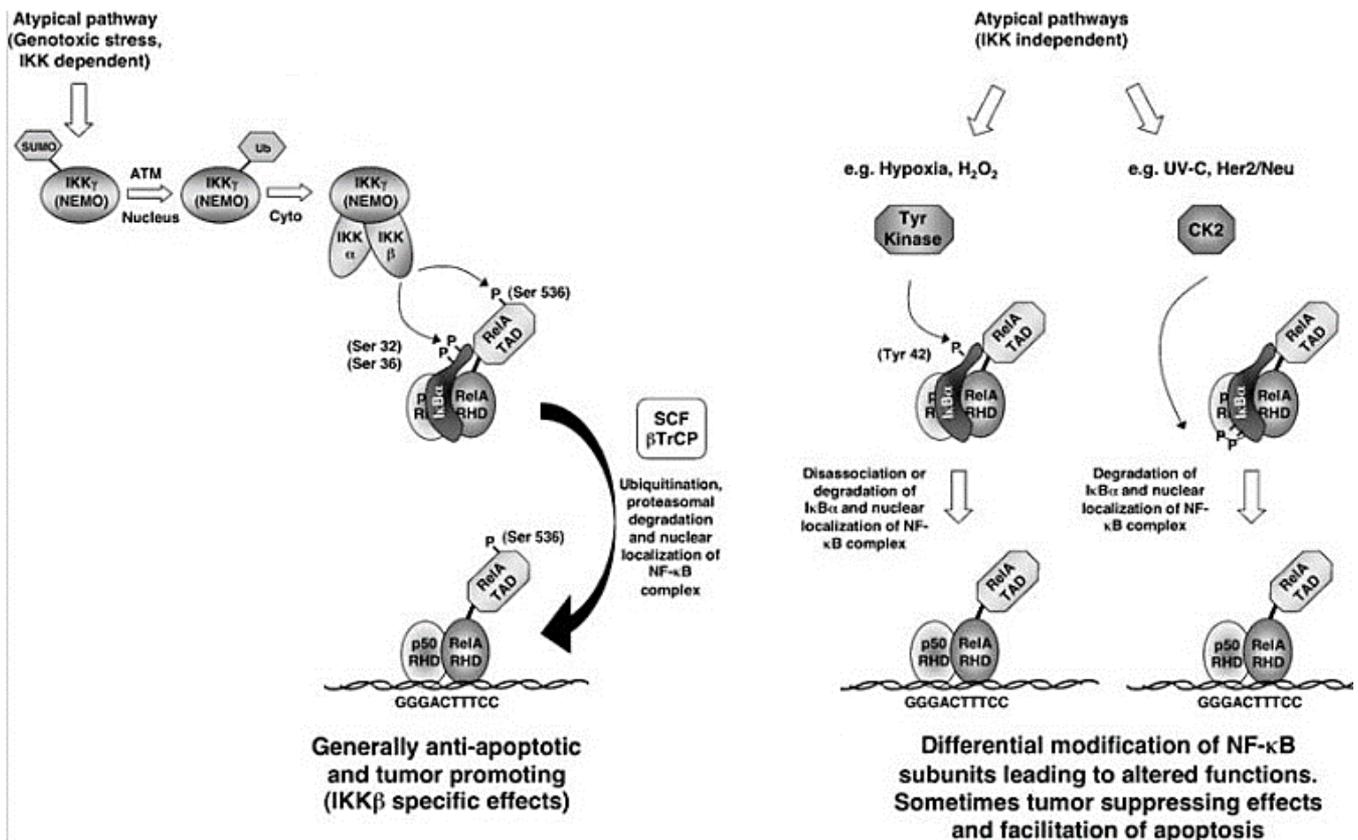


Figure 18 : Schématisation des voies atypiques(Perkins and Gilmore 2006)

Selon la voie de signalisation empruntée et les SU composants le NF- κ B, les fonctions de ce dernier vont être différentes. Les effets IKK- β spécifiques (principalement la voie classique) vont avoir un effet anti-apoptotique global et favoriser la tumorigénèse. Les effets IKK α spécifiques (principalement la voie alternative) vont altérer la spécificité des gènes cibles du NF- κ B. Enfin les autres voies atypiques entraînent des altérations des SU du NF- κ B et modifient ses propriétés, parfois même vers un effet suppresseur de tumeur et facilitant l'apoptose.

2.3.2 Voies d'activations JAK/STAT

Les protéines STAT se trouvent au niveau du cytoplasme et sont inactives. Elles sont activées par phosphorylation de résidus tyrosine par l'intermédiaire de kinases particulières : les JAK.

Les protéines STAT sont au nombre de sept. Elles sont retrouvées sous forme de monomères inactifs au niveau du cytoplasme. Leur dimérisation sous forme d'homo- ou d'hétérodimère témoigne de leur activation par les JAK et permet leur migration vers le noyau. Elles comportent des motifs conservés (Figure 19A). La séquence conservée la plus longue est SH2 qui comporte environ 750 AA, elle est suivie d'une tyrosine. C'est cette tyrosine qui sera phosphorylée par JAK rendant alors STAT active. Il existe un site de fixation à l'ADN d'une centaine d'AA permettant aux protéines STAT de se fixer à l'ADN lors de la migration nucléaire. Cette fixation est indispensable à leur activité transcriptionnelle. Le domaine d'activation de la transcription est constitué d'un quatuor d'AA : proline-méthionine-sérine-proline appelé motif PMSP.

On dénombre quatre types de JAK chez les mammifères : JAK1, JAK2 et Tyk2. Il existe également JAK3 uniquement retrouvée au niveau des tissus myéloïdes et lymphoïdes. Les protéines JAK (Figure 19B) comportent également des motifs conservés. A et E sont des domaines d'homologie entre les quatre protéines JAK. Les domaines kinases 1 et 2 sont similaires mais seul le domaine 1 possède une activité tyrosine kinase.

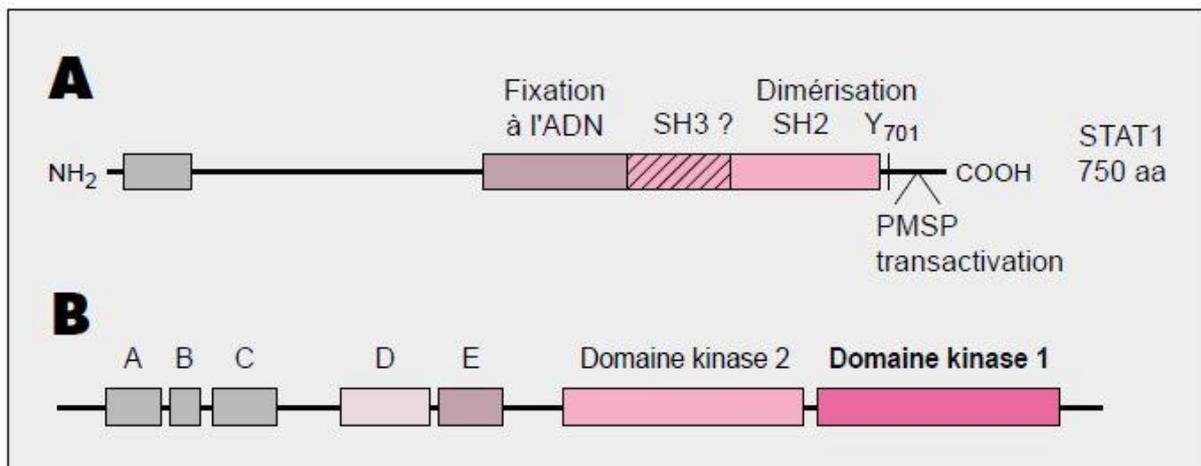


Figure 19 : Structure des protéines STAT(A) et JAK (B) (Vignais 1997)

Il existe une multitude de combinaisons dans l'activation des voies JAK/STAT. Les JAK sont activées *via* un récepteur à cytokines ou tyrosine kinases, ce dernier peut activer plusieurs JAK qui peuvent elles-mêmes activer plusieurs STAT. Le Tableau V indique pour un récepteur à cytokines donné l'ensemble des JAK/STAT qui pourront être activées dans cette voie de signalisation.

Tableau V : Récapitulatif des cytokines connues permettant l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT (Vignais 1997)

PROTÉINES JAK ET STAT ACTIVÉES PAR LES DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS		
Récepteurs de cytokines	JAK activées	STAT activées
EPO	JAK2	STAT5
G-CSF	JAK1, JAK2	STAT3
GH	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
PRL	JAK1, JAK2	STAT1, STAT5
LIF	JAK1, JAK2	STAT3
GM-CSF	JAK2	STAT1, STAT3
IL-2	JAK1, JAK3	STAT3, STAT5
IL-3	JAK2	STAT5, STAT6
IL-4	JAK1, JAK3	STAT6
IL-5	JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
IL-6	Tyk2, JAK1, JAK2	STAT1, STAT3
IL-7	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5
IL-9	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5
IL-10	Tyk2, JAK1	STAT1, STAT3
IL-12	Tyk2, JAK2	STAT4
IL-13	JAK1	STAT6
IL-15	JAK1, JAK2, JAK3	STAT3, STAT5
IFN α/β	Tyk2, JAK1	STAT1, STAT2, STAT3
IFN γ	JAK1, JAK2	STAT1
Récepteurs tyrosine-kinases		
EGF	JAK1	STAT1, STAT3, STAT5
PDGF	Tyk2, JAK1, JAK2, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5
CSF-1	Tyk2, JAK1	STAT1, STAT3

2.3.3 Voies PI3K/AKT/mTOR

[PI3K : phosphatidylinositide-3-phosphate kinase / mTOR : *mammalian target of rapamycin*]

La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle indispensable dans la régulation de l'apoptose, de la croissance cellulaire et du cycle cellulaire. Elle est fréquemment impliquée dans les processus cancéreux car toutes les protéines formant cette voie peuvent être mutées, déletées ou surexprimées en fonction des cas. Cette voie est activée *via* un récepteur membranaire possédant 3 domaines (extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire). Ce récepteur est de type tyrosine-kinase et la fixation du ligand entraîne le rapprochement de 2 récepteurs qui se dimérisent. Ces modifications conformationnelles entraînent également la phosphorylation du domaine intracellulaire. Cette partie devient alors le support de l'activité tyrosine kinase, récepteur de diverses protéines intracellulaires.

La PI3K fait partie de ces protéines intracellulaires. Elle peut se fixer sur le récepteur transmembranaire *via* la SU régulatrice p85. Cette protéine est un hétérodimère constitué de p85 et d'une autre SU catalytique p110. Une fois activée, la PI3K va phosphoryler PIP2 (phosphatidylinositol-4, 5-biphosphate) en PIP3 (phosphatidylinositol-4 ,5 ,6-triphosphate). PIP3 permet le recrutement d'AKT et d'autres kinases comme PDK1 (*phosphoinositide-dependant kinase 1*) (Figure 20)

AKT est un proto-oncogène qui possède de nombreuses cibles. mTOR en fait partie, c'est une enzyme de 289 kDa très conservée : à ce jour on ne lui connaît aucune mutation. Elle doit tout de même être associée dans un complexe multiprotéique avec mTORC1 ou mTORC2 pour être active. Elle joue un nombre de rôles varié : prolifération cellulaire et contrôle de la traduction des ARNm, inhibition de l'apoptose (*via* la caspase 9 notamment) et survie cellulaire par activation de NF- κ B (Samuels and Ericson 2006)

Cette voie assez complexe joue un rôle clé dans l'équilibre mort-survie cellulaire. Un déséquilibre entraîne une prolifération cellulaire incontrôlée et aboutit au développement de tumeurs. L'activité de PI3K peut être directement inhibée par PTEN (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*) dont l'expression est diminuée dans certaines tumeurs humaines montrant ainsi son rôle dans l'oncogenèse (Carracedo and Pandolfi 2008). Parmi les ligands de ce récepteur, on retrouve différentes interleukines (IL-1, 2, 3, 6), des facteurs de croissance (EGF, IGF...) mais également la protéine de latence LMP2 (Figure 20). Cette voie de signalisation n'est pas suffisante au développement d'une tumeur mais un facteur de risque supplémentaire apporté par la présence d'EBV.

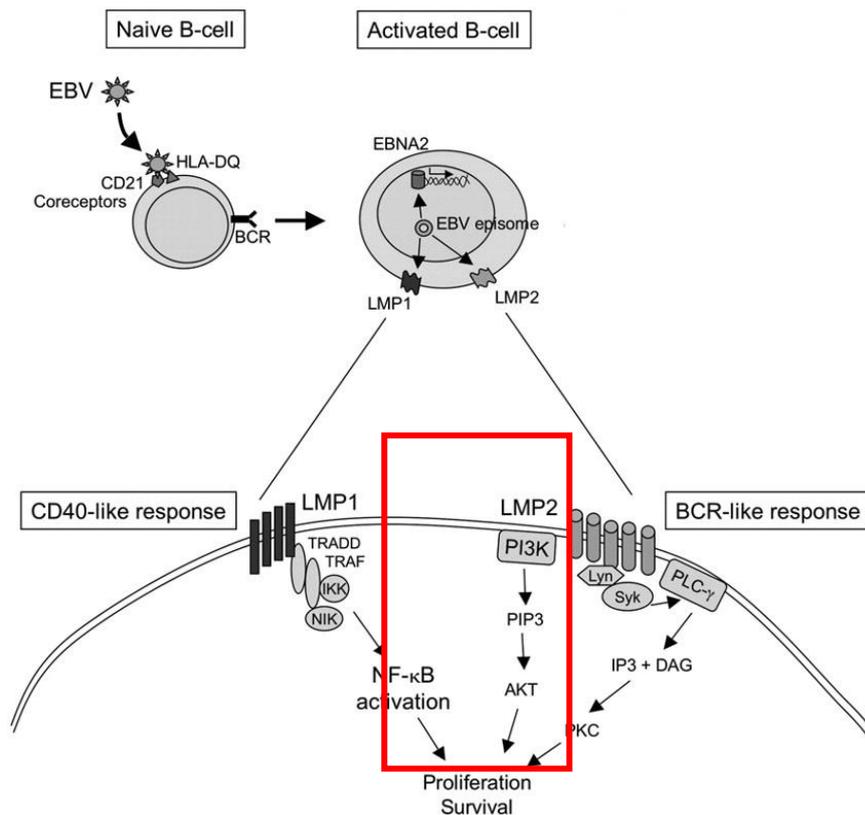


Figure 20 : Activation de PI3K/AKT via LMP2 (reproduction partielle Suarez et al. 2006)

3. Manifestations cliniques (hors cancérogène)

Les expressions cliniques, en dehors des cancers, sont peu nombreuses. Tout d'abord la primo-infection est souvent asymptomatique et ne donne que rarement une mononucléose infectieuse. Quant aux autres manifestations, ce sont des complications graves particulières. Elles touchent des populations dont le nombre est très réduit ou avec une localisation géographique particulière.

3.1 Mononucléose infectieuse

Les premiers cas ont été rapportés en 1920, définissant le terme de mononucléose infectieuse (Spunt and Evans FA 1920). Le virus n'étant découvert qu'en 1960, la mononucléose est une maladie identifiée bien avant d'en connaître l'agent causal.

Chez les enfants de moins de 5 ans, l'infection est la plupart du temps silencieuse. Cependant, dans de rares cas, la primo-infection peut survenir plus tard pendant l'adolescence ou encore chez le jeune adulte et se révéler symptomatique dans environ 50% des cas. La différence entre une infection silencieuse et une infection symptomatique s'explique par le fait que les jeunes enfants ont une grande réserve de LT naïfs et sont donc capables de juguler rapidement ce type d'infection. Les personnes plus âgées voient ce nombre de LT naïfs

diminué avec les stimulations successives de leur immunité au cours du temps, ils sont donc moins aptes à faire face à la maladie et développent des signes cliniques. La mononucléose infectieuse est une maladie des pays "riches". Dans les pays "pauvres" et notamment dans les pays en voie de développement, la primo-infection se fait à un âge précoce ou les manifestations cliniques sont inexistantes ou très restreintes (Luzuriaga and Sullivan 2010).

La symptomatologie est équivoque : après 4 à 6 semaines d'incubation, les signes cliniques retrouvés sont une fièvre, des adénopathies, une angine et une très forte asthénie. Il est également possible d'observer des myalgies, des céphalées et une éruption cutanée sur le tronc, les cuisses et les bras. Les signes cliniques disparaissent sans traitement en quelques semaines, seule l'asthénie persiste chez 28% des patients pendant 1 mois et jusqu'à 6 mois pour 13% (Rea et al. 2001).

Le diagnostic est clinique mais également biologique. La numération formule sanguine (NFS) est particulière avec une hyperlymphocytose. Le frottis sanguin révèle également des lymphocytes atypiques, hyperbasophiles et polymorphes. Cette anomalie révèle en réalité l'activation de l'immunité cellulaire *via* les LT CD8. Il est indispensable de compléter le diagnostic par une évaluation sérologique car d'autres primo-infection peuvent donner des syndromes pseudo-monucléosiques. C'est le cas notamment d'une primo-infection à cytomégalovirus (CMV), une infestation par le parasite *Toxoplasma gondii* ou encore le VIH. La sérologie permet de dire rapidement quel pathogène est impliqué (Troussard and Roussel 2005).

La prise en charge est symptomatique, il n'existe pas de prise en charge spécifique de la MNI. Les antiviraux comme l'aciclovir ou le ganciclovir sont actifs sur la réplication de l'EBV mais seulement sur la forme linéaire du génome et pas sur l'épisome. Ces traitements n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les MNI à ce jour. Les manifestations sont résolutive en quelques semaines une fois l'épisode de réplication lytique du virus terminé et certaines études ont montré qu'une corticothérapie peut améliorer la prise en charge de la fièvre et de l'angine mais ne présente pas de bénéfices significatifs sur les autres symptômes.

La MNI peut exceptionnellement se compliquer avec l'apparition d'une hépatomégalie, splénomégalie mais également de myocardites, d'anémies hémolytiques et de complications neurologiques. La rupture splénique est la complication la plus connue imposant une contre-indication sportive de 4 semaines car elle peut être mortelle. Le syndrome hémophagocytaire retrouvé notamment chez les jeunes japonais et les complications neurologiques sont également fréquemment fatals. Dans ces cas de figure, qui sont tout de même rares, l'administration de corticoïdes et d'aciclovir améliore grandement la prise en charge ("Laboratoire d'Hématologie Cellulaire Du CHU d'Angers" 2016 ; Luzuriaga and Sullivan 2010).

3.2 Syndrome de Purtilo

Le syndrome de Purtilo est aussi connu sous le nom de syndrome lymphoprolifératif lié à l'X ou maladie de Duncan (Purtilo, Cassel, and Yang 1974). C'est une maladie génétique héréditaire liée à l'X apparaissant dès l'enfance avec une prévalence < 1/1 000 000. Au début,

les manifestations cliniques sont celles d'une mononucléose typique avec le triptyque fièvre, adénopathie, splénomégalie qui évolue rapidement vers une hépatite fulminante avec aplasie médullaire entraînant 40% de décès. Parfois, on note un syndrome d'activation macrophagique, une hypo-gamma-globulinémie progressive ou des lymphomes.

La transmission est récessive et liée à l'X. Le gène touché est localisé sur le bras long du chromosome X en position 25 (Xq25) ; il code pour la protéine SH2D1A (*SH2 domain protein 1*) qui interagit avec SLAM (*signaling lymphocyte activation molecule*) (Sayos et al. 1998). Cette affection entraîne une immunodéficience de la lignée T et donne une réponse inadaptée de l'immunité cellulaire à une infection par l'EBV (Nichols et al. 2005). La réponse immunitaire étant insuffisante, le pronostic dépend de la vitesse d'apparition des différentes complications comme les lymphomes ou la lymphohistiocytose hémophagocytaire. Dans 75% des cas, le décès survient en 10 ans sans traitement. Il n'existe qu'un seul traitement curatif qui est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Williams et al. 1993). Le rituximab (anti-CD20) peut, quant à lui, être utilisé pour réduire la charge virale et donc préserver le faible nombre de LT capables de juguler l'infection (Chellapandian et al. 2013).

3.3 La mononucléose chronique active (CAEBV)

C'est une manifestation à bien différencier de l'asthénie persistante post-MNI. L'ensemble des symptômes invalidants de la MNI persistent plusieurs mois avec une charge virale importante (Rickinson 1986). Le patient est incapable de mettre fin à la réplication virale malgré une très forte réponse antigénique (en particulier anti-EA et anti-VCA). Le virus est plutôt retrouvé dans les LT et les cellules NK (*Natural killer*) qu'au niveau des LB. C'est une manifestation rare qui est présente chez des sujets immunocompétents ; elle évolue souvent vers un lymphome et dans sa forme sévère la mortalité est élevée (43%) (Kimura et al. 2001). Elle est principalement retrouvée dans certaines régions d'Asie ce qui soulève l'interrogation d'une prédisposition génétique. Le pronostic est mauvais avec un décès en quelques années.

Partie III - Manifestations cancéreuses associées à l'EBV

Dans cette partie nous allons aborder quatre pathologies cancéreuses liés à la présence d'EBV. Pourquoi ai-je choisi de détailler ces pathologies et non d'autres ?

Tout d'abord nous aborderons le lymphome de Burkitt. En effet, ce lymphome fut le premier cancer humain permettant de montrer le pouvoir oncogène d'un virus. Cette pathologie est relativement connue et il semble impossible d'écrire un tel document sans y consacrer une partie.

Nous verrons ensuite le lien qu'il existe entre lymphome de Hodgkin (LH) et EBV. Le lymphome de Hodgkin est retrouvé dans notre population européenne et il semble opportun de synthétiser les informations que nous avons sur ce lymphome.

Le carcinome naso-pharyngé sera décrit par la suite. Ce carcinome est assez mal connu mais son association avec l'EBV est démontrée. L'intérêt de cette partie est de parler d'une pathologie peu décrite et touchant des populations ciblées.

Enfin nous terminerons par le syndrome de lymphoprolifération post-transplantation. Cette partie est intéressante car son association avec l'EBV implique des investigations pré-greffe et un suivi post-greffe particulier.

Il existe un certain nombre d'autres pathologies cancéreuses pour lesquelles l'EBV est présenté comme agent causal. Ce document n'a pas vocation à être exhaustif mais il est bon de préciser que de nombreux travaux de recherche sont en cours sur le sujet et qu'établir un lien de cause à effet entre un virus de ce type et une maladie n'est pas simple.

Dans la plupart des cas nous pouvons au minimum dire que l'EBV est un facteur de risque parmi d'autres. Au mieux les études terminées ou en cours suggèrent des mécanismes précis mais laissent des zones d'ombres plus ou moins larges que la recherche permettra peut-être un jour d'éclaircir.

1. Le lymphome de Burkitt

Le LyB est historiquement le premier cancer viro-induit décrit et étudié et reste encore aujourd'hui un modèle important dans l'étude de la cancérisation virale. C'est un lymphome très agressif touchant les cellules B. L'EBV est considéré comme un facteur important du développement tumoral dans la mesure où son génome est retrouvé dans les cellules tumorales (Epstein, Achong, and Barr 1964).

1.1 Épidémiologie

Le lymphome de Burkitt est un lymphome malin non-hodgkinien (LMNH) qui est décrit dans le monde entier. Il représente 35 à 50 % des LMNH chez l'enfant et environ 2 % chez l'adulte. Il existe 2 pics d'incidence selon l'âge : un premier chez l'enfant/adolescent et un second après 40 ans. Dans tous les cas, on observe une plus forte proportion d'hommes atteints avec un sex ratio de l'ordre de 5 garçons atteints pour une fille (Sommelet, Clavel, and Lacour 2009, 53).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) différencie 3 types de LyB :

- Le LyB endémique ou Burkitt Africain : il est associé à l'EBV dans 98% des cas. C'est cette forme qui a été décrite par Denis Burkitt avec des atteintes maxillaires prédominantes. L'incidence est élevée, environ 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. Cette forme suit la même répartition géographique que les zones de paludisme endémiques avec des facteurs parfaitement définis : température supérieure à 16°C, pluviométrie supérieure à 55 cm/an, altitude inférieure à 1500 m. L'association entre le paludisme et une infection par l'EBV très tôt dans la vie participe à cette particularité géographique. La zone géographique concernée porte le nom de « *lymphoma belt* » (Figure 21).

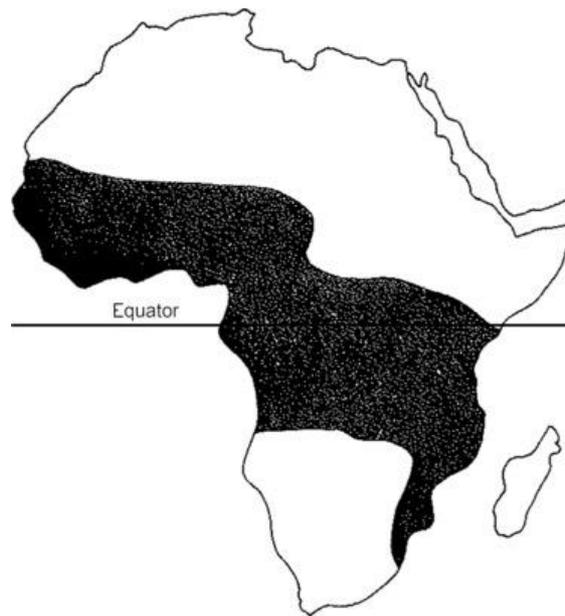


Figure 21 : Répartition géographique du Burkitt Africain : "the lymphoma belt"(Magrath 2012)

- Le LyB sporadique : il n'est en relation avec l'EBV que dans environ 20% des cas. C'est celui que l'on retrouve en Europe et en Amérique du Nord. Il touche essentiellement les jeunes enfants et les adolescents. Les atteintes sont plutôt abdominales. Il est assez rare d'établir un lien avec l'EBV et il n'y a pas de spécificité géographique ou climatique comme pour le LyB endémique.
- Enfin il existe une forme liée à une co-infection VIH-EBV notamment dans le cas d'infection VIH mal contrôlée par le traitement antiviral. Dans ce type de manifestations on retrouve jusqu'à 30% de tumeurs EBV positive (Powles, Matthews, and Bower 2000).

1.2 Physiopathologie

Le mécanisme pathologique du lymphome de Burkitt implique une translocation chromosomique juxtaposant un oncogène et des séquences régulatrices de gènes codant les immunoglobulines. Trois translocations sont retrouvées dans les lymphomes de Burkitt, classées ici par importance décroissante :

- Translocation entre les chromosomes 8 et 14 : juxtaposition de l'oncogène *c-myc* (porté par le bras long du chromosome 8 en position 24) et le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines (bras long du chromosome 14 en position 32). Par convention on écrit cette translocation $t(8;14)(q24;q32)$ (Kaiser-McCaw et al. 1977).
- Translocation $t(2;8)(p12;q24)$: juxtaposition entre *c-myc* et les séquences régulatrices des gènes codant les chaînes légères κ des immunoglobulines.
- Translocation $t(8;22)(q24;q11)$: juxtaposition entre *c-myc* et les séquences régulatrices des gènes codant les chaînes légères ζ des immunoglobulines (Bertrand et al. 1981).

c-myc est un facteur de transcription appartenant à la famille MYC. Elle regroupe également *n-myc* et *l-myc*. Ces 3 facteurs jouent un rôle primordial dans la régulation de la croissance cellulaire, le contrôle de l'apoptose et la différenciation cellulaire. Ces translocations particulières entraînent une hyper-expression de *c-myc* donnant lieu à une prolifération cellulaire anormalement élevée. Cependant les translocations affectant l'oncogène *c-myc* ne sont pas l'apanage du LyB mais existent également dans d'autres lymphomes à cellules B.

Même si le mécanisme d'association entre une infection EBV et le développement d'un lymphome de Burkitt est encore mal défini, certaines particularités sont à noter. L'infection par EBV entraîne une prolifération cellulaire B anormale avec des divisions cellulaires successives. Au cours de ces divisions, il semble que des erreurs et notamment des translocations se produisent. Il est important de noter que le processus de cancérisation voit intervenir l'EBV à 2 niveaux. D'une part, la survie à l'état latent du virus au niveau des cellules B entraîne leur immortalisation. Cette absence d'apoptose entraîne l'apparition d'erreurs de division comme ces translocations. D'autre part, une fois ces erreurs apparues, la présence du virus empêche l'apoptose des cellules anormales. Ainsi les cellules cancéreuses peuvent proliférer et amplifier la lymphoprolifération.

Cependant, il est important de noter que ce phénomène de mutation génétique n'est pas suffisant pour provoquer un lymphome. En effet, l'infection EBV est normalement bien contrôlée par l'immunité cellulaire. Il semble que des co-facteurs soient indispensables pour que la présence de ces translocations aboutisse finalement au lymphome de Burkitt. Ici, entre

en jeu des éléments tels que le paludisme, l'infection VIH ou encore l'exposition professionnelle à des pesticides agricoles (Agopian et al. 2009).

Les zones d'endémie de paludisme coïncident avec la répartition géographique du Burkitt Africain. Le paludisme, également appelé Malaria, est une maladie parasitaire due au genre *Plasmodium* impliquant un insecte piqueur/vecteur : l'anophèle. Une telle infection mobilise l'immunité humorale et cellulaire. La lignée T est alors sollicitée et un déséquilibre de l'infection EBV est possible avec une prolifération cellulaire B portant des anomalies génétiques. Le processus aboutit au lymphome de Burkitt. Il en va de même avec la co-infection VIH/EBV ; le VIH infectant les LT CD4, la lignée T est perturbée et finit par perdre le contrôle de l'infection EBV.

1.3 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques vont être différentes entre les 3 types de lymphome décrits précédemment.

Le lymphome de Burkitt endémique est associé à des manifestations maxillo-faciales dans 3/4 des cas. L'atteinte du maxillaire supérieur entraîne un gonflement de la joue avec refoulement de l'œil vers le haut pouvant aller jusqu'à l'exophtalmie et abaissement de la mâchoire inférieure. On note fréquemment l'apparition d'une tumeur gingivale, d'un déchaussement dentaire accompagné d'une ostéolyse mandibulaire étendue. Ces atteintes entraînent un gros handicap physique pour de jeunes enfants (Lelo et al. 1992) (Figure 22).



Figure 22 : Atteintes maxillo-faciales dans le lymphome de Burkitt endémique (Lola Ya Bonobo 2008)

Dans le lymphome de Burkitt sporadique, les atteintes abdominales représentent 60 à 80% des cas (Mbulaiteye et al. 2009). Elles sont souvent liées à une extension rapide hépatique et splénique du lymphome. Il est possible que les masses tumorales doublent de volume en moins de 48h. Il y a alors un risque de syndrome de lyse ainsi qu'une atteinte médullaire et neurologique. Ces manifestations d'apparition rapide, impliquent une prise en charge urgente en milieu adapté (Girard, Katlama, and Pialoux 2007).

Enfin, le lymphome de Burkitt associée à la co-infection VIH/EBV est une des nombreuses complications lymphomateuses retrouvées chez le patient séropositif pour le

VIH. La définition clinique de ce type de lymphome est particulièrement difficile car elle ne se distingue pas des autres LMNH avec des masses tumorales plus ou moins diffuses pouvant évoluer rapidement. Cependant, il est souvent rapporté des atteintes médullaires et neuroméningées mais également multi-viscérales (Degeorges et al. 2008).

1.4 Diagnostic

Le diagnostic de LyB repose sur des arguments épidémiologiques et cliniques que nous venons de décrire. Nous pouvons simplement rappeler 3 points importants :

- Les LyB sont les plus fréquents des LMNH (50 à 60% des cas) et touchent principalement des enfants même si les proportions diffèrent entre les différents types.
- Les LyB donnent des masses tumorales localisées notamment au niveau des mandibules ou de l'abdomen.
- Le LyB est principalement retrouvé en Afrique Subsaharienne et suit la même répartition géographique que l'infection paludique.

Le diagnostic est confirmé par une cytologie, de l'immuno-histochimie et un caryotype. Les analyses sont généralement réalisées sur une biopsie de tissu tumoral, mais il est possible de les réaliser sur un épanchement ou un frottis médullaire.

La cytologie en microscopie électronique montre des cellules lymphoïdes monomorphes de taille moyenne. Le noyau contient de la chromatine réticulée et le cytoplasme est basophile. Les taux de division et d'apoptose sont très importants. L'aspect histologique est caractéristique en "ciel étoilé" (Figure 23). Il est donné par des macrophages dispersés dans le tissu et phagocytant les débris cellulaires des cellules lymphomateuses (Fujita et al. 2004).

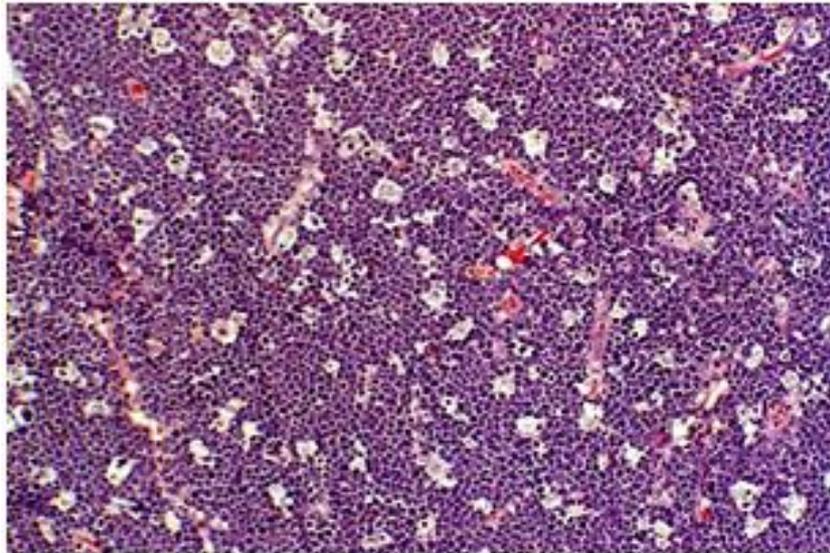


Figure 23 : Aspect en ciel étoilé dans le lymphome de Burkitt en microscopie optique (“ANABIBLE - Lymphome de Burkitt” 2016)

L'immuno-histochimie permet de montrer que les cellules composant la masse tumorale ont des caractères spécifiques des LB : présence des CD20, CD79a, CD10, Bcl-6. En revanche, elles sont majoritairement dépourvues de Bcl-2.

La réalisation d'un caryotype met en lumière les translocations spécifiques et permet de montrer le réarrangement de *c-myc* (Figure 24)

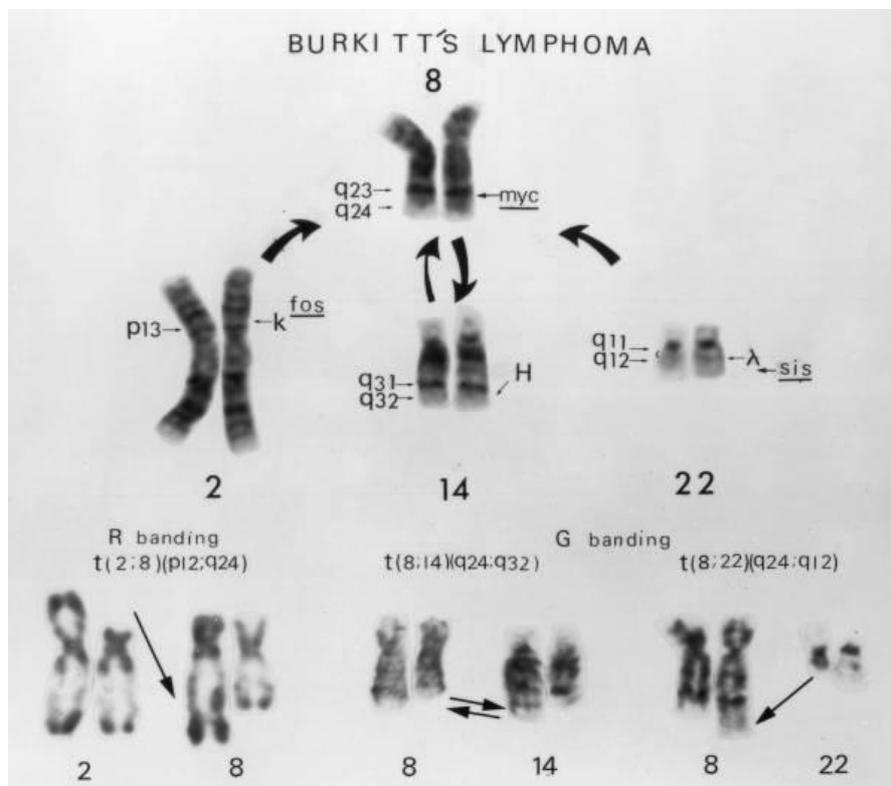


Figure 24 : Caryotype partiel des chromosomes 8, 14, et 22. Les oncogènes *cis*, *fos* et *myc* ont été représentés ainsi que H, h, et x indiquant la localisation des gènes pour les immunoglobulines lourdes et légères (“Caryotype: Le Lymphome de Burkitt” 2015)

Le génome de l'EBV sous forme d'épisome est retrouvé dans les cellules tumorales par hybridation *in situ* en fluorescence.

Le diagnostic clinique permet de donner un pronostic sur l'évolution du lymphome. Il repose sur la classification de St Jude / Murphy pour les lymphomes non-Hodgkinien de l'enfant (Tableau VI)

Tableau VI : Classification St Jude Hospital/ Murphy des lymphomes non-hodgkinien de l'enfant (Murphy 1980)

■ Stade I	Atteinte d'un groupe ganglionnaire unique ou tumeur unique extraganglionnaire, à l'exclusion du médiastin et de l'abdomen.
■ Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme. Une ou deux tumeurs extraganglionnaires avec ou sans envahissement ganglionnaire régional, d'un seul côté du diaphragme. Tumeur digestive primitive localisée (complètement résécable par une chirurgie limitée), sans atteinte ou avec atteinte du premier relais ganglionnaire mésentérique seulement et complètement réséquée.
■ Stade III	Deux tumeurs extralymphatiques ou plus de part et d'autre du diaphragme. Toutes les tumeurs primitives intrathoraciques. Toutes les tumeurs étendues primitives intra-abdominales.
■ Stade IV	Toutes les tumeurs extraganglionnaires et/ou ganglionnaires s'accompagnant d'un envahissement de la moelle osseuse et/ou du système nerveux central.

Le bilan d'extension comporte un myélogramme afin d'évaluer l'atteinte de la moelle osseuse, une ponction lombaire afin de vérifier la présence de blastes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et une tomo-densitométrie (TDM) thoracoabdominopelvienne afin de vérifier la présence et la taille d'éventuelles masses tumorales. Une image par résonance magnétique (IRM) cérébrale et médullaire peut être nécessaire s'il y a une atteinte neuro-méningée. Cette dernière est notamment mise en évidence par la présence de blastes dans le LCR ou par l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens.

Il est nécessaire de nuancer cette liste de méthodes de diagnostic. En effet, le LyB endémique est principalement retrouvé dans des zones du globe où l'accès aux soins est réduit et où les moyens diagnostics ne sont pas ceux cités précédemment. Si un enfant d'un pays développé est pris en charge comme décrit plus haut, un enfant vivant dans la "*lymphoma belt*" ne bénéficie pas d'un diagnostic aussi poussé, faute de moyens (techniques et financiers). Les arguments épidémiologiques, cliniques et une cytologie poseront le diagnostic. Si éventuellement une radiographie thoracoabdominale est possible, elle permettra de classer le lymphome selon la classification de Murphy, de poser un pronostic et d'adapter au mieux le traitement.

1.5 Traitement

En tout premier lieu, si c'est possible, le patient doit intégrer un essai clinique. En effet les essais cliniques permettent d'améliorer la prise en charge dans ce type de pathologie plutôt rare.

Les traitements des LyB, dans le plupart des cas, s'appuient sur l'étude FAB-LMB : étude coopérative entre la société Française d'oncologie pédiatrique, le *Children's Cancer Group* et l'*UK Children's Cancer Study Group* (Patte et al. 1991 ; Patte et al. 2001).

Encore une fois, il est important de noter les différences de traitements possibles entre les pays développés et ceux qui le sont moins. Les traitements sont basés sur des chimiothérapies agressives qui ont pour but de faire diminuer la masse tumorale. Le risque de syndrome de lyse est très important notamment en début de traitement. En raison des effets toxiques de la chimiothérapie, le suivi du traitement implique des méthodes sophistiquées et une capacité de prise en charge des effets indésirables rapide et efficace.

Il faut distinguer 3 groupes de patients pour lesquels la prise en charge thérapeutique sera différente. Dans le groupe 1 il n'y a pas d'atteinte médullaire ou neuroméningée. Pour le groupe 2, nous retrouvons une atteinte médullaire sans atteinte neuroméningée. Enfin le groupe 3 présente une atteinte neuro-méningée et plus ou moins médullaire.

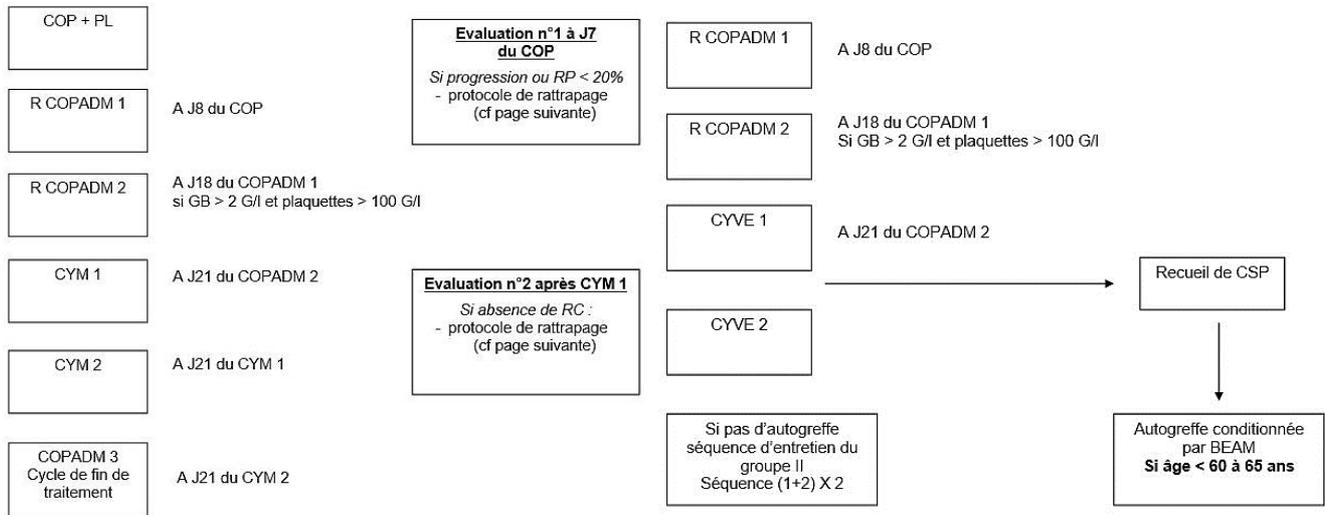
Dans ces 3 groupes il n'y aura en réalité que 4 protocoles de chimiothérapie différents :

- **COP** : cyclophosphamide/vincristine/prednisolone.
- **COPADM** : cyclophosphamide / vincristine / prednisolone / acide folinique / adriamycine / methotrexate.
- **CYM** : cytarabine / acide folinique / methotrexate.
- **CYVE** : cytarabine / VP16 (cisplatine + etoposide).

Ces chimiothérapies sont mises en place en fonction du groupe, de la tolérance au traitement et de la réponse favorable ou non. L'utilisation détaillée de ces protocoles et notamment l'ordre dans lequel ils sont utilisées ainsi que le nombre de répétitions se situent pages suivantes (Figure 25 et Figure 26). La chimiothérapie peut parfois être couplée à de la radiothérapie (Burcheri et al. 2013).

GRUPE I : ABSENCE D'ATTEINTE MEDULLAIRE OU NEUROMENINGEE

PROTOCOLE DE RATTRAPAGE EN CAS DE MAUVAISE REPONSE A J7 DU COP



PROTOCOLE DE RATTRAPAGE EN CAS D'ABSENCE DE RC APRES LE CYM1

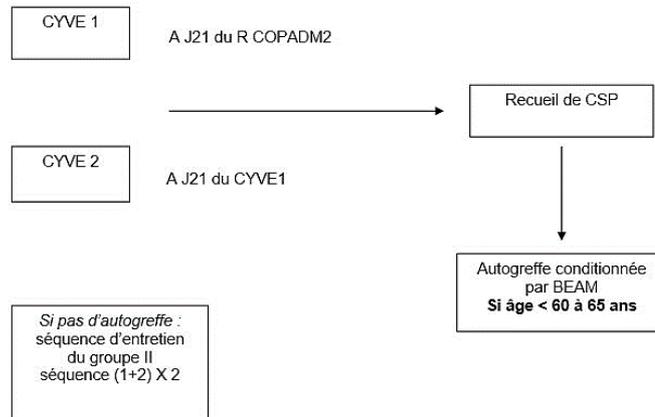


Figure 25 : Protocole de traitement groupe I

GROUPE II : ATTEINTE MEDULLAIRE SANS ATTEINTE NEUROMENINGEE

GROUPE III : ATTEINTE NEUROMENINGEE

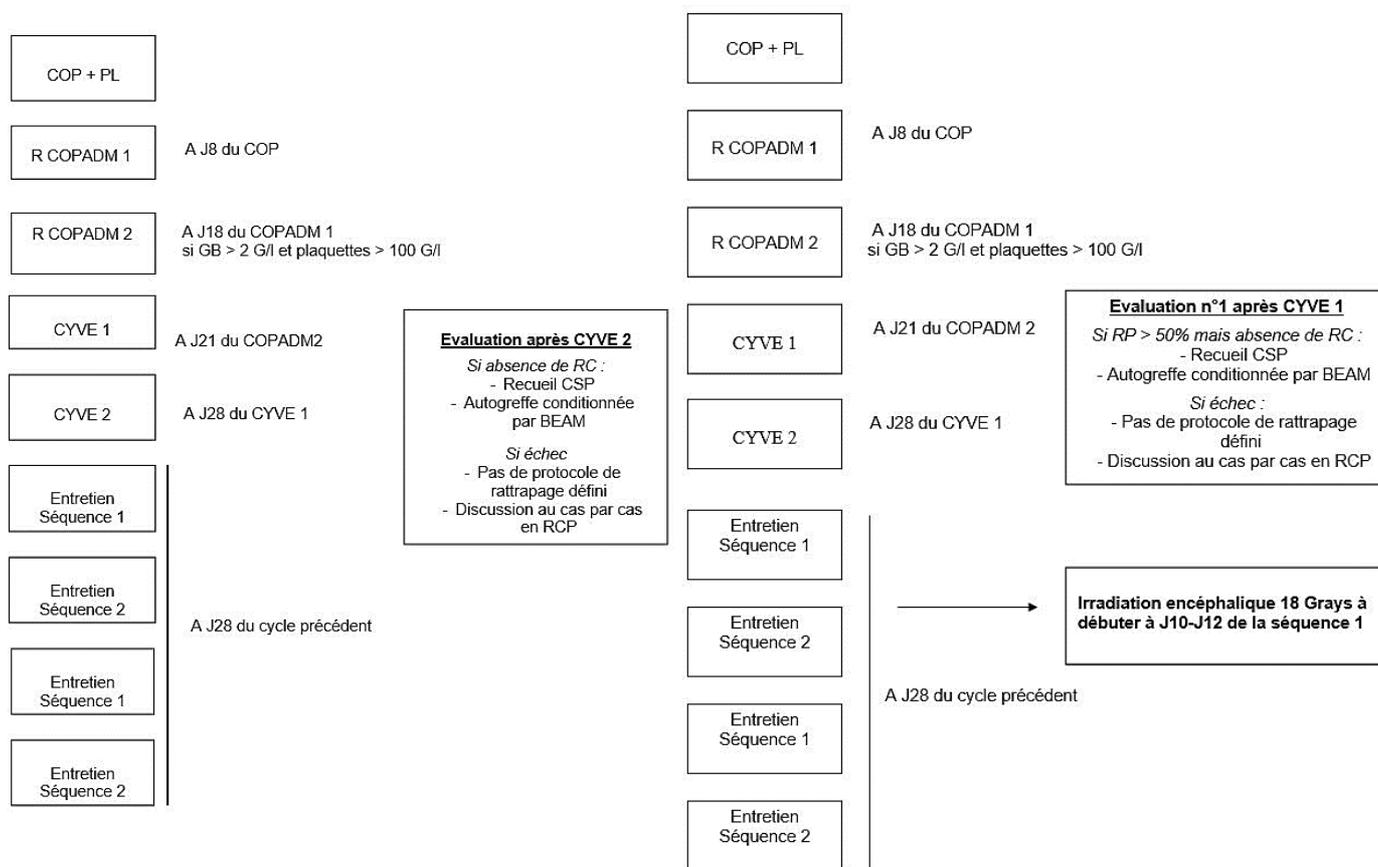


Figure 26 : Protocole de traitement groupe II et III

Les protocoles sont assez complexes et le but n'est pas de les détailler un à un. Cependant dans un souci de compréhension nous allons détailler le premier d'entre eux concernant les patients appartenants au groupe I.

Le traitement débute par une chimiothérapie COP et une injection intrarachidienne (IR) de methotrexate afin de prévenir une rechute médullaire ou neuroméningée. Une forte dose de corticoïde est également associée. 7 jours plus tard une première évaluation a lieu. Si la tumeur a progressé ou que la réponse partielle ne dépasse pas 20% alors le patient bascule sur un protocole de rattrapage particulier. Sinon la chimiothérapie reprend avec un protocole COPADM au 8^{ème} jour. De la même manière cette chimiothérapie s'accompagne de methotrexate et de corticoïde au 2^{ème} jour et 6^{ème} jour. Une particularité existe pour les personnes de plus de 60 ans. L'injection de methotrexate ne se fait pas IR mais à haute dose en perfusion avec un protocole d'hyperhydratation et une supplémentation en acide folique. La deuxième dose de COPADM se fait 18 jours après la première sous conditions que la NFS montre que les LB sont supérieurs à 2G/l et que les plaquettes sont supérieures à 100 G/l. Le lenogastrim sera systématiquement utilisé après les chimiothérapies cytopéniantes à partir du 7^{ème} jour jusqu'à sortir de l'aplasie. La première cure de CYM a lieu 21 jours après le COPADM 2. Il y encore une fois des injections de méthotrexate IR ou haute dose pour les

patients de plus de 60 ans et des corticoïdes. C'est à ce moment qu'il y a une seconde évaluation de la réponse. S'il elle n'est pas complète alors le patient passe sur un protocole de rattrapage. Sinon il subit encore 2 cycles de chimiothérapies, CYM 2 21 jours après CYM 1 et COPADM 3 encore 21 jours plus tard.

Dans les autres groupes, le début du protocole est quasi identique mais il y a des cycles d'entretien en fin de traitement qui sont associé à de la radiothérapie dans le groupe III.

La réponse au traitement est évaluée *via* l'observation des lésions mesurables (diminution de la taille des tumeurs) mais également grâce à des lésions non mesurables comme la disparition de cellules lymphomateuses du LCR ou la présence de moins de 20% de cellules de Burkitt au myélogramme.

Une réponse complète est définie par la disparition de tous les signes cliniques, radiologiques et biologiques du lymphome. Cependant elle peut être partielle : persistance de masses tumorales mais diminution de leur taille de plus de 50%. Il est possible de parler d'échec thérapeutique s'il y a persistance d'une atteinte neuro-méningée ou médullaire avec diminution de la taille des tumeurs inférieure à 50%.

Enfin le traitement peut entraîner deux complications majeures qu'il est indispensable de prendre en charge : l'aplasie médullaire (taux de polynucléaire inférieurs à $0,5 \cdot 10^9/L$) et le syndrome de lyse. L'aplasie médullaire sera prise en charge par des facteurs de croissance type lenograstrim. Le syndrome de lyse tumorale implique l'utilisation de rasburicase (hypo-uricémiant) ainsi qu'une hyperhydratation avec alcalinisation des urines.

2. Lymphome de Hodgkin

Le LH, également appelé maladie de Hodgkin, est un lymphome malin touchant le système lymphatique avec parfois une extension extra-ganglionnaire.

Il a été décrit pour la première fois par Thomas Hodgkin (Hodgkin 1832) dans un article traitant de l'autopsie d'un jeune garçon décédé de ce qui semblait être une maladie du sang familière aux anatomistes de l'époque.

2.1 Épidémiologie

Le LH est une maladie rare, l'incidence du lymphome est d'environ 3 pour 100 000 habitants/an en France avec, encore une fois, une prédominance d'hommes atteints. Le sex ratio est de 0,92. Ce lymphome représente environ 10 à 15 % des lymphomes et 1% des cancers. Il y a deux pics selon l'âge dans l'apparition de la maladie, un pic entre 20 et 30 ans et pic au delà de 60 ans. Il est possible de voir des LH chez l'enfant et l'adolescent (lymphome le plus fréquent) mais il reste exceptionnel avant 5 ans.

L'EBV est présent dans les cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg (RS) plus fréquemment dans le pays en voie de développement (environ 90% des LH sont EBV positif) que dans les pays développés (plus de 50% des LH sont EBV positifs) (Glaser et al. 1997)

Le LH se distinguent en fonction de l'aspect des cellules anormales observées au microscope. La classification actuelle est celle de l'OMS mise en place en 2001 et revue en 2008 (Campo et al. 2011).

LH classiques (95% des cas)

- Sclérosant nodulaire : les ganglions sont envahis de cellules RS et de LB normaux. Le ganglion contient également des tissus cicatriciels donnant son nom à ce sous-type. Ce sous-type est le plus fréquent (80%) des LH. C'est le seul type de LH qui touche plus souvent les femmes que les hommes et en majorité des personnes jeunes.
- Cellularité mixte : les cellules RS sont également mélangées avec des LB normaux mais cette fois le tissu cicatriciel n'est pas visible. Sa fréquence est d'environ 15 à 20% et touche principalement des personnes plus âgées. C'est également le sous type le plus fréquemment associé à la présence de l'EBV.
- Nodulaire à prédominance lymphocytaire : ce sous-type présente un tissu tumoral contenant très peu de cellules de RS mais de nombreux LB normaux. Cette forme est rare (environ 5% des cas) et est souvent diagnostiquée précocement chez des personnes jeunes voire même des enfants.
- Déplétion lymphocytaire : dans ce sous-type on retrouve un grand nombre de cellules de RS mais très peu de LB normaux. La fréquence n'est que de 5% et le diagnostic est généralement tardif alors que la maladie est déjà étendue.

LH riches en lymphocytes également connu sous le nom de paraganulome de Poppema et Lennert (5% des cas). Ce type de LH est particulier car la plupart des cellules retrouvées dans les ganglions lymphatiques sont des cellules normales non cancéreuses. Il n'y a pas de cellules de RS. Cependant, on note parfois la présence de cellules anormales nommées "cellules pop-corn".

2.2 Physiopathologie

Il n'y a pas qu'une seule cause bien définie dans le LH. L'origine précise de la maladie fait encore aujourd'hui l'objet d'un grand nombre de discussions et d'études. Cependant nous pouvons dire que l'EBV est considéré comme une des causes probables. En effet son génome est retrouvé dans 30 à 50% des cas à l'état clonal dans les cellules tumorales. Il est également question d'anomalies chromosomiques, d'aneuploïdie et de translocations.

2.2.1 Cellules retrouvées et origines

Dans les LH, le tissu tumoral est constitué d'un infiltrat hétérogène de cellules typiques mono- ou multi-nucléées géantes. L'environnement est un mélange inflammatoire de stroma, de lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles et de monocytes.

Nous pouvons noter la présence d'un certain nombre de cellules différentes :

- Cellules de RS multinucléées (Figure 27)
- Cellules de Hodgkin mononucléées

Seulement 0,1 à 1%

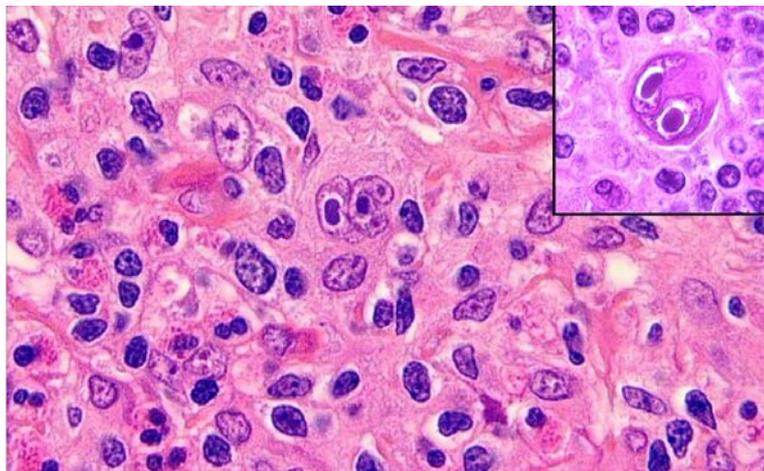


Figure 27 : Observation en microscopie optique de cellules RS (agrandissement en encadré) - coloration Hémalum-Eosine-Safranine (HES).

Les cellules de RS sont grandes, basophiles avec un noyau volumineux qui peut être bi ou polylobé. Les cellules de Hodgkin sont également grandes mais ont un noyau unique non segmenté (Sternberg 1898).

- Cellules lacunaires (Figure 28). Elle possède un cytoplasme abondant, retracté ou détruit en périphérie. Le noyau ressemble à celui de cellules RS mais les nucléoles sont souvent plus petits et plus nombreux. (“Oncopathologie” 2016)

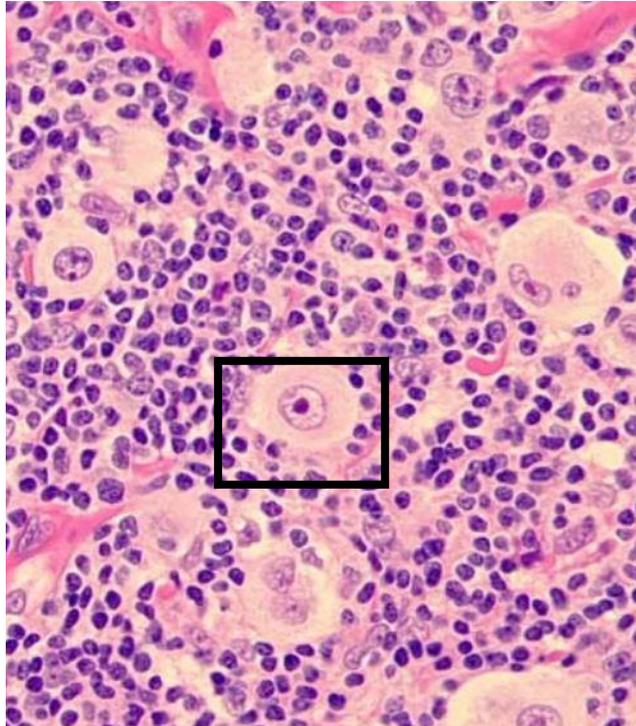


Figure 28 : Observation en microscopie optique de cellules lacunaires (en encadré) - coloration HES

- Cellules atypiques : cellules géantes multi-nucléées, cellules de taille moyenne à grande, leur morphologie est variée, elles sont inclassables (Figure 29).

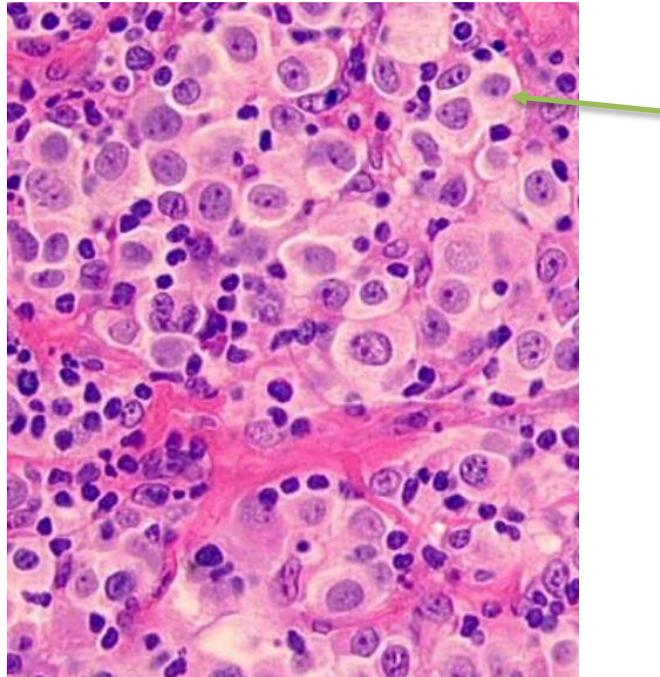


Figure 29 : Observation en microscopie optique de cellules atypiques (indiquée par la flèche verte) - coloration HES

- Cellules momifiées (Figure 30). Elles ont un cytoplasme retracté, très éosinophile et un noyau à la chromatine très condensée (Brice and Sénécal 2013).

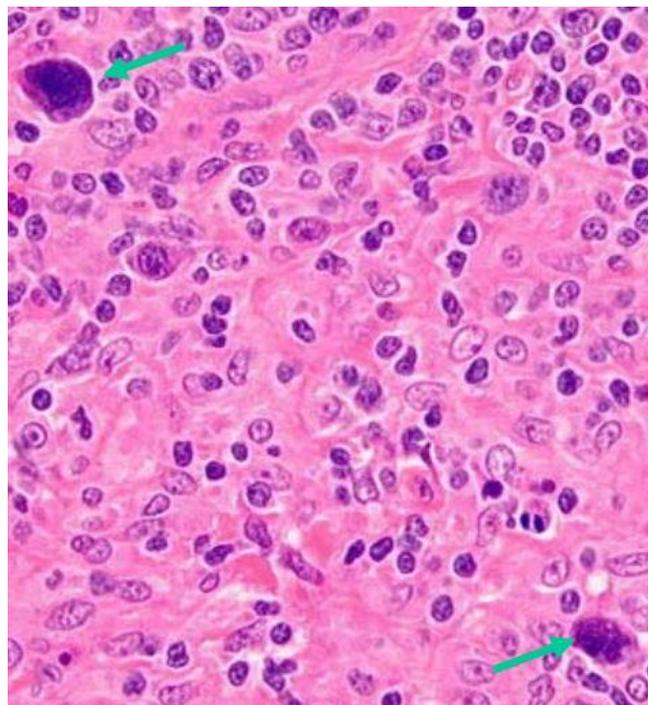


Figure 30 : Observation en microscopie optique de cellules momifiées (indiquées par des flèches vertes) - coloration HES

- Cellules "pop-corn" (Figure 31). Elles sont grandes avec un noyau volumineux, polylobé avec plusieurs petits nucléoles.

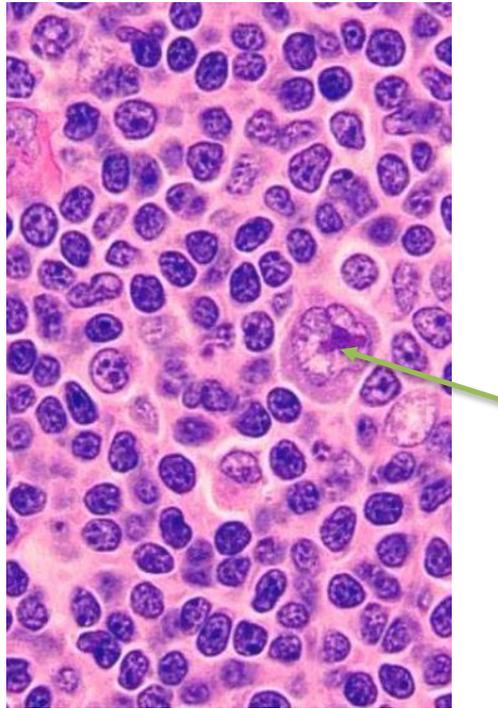


Figure 31 : Observation en microscopie optique de cellules pop-corn (indiqué par une flèche verte)

Les cellules de RS retrouvées dans le LH possèdent un phénotype inhabituel avec une co-expression de marqueurs cellulaires de lignées différentes. Il n'existe pas de phénotype standard mais on peut dégager un phénotype global fréquent :

- Généralement elles possèdent des antigènes des lignées lymphoïdes activées : CD30, CD20, CD71 et HLA-DR.
- Il y a absence de marqueurs des lignées myéloïdes, excepté le CD15.

Plus rarement on retrouve des marqueurs cellulaires de lignées diverses :

- Cellules T: CD3, NOT CH1, GATA3.
- Cellules cytotoxiques : granzyme B, perforine.
- Cellules dendritiques : fascine, CCL 17.
- Cellules NK : ID2.

L'immunophénotypage ne permet pas d'identifier l'origine des cellules tumorales car on retrouve une variété de phénotypes différents. De plus, ces cellules représentent une très petite partie du tissu tumoral, ce qui rend leur isolement très complexe.

Les techniques de biologie moléculaire semblent plus adaptées à apporter une réponse à l'origine des cellules RS. La démonstration a été faite que les cellules tumorales portent des réarrangements entre des gènes codants les immunoglobulines lourdes et légères des LB. Par ailleurs, il existe des mutations hyper somatiques modifiant l'affinité du BCR. Ceci permet

d'affirmer que le point de départ du lymphome se trouve au niveau du centre germinale d'un ganglion et que la lignée cellulaire originelle est la lignée B. La cellule de RS est donc un LB mature qui a subi des mutations lui faisant perdre son phénotype B et qui a échappé au processus de l'apoptose (Küppers 2009).

La perte du phénotype B est due à l'absence d'Ig de surface. Le phénomène trouve 2 explications ; dans 25% des cas les mutations hyper somatiques font apparaître un codon stop et empêche la transcription puis la traduction du gène (*crippling mutations*). Dans le reste des cas, les mutations toucheraient des régions non codantes mais régulatrices de la transcription. Il y aurait alors peu d'ARNm alors que les gènes n'ont pas subi de mutations (Marafioti et al. 2000)

2.2.2 Mutations somatiques

Les cellules de RS montrent très fréquemment des anomalies chromosomiques indiquant l'instabilité chromosomique de la tumeur. De nombreuses translocations impliquant des *loci* d'immunoglobulines sont mises en évidence. Les oncogènes Bcl-1, Bcl-2, Bcl-3, Bcl-6, Rel, Myc sont mis en cause, mais il semble qu'il en existe d'autres encore inconnus.

Ces mutations concernent l'ensemble de la voie de signalisation du NF- κ B mais il semble qu'en premier lieu une activation constitutive de cette voie soit indispensable à la survie et à la prolifération cellulaire dans les LH (Bargou et al. 1997).

Nous pouvons également constater qu'un gain de matériel chromosomique avec amplification de REL est retrouvé dans 30% des cas (Martín-Subero et al. 2002 ; Otto et al. 2012). Dans 10 à 20% des cas, des mutations des inhibiteurs I κ B α et I κ B ϵ sont également observées. L'inhibiteur de NF- κ B, A20, est codé par le gène TNFAIP3. Il est inactif dans près de 40% des LH. La plupart des mutations TNFAIP3 sont EBV négatives suggérant que l'inactivation d'A20 et l'infection EBV sont les deux principales causes de transformation cellulaire dans les LH classiques (Kato et al. 2009) (Figure 32).

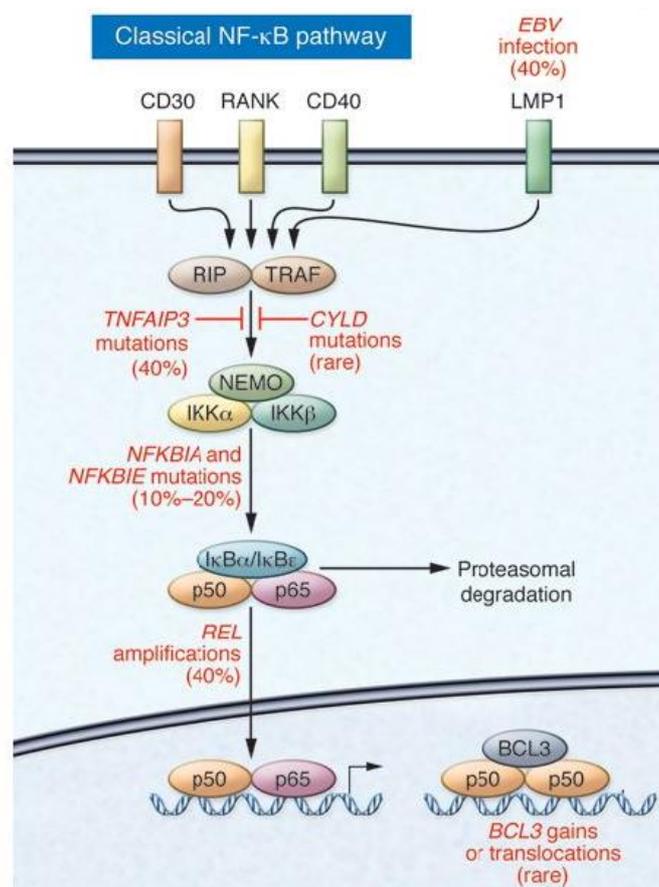


Figure 32 : Schéma représentant les différentes mutations somatiques touchant la voie classique du NF- κ B (Küppers, Engert, and Hansmann 2012)

Dans les cellules de RS, la voie de signalisation JAK/STAT subit également un grand nombre de bouleversements. La région chromosomique codant pour la protéine JAK2 montre des gains de matériel chromosomique dans 20% des cas de LH. Ce gain touche le bras court du chromosome 9 en position 23 et 24 et le signal de cette voie est alors amplifié (Joos et al. 2000). Dans cette voie de signalisation, il est également retrouvé des mutations d'inactivation de SOCS1 dans environ 40% des LH classiques. Cette inactivation entraîne une accumulation de STAT5 activée au niveau nucléaire responsable de l'augmentation de l'activation transcriptionnelle (Weniger et al. 2006) (Figure 33).

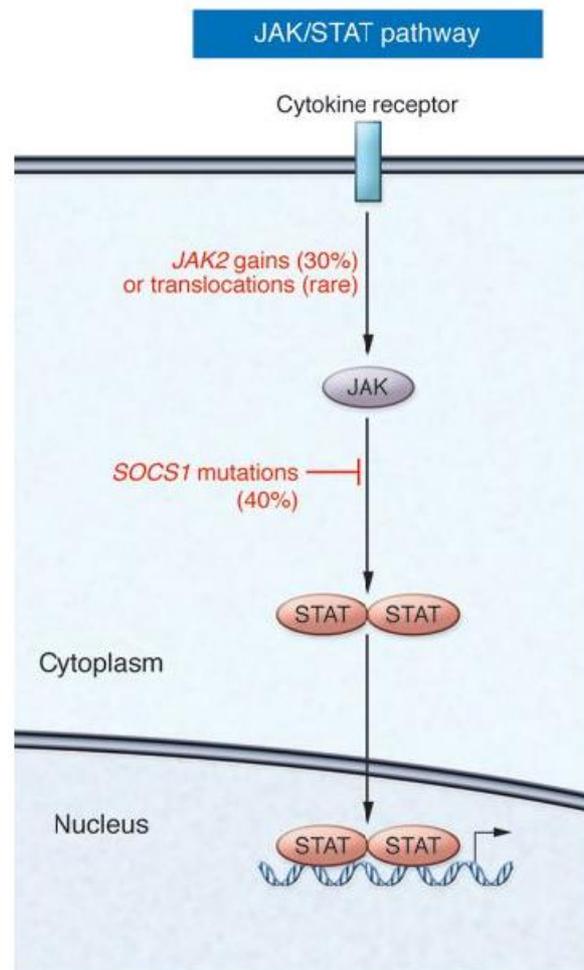


Figure 33 : Schéma représentant les mutations somatiques touchant la voie des JAK/STAT (Küppers, Engert, and Hansmann 2012)

Dans la région du gène codant pour JAK2 se trouve le gène JMJD2C (*jumonji domain containing 2*) codant pour une déméthylase de l'histone H3 (Katoh and Katoh 2004). L'action de cette protéine repose sur sa capacité à moduler la structure de la chromatine et réguler l'expression de certains gènes. JAK2 et JMJD2C vont coopérer en agissant sur un ensemble de gènes afin d'augmenter la survie et la prolifération dans les LH (Rui et al. 2010).

2.2.3 Microenvironnement

Les cellules RS interagissent avec les LT CD4+ et LT CD8+, les LB, les éosinophiles, les macrophages, les mastocytes, les cellules dendritiques et les neutrophiles. Les cellules RS induisent l'infiltration, l'activation et la prolifération de ces cellules grâce à la sécrétion d'un large spectre de chimiokines et de cytokines. Dans les LH, le microenvironnement est très particulier, car il présente une grande diversité de cellules impliquées et le nombre de cellules cancéreuses ne représente que 1% du nombre total de cellules dans la tumeur. Les interactions sont très nombreuses et assez bien connues. La cellule de RS est donc capable d'interagir avec les polynucléaires éosinophiles par l'intermédiaire du CD30 et de l'attirer grâce à divers signaux comme par exemple l'IL-5 ou l'IL-9. Elle est également capable de stimuler les macrophages et les fibroblastes grâce au CSF-1 (*Colony stimulating factor*) d'une part et du TNF- α d'autre part. La cellule RS est capable d'interagir avec les cellules NK mais également avec les CD8 *via* IL-10 et TGF- β (Figure 34).

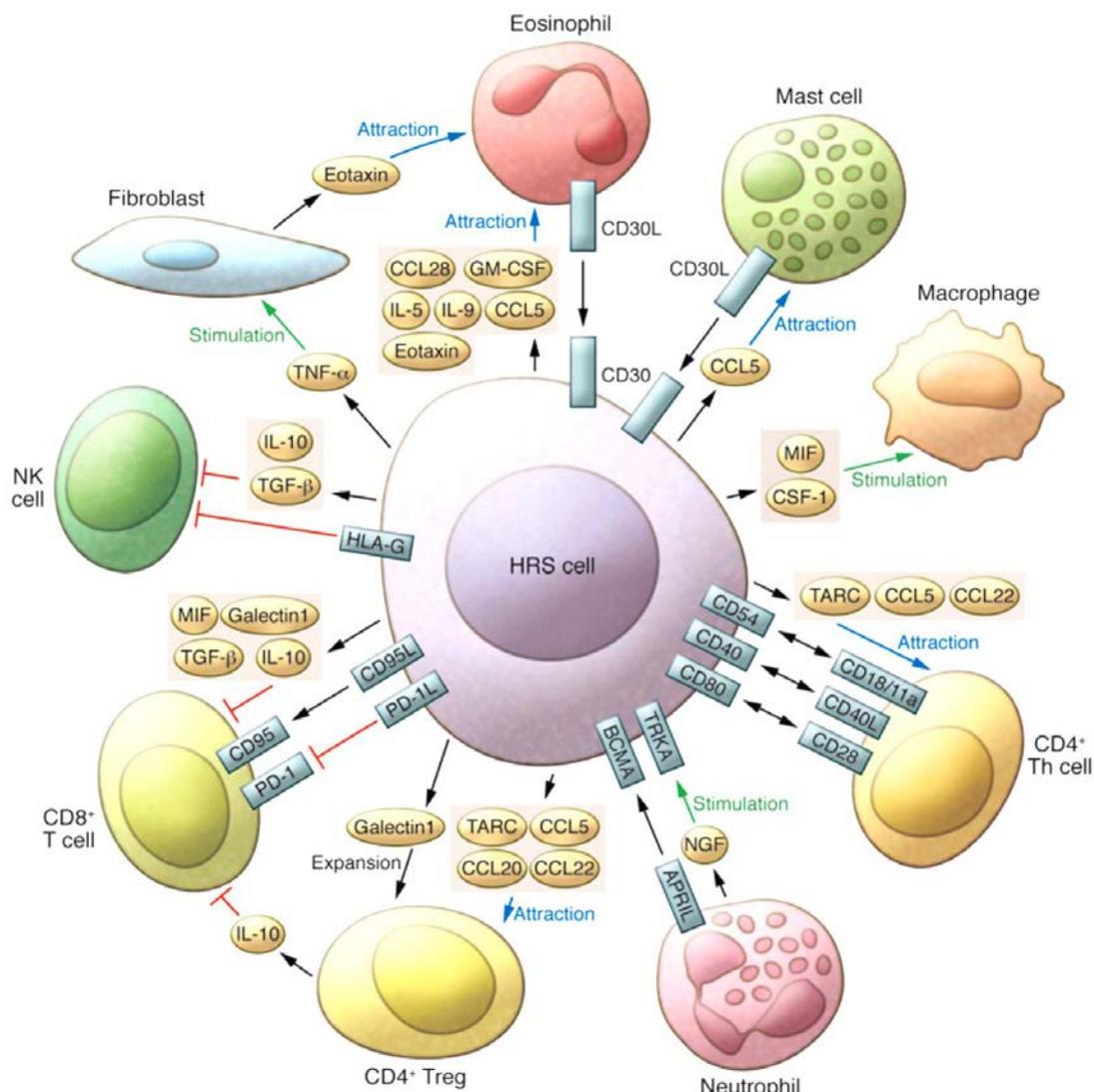


Figure 34 : Interactions cellulaires dans le microenvironnement des LH (Küppers, Engert, and Hansmann 2012)

2.2.4 Résistance à l'apoptose

Le mécanisme de l'apoptose repose sur 2 voies distinctes (Figure 35) :

- La voie extrinsèque d'une part, initiée par la fixation d'un ligand extracellulaire sur un récepteur à la surface cellulaire. Elle fait intervenir des récepteurs type TNF et il existe un domaine intracellulaire très conservé de 80 AA appelé domaine de mort (*death domain*). Une fois le ligand fixé, le récepteur se trimérise et recrute FADD (*Fas-Associated Protein with Death Domain*) et TRADD (*TNFR-Associated Death Domain protein*). Ces deux molécules recrutent à leur tour des caspases dites initiatrices formant le complexe DISC (*Death Inducing Signaling Complex*) (Peter and Krammer 2003). Ce complexe active des caspases dites effectrices qui vont engendrer des modifications morphologiques et biochimiques conduisant à la destruction de la cellule.
- D'autre part la voie intrinsèque également appelé voie mitochondriale qui est activée par divers stimuli comme la présence de dommages à l'ADN. Ces dégâts peuvent être causés par de radiations ionisantes, un manque de facteurs de survie ou encore l'activation de d'oncoprotéines ou de suppresseur de tumeur comme p53. Cette activation entraîne une chute du potentiel mitochondrial et le passage de nombreuses molécules de l'espace intermembranaire vers le cytoplasme. Nous retrouvons notamment la protéine Smac (*Second Mitochondria derived Activator of Caspases*) / DIABLO (*Direct Inhibitor of Apoptosis (IAP)-Binding protein with Low pI*), le facteur AIF (*Apoptosis Inducing Factor*) ou encore l'endonucléase G et le cytochrome C. Ce dernier interagit avec APAF-1 (*Apoptotic Protease-Activating Factor-1*) et la caspase 9 pour former l'apoptosome (Jiang and Wang 2000). Celui-ci permet l'activation des caspases rejoignant une voie commune à la voie extrinsèque entraînant la mort cellulaire.

Les caspases sont des protéines à cystéine. Elles vont reconnaître des séquences protéiques spécifiques et hydrolyser la liaison peptidique. Elles jouent un rôle majeur dans le processus inflammatoire mais également dans l'apoptose (Zhivotovsky 2003). Elles possèdent toute une structure très conservée avec un prodomaine N-terminal, un domaine qui deviendra une grande SU après clivage (17-21 kDa et qui porte le centre actif) et un domaine qui deviendra la petite SU après clivage (10-14 kDa). Les caspases pro-apoptotiques sont soit initiatrices possédant un grand prodomaine (caspases 2, 8, 9, 10) ou effectrices à petit prodomaine (3, 6, 7). Les caspases effectrices sont activées par les caspases initiatrices.

La cascade d'activation des caspases peut être décrites comme la succession de trois étapes : une étape d'induction qui est réversible, une étape d'exécution régulable et enfin une étape de dégradation irréversible (Ricci 2016).

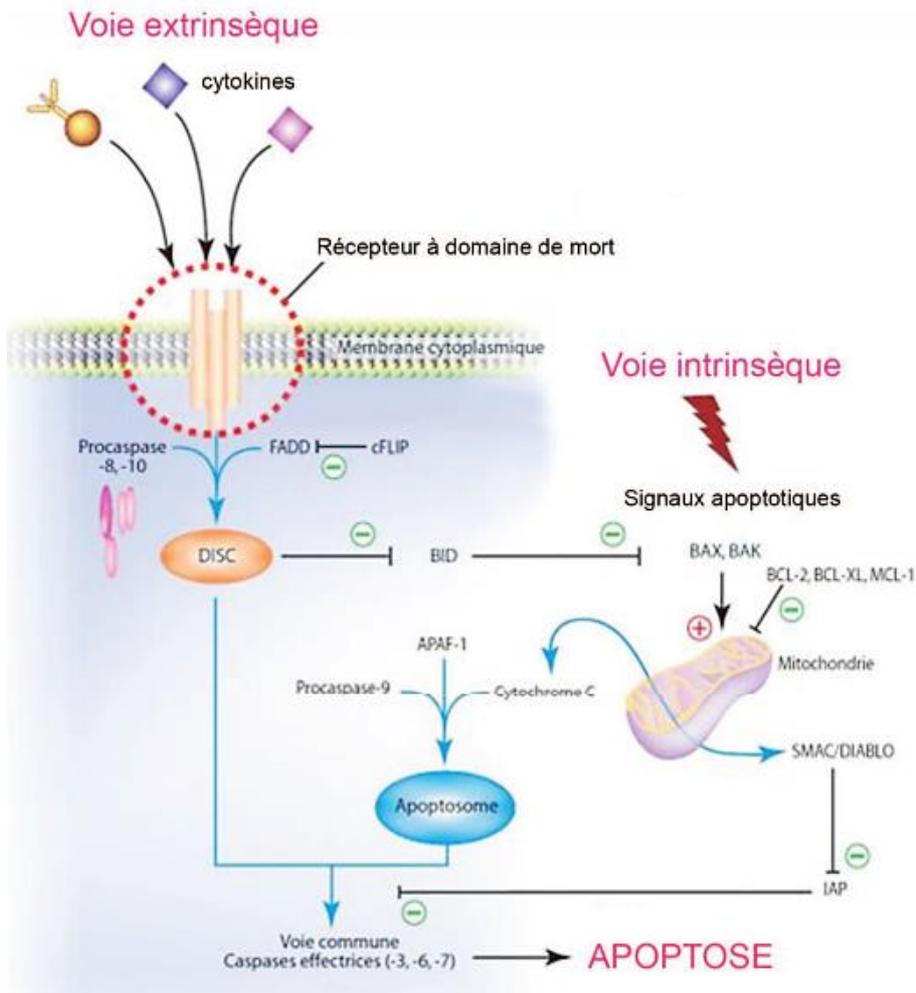


Figure 35 : Schématisation des mécanismes de l'apoptose (Blay 2010, 67)

Sur cette figure les signes négatifs verts représentent des inhibitions et les signes positifs rouges des activations. Nous pouvons observer que la régulation de l'apoptose fait intervenir un grand nombre d'acteurs faisant partie de la famille Bcl-2 : des molécules anti-apoptotiques comme Bcl-2, Bcl-xL et Mcl-1 et des molécules pro-apoptotiques comme Bax et Bak.

Il existe également plusieurs régulateurs naturels de l'apoptose qui ont été décrits, la protéine c-FLIP (*c-FLICE Inhibitory Protein*) régule négativement la voie extrinsèque et la protéine IAP (*Inhibitor of Apoptosis*) régule négativement la voie intrinsèque. Ces inhibiteurs nous intéressent particulièrement car dans les cellules RS, ils sont surexprimés conférant à la cellule un profil particulier de résistance à l'apoptose (Thomas et al. 2002 ; Kashkar et al. 2003).

2.2.5 Implication de l'EBV

Tout d'abord, les titres des anticorps anti-EBV sont significativement plus élevés chez des patients souffrant de LH par rapport à n'importe quel autre lymphome (Levine et al. 1971). Ils sont également significativement plus élevés dans les années précédant un cas de LH EBV positif que dans un cas de LH EBV négatif ou un sujet sain (Gandhi, Tellam, and Khanna 2004). La recherche de l'EBV est systématique dans la plupart des LH sur des coupes de tissus congelés grâce à des sondes EBER. Sur un même sujet, mais dans des tissus différents, on retrouve le même clone d'EBV dans toutes les cellules de RS (Brousset et al. 1994). Ces trois informations suggèrent un rôle important du virus dans la lymphomatogénèse des LH.

Nous avons décrit que les différentes manifestations liées à l'EBV ont des profils d'expression protéique distincts. Le LH a un profil de latence de type 2 correspondant à l'expression de LMP-1, LMP-2a, EBNA-1 et EBER. Nous avons vu que LMP1 est capable de mimer CD40 et d'activer le BCR (2.1.2). En mimant le CD40, LMP-1 est capable d'induire les voies de signalisation cellulaires du NF- κ B, JAK/STAT et des MAP-kinase (*Mitogen-activated protein kinases*) (Mosialos et al. 1995 ; Morrison and Raab-Traub 2005). Cette activation permet à l'EBV de jouer un rôle sur la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose. Enfin LMP-1 est également capable d'activer Bcl-2, oncogène antiapoptotique. LMP2a permet, quant à elle, de moduler le signal du BCR activé (Rechsteiner et al. 2008). CD40 et le BCR étant des signaux importants de la régulation et de la survie de la lignée B, ces deux protéines pourraient avoir la capacité de sauver des cellules déficientes en BCR et CD40 d'une apoptose certaine.

Ainsi, l'EBV fournit tous les outils indispensables à une cellule dépourvue d'immunoglobulines de surface pour survivre, mettant ainsi en marche le processus oncogène.

2.3 Manifestations cliniques

La manifestation clinique principale est la présence d'adénopathies. La plupart du temps, elles sont superficielles, cervicales ou sus-claviculaires, non douloureuses, non inflammatoires et asymétriques. Parfois, elles sont retrouvées plus profondément au niveau du thorax ou de l'abdomen. Quand elles deviennent trop volumineuses, elles peuvent engendrer des problèmes notamment respiratoires : toux et dyspnée plus ou moins sévère. Il existe aussi des cas de syndrome cave supérieure témoignant d'une compression de la veine cave supérieure (dans 90% des cas liée à une manifestation cancéreuse). Enfin, on retrouve fréquemment une hépatomégalie et une splénomégalie. Ces signes de compression ou d'augmentation de volume faisant l'objet d'un contrôle radiographique sont à l'origine d'une découverte fortuite de 10% des cas de LH.

En plus de ces manifestations cliniques spécifiques, la maladie peut s'accompagner de signes généraux non spécifiques comme de la fièvre (pouvant perdurer 3 semaines), un amaigrissement inexpliqué et une asthénie. On peut observer un prurit, témoignant d'une hypercellularité et la présence de sueurs nocturnes abondantes.

Les adénopathies sont suspectes si elles mesurent plus de 2 cm, si elles perdurent plus d'un mois, si elles sont indépendantes d'une infection ou encore si elles sont accompagnées d'une hépatomégalie.

Il existe également d'autres localisations pour les masses tumorales. Parfois, elles peuvent être médullaires entraînant alors une pancytopenie fébrile mais également osseuse par contiguïté ou dissémination hématogène. Elles peuvent être neurologiques et responsables d'une compression médullaire handicapante (“Signs and Symptoms of Hodgkin Disease” 2016)

2.4 Diagnostic

Le diagnostic d'un lymphome de Hodgkin fait suite à l'observation de manifestations cliniques décrites ci-dessus. Cependant le diagnostic formel est établi à partir d'une biopsie ganglionnaire. Le prélèvement se fait au niveau d'une adénopathie sous anesthésie locale la plupart du temps et une anatomopathologie est réalisée sur les cellules prélevées. La présence de cellules de RS confirme le diagnostic et l'identité des cellules environnantes permet d'en préciser le type. Il y a non seulement des cellules particulières (2.2) mais également une destruction de l'architecture ganglionnaire. Le diagnostic comprend également un immunophénotypage des cellules de RS et une recherche du génome EBV dans ces cellules.

Le bilan d'extension comporte des examens d'imagerie. Il est très fréquent qu'un cliché thoracique montre une opacité médiastinale témoignant de l'atteinte ganglionnaire médiastinale (Figure 36). Il est possible d'évaluer l'extension via une échographie abdominale ou un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien. Le PET-scan (tomoscintigraphie par émission de positons) est aujourd'hui systématique afin de ne pas sous évaluer le stade de la maladie. Il permet, en effet, de voir des atteintes invisibles c les autres examens. Le bilan biologique est perturbé avec un état inflammatoire (vitesse de sédimentation [VS] augmentée, anémie inflammatoire et fibrinémie augmentée). Les autres anomalies biologiques sont non

spécifiques mais on note une polynucléose avec éosinophilie et une lymphopénie. S'il y a une atteinte médullaire, il est possible d'observer une pancytopénie (NHS 2016).

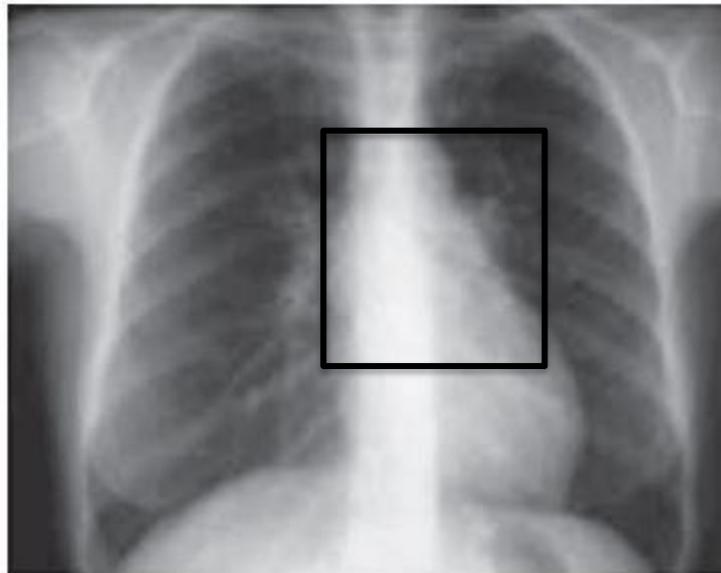


Figure 36 : Cliché thoracique montrant une opacité médiastinale (encadrée) latérorachéale droite et hilare (Cracco, Divine, and Maitre 2007)

Le diagnostic et le bilan clinico-biologique permettent de classer les LH *via* la classification d'Ann-Arbor.

Tableau VII: Classification d'Ann Arbor (retranscription et traduction Carbone et al. 1971).

Stades	Atteintes
Stade 1	Implication d'une seule aire ganglionnaire
Stade 2	Implication de plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
Stade 3	Implication de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme
Stade 4	Atteinte viscérale (y compris médullaire)
A/B	Absence/présence de signes cliniques
a/b	Absence/présence de signes biologiques

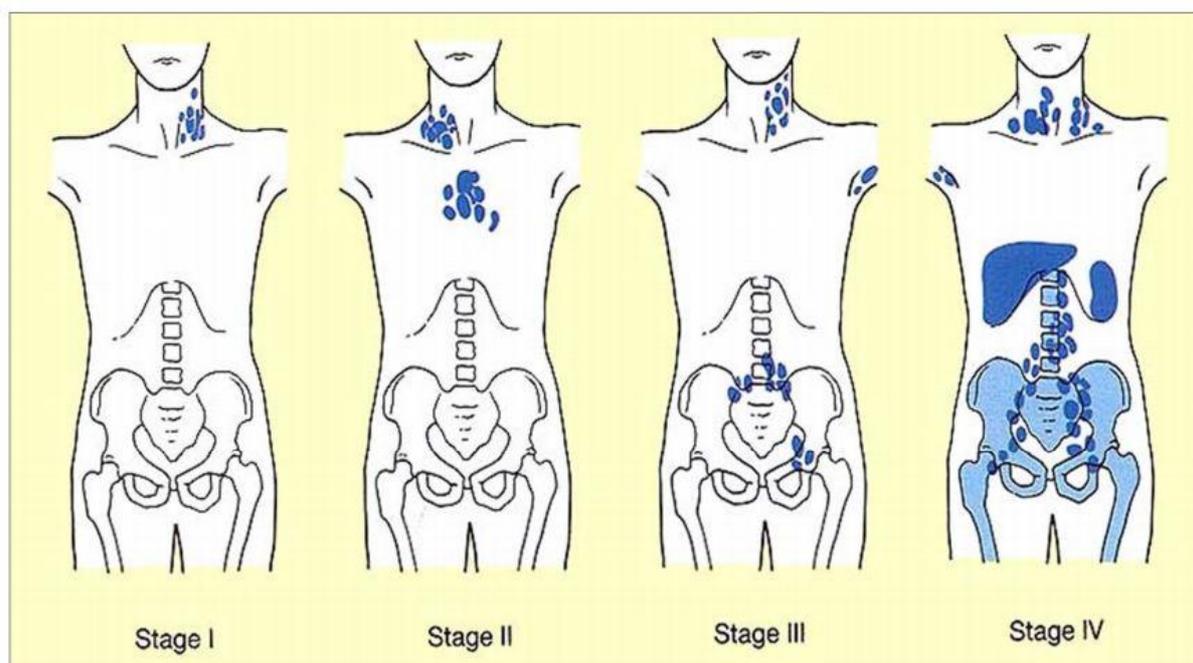


Figure 37 : Illustration de la classification d'Ann Arbor.

2.5 Traitement

De même que le LyB, le LH étant un cancer relativement rare, dans la mesure du possible il faut proposer la participation à un essai clinique.

Le traitement est très efficace puisqu'il a permis de passer d'une maladie autrefois mortelle à une rémission complète dans environ 95% des cas de LH de stade 1 et 2 aujourd'hui. Il repose essentiellement sur de la chimiothérapie et de la radiothérapie en champs large. Les protocoles de chimiothérapie sont internationalement standardisés (Duggan et al. 2003). Il repose sur le protocole ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) qui a supplanté l'ancien protocole MOPP (caryolysine [*mustargen*], vincristine [*oncovin*], procarbazine, prednisone). Une radiothérapie se fait ensuite avec irradiation des territoires concernés par 30 Gy (gray) ou 36 Gy si la réponse est partielle. Le nombre de cycle de chimiothérapie/radiothérapie dépend du stade la maladie mais également de la réponse. Plus le stade est avancé ou la réponse mauvaise, plus le nombre de cycle augmente. Pour la chimiothérapie le nombre de cycle va de 3 dans les formes localisées à 8 dans les formes étendues avec un délai de 3 à 4 semaines entre chaque cure. La radiothérapie se fait généralement 3 à 4 semaines après la chimiothérapie avec 15 à 20 séances (5 séances par semaine).

La réponse au traitement est évaluée grâce à une surveillance biologique et de l'imagerie avec normalisation du clinico-biologique et disparition des masses tumorales à l'imagerie.

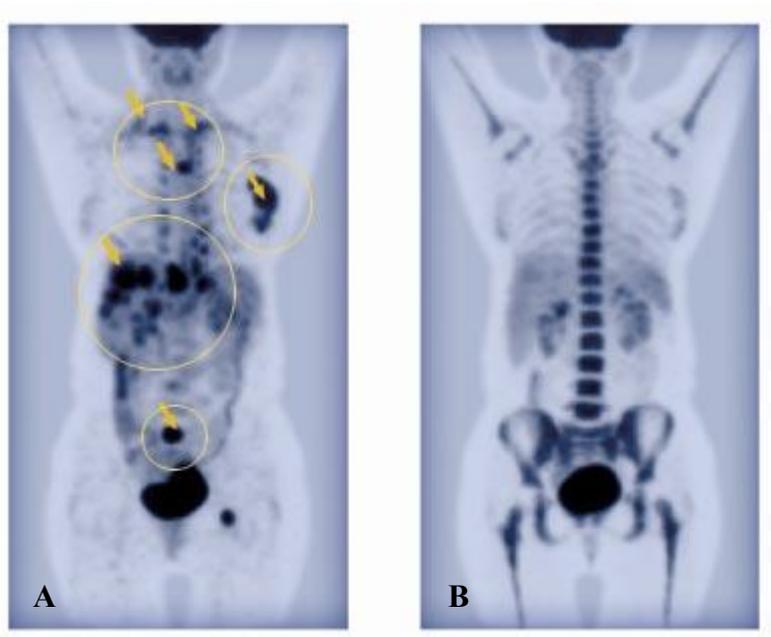


Figure 38 : Normalisation d'un PET-scan avant (A) et après traitement (B).

Une particularité doit être abordée concernant les protocoles de traitement utilisés. Nous avons décrit une maladie avec deux pics d'incidence et notamment un situé aux alentours de 20 à 30 ans. Les chimiothérapies utilisées ont des effets indésirables non spécifiques mais également une toxicité gonadique. Le protocole ABVD est toutefois beaucoup plus toxique que l'ancien protocole MOPP. Une proposition de congélation du sperme chez les jeunes hommes est indispensable afin de conserver la possibilité d'avoir des enfants si une stérilité apparaissait après la maladie. Pour les jeunes femmes en âge de procréer, une équipe spécialisée doit mettre en place, si possible, des mesures de préservation de la fertilité.

3. Carcinome indifférencié du nasopharynx

L'UNPC ou cancer du cavum fait partie de la grande famille des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) (Figure 39). Ces cancers se développent aux dépens des cellules épithéliales du nasopharynx. C'est le cancer épithélial le plus fréquent chez l'adulte.

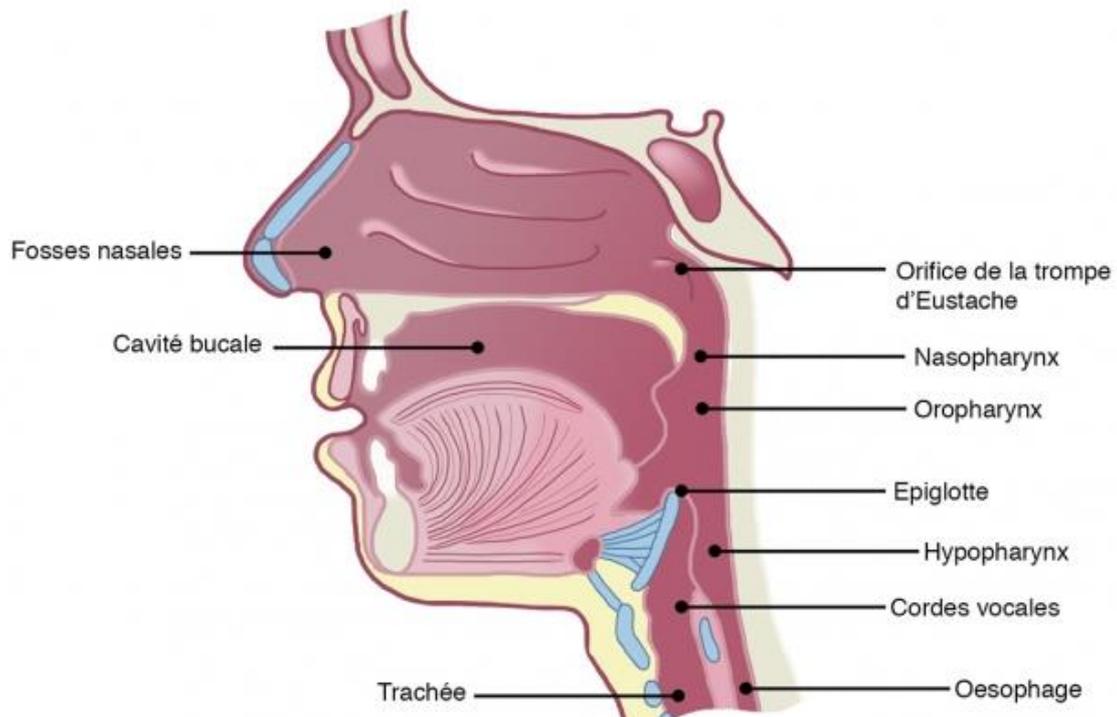


Figure 39 : Schématisation des VADS (Raft 2013).

Le nasopharynx se situe en arrière de choanes postérieures et devant les premières vertèbres. Il est en contact direct avec le sphénoïde et l'occipital formant la base du crâne. Sur sa paroi latérale, il est relié à la trompe d'Eustache et c'est à cet endroit qu'on retrouve également la fossette de Rosenmüller. Toute cette zone possède un drainage lymphatique abondant et est recouverte d'un épithélium variable : cilié ou pavimenteux. A proximité, il existe également un grand nombre de glandes muqueuses et de nerfs crâniens (Hebting and Ferrand 2015)

L'OMS définit 3 types de carcinome du nasopharynx (Brennan 2006) :

- Le carcinome épidermoïde kératinisant : type 1.
- Le carcinome épidermoïde non kératinisant : type 2.
- Le carcinome indifférencié du nasopharynx : type 3.

Nous nous intéressons ici principalement au type 3 pour lequel le lien avec l'infection EBV est établi. Les autres types sont surtout retrouvés, comme pour les autres VADS, dans l'intoxication alcoolo-tabagique.

L'EBV a été le premier suspecté de provoquer ce cancer sur la base d'observations sérologiques tout d'abord puis par la mise en évidence du génome viral dans des biopsies d'UNPC. De plus, il est retrouvé dans la totalité des cellules cancéreuses et pas seulement dans une population lymphocytaire localisée. Dans les zones endémiques (Asie, Maghreb) il est bien défini que la manifestation cancéreuse est liée à la présence de l'EBV alors que ce n'est pas le cas dans les zones non-endémiques où c'est plutôt l'intoxication alcoolo-tabagique qui est mise en cause en premier lieu. Cependant, l'infection par l'EBV touche 95% de la population mondiale, la différence de répartition géographique témoigne donc d'autres causes impliquées dans l'apparition des UNPC.

3.1 Épidémiologie

Les cancers des VADS sont assez fréquents en France et représentent environ 10% de l'ensemble des cancers avec une forte prédominance d'hommes atteints par rapport aux femmes (9 contre 1). Il y a environ 17 500 nouveaux cas par an responsables de plus de 10000 décès. Ils sont dans 90% en relation avec une intoxication alcoolo-tabagique.

L'UNPC est rare en France malgré une fréquence en augmentation. En effet, les phénomènes de flux migratoire amènent une population d'Afrique du Nord et d'Asie vers l'Europe. Ces populations asiatiques et sub-sahariennes étant des populations à risque, la fréquence des manifestations sur le territoire augmente également.

Il existe une différence liée au sexe de l'ordre d'une femme atteinte pour 2 à 3 hommes. L'incidence augmente avec l'âge et on observe un pic aux alentours de 50 ans avec un déclin définitif ensuite. Dans les populations où le risque est faible, comme en Amérique du Nord ou en Europe, il existe une légère augmentation du risque chez les adolescents et jeunes adultes (Burt, Vaughan, and McKnight 1992).

La répartition géographique de cette maladie est bien marquée (Figure 40, Figure 41). Elle touche principalement la Chine du Sud avec une incidence de 10 à 30 cas /100 000 habitants. Nous retrouvons ensuite Taïwan, le Viêt-Nam, la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines, les Caraïbes, le bassin Méditerranéen, l'Alaska et le Groenland avec des incidences autour de 8 à 12 cas / 100 000 habitants. Enfin, viennent l'Europe et l'Amérique du Nord avec de très faibles incidences (0,5-2 cas /100 000 habitants) (Forman et al. 2014).

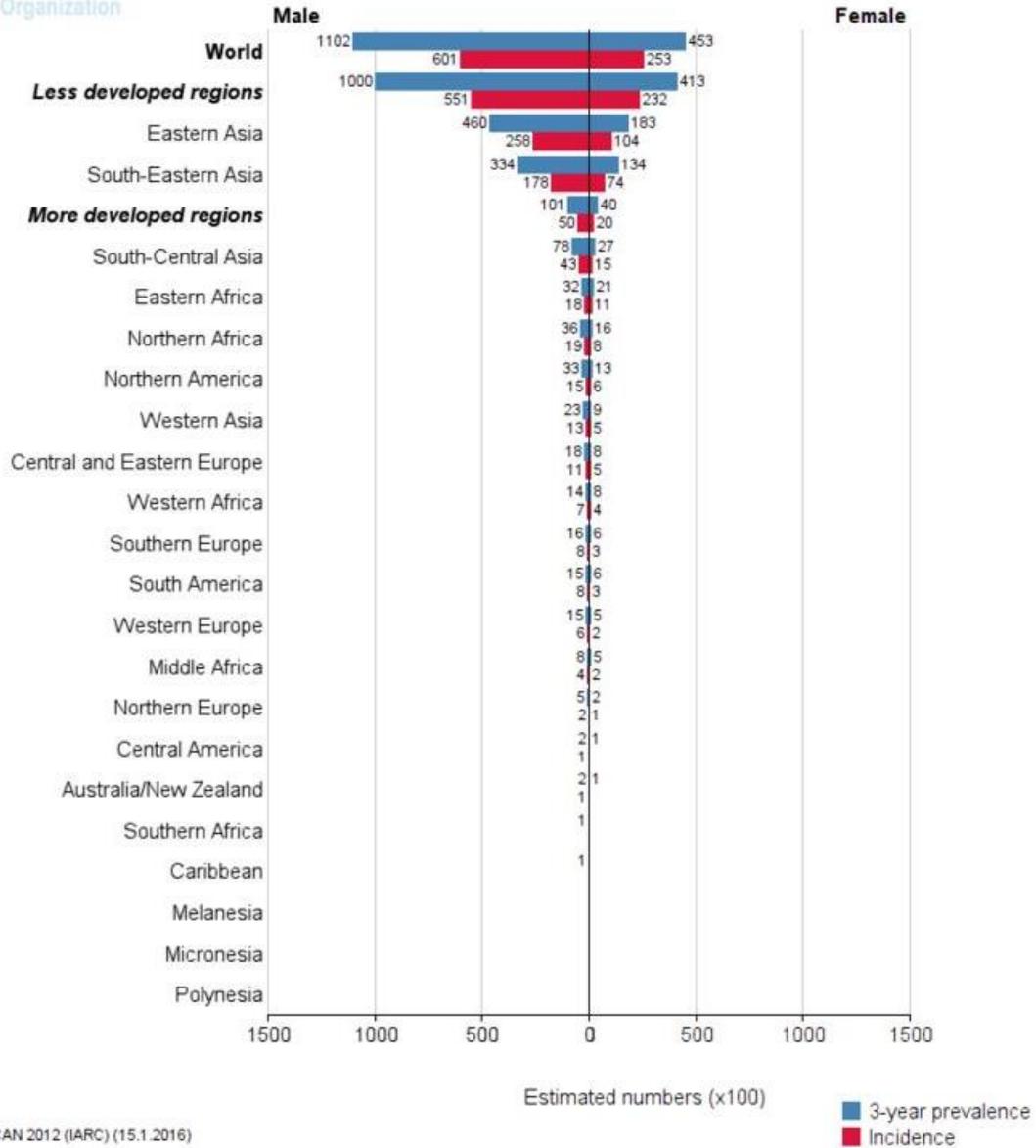


Figure 40 : Prévalence et incidence d'UNPC dans le monde (Outils IARC 2012)

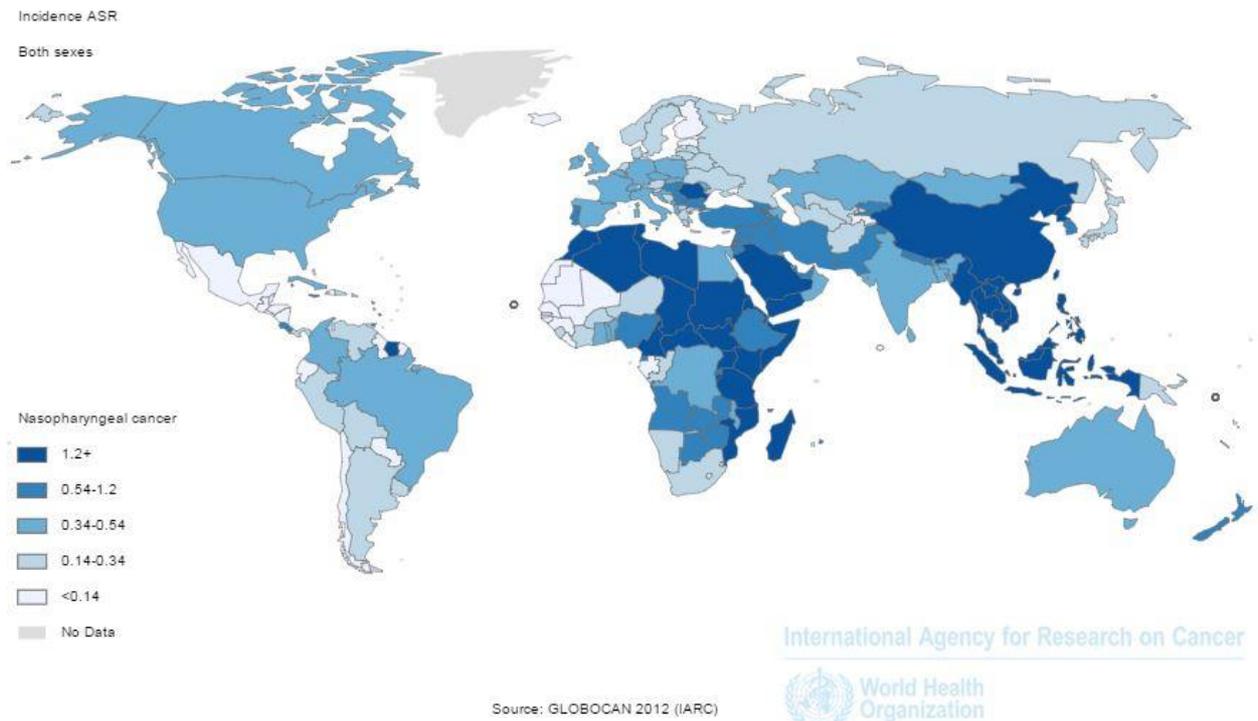


Figure 41 : Distribution géographique de l'incidence d'UNPC chez les hommes (Outils IARC 2012).

[N.B : sur cette illustration il manque les informations relatives aux populations du Groenland, zone de forte incidence. Les données ne sont pas rapportées par cet outil].

Il est important de noter que le risque d'UNPC est directement corrélé au statut socio-économique avec un risque plus important pour les populations ayant un niveau socio-économique bas. L'étude recense notamment un lien entre ces populations et une plus forte consommation d'alcool, de tabac et de poissons salés. Autant de facteurs de risque qui s'additionnent (Jeannel et al. 1990; Sriamporn et al. 1992).

3.2 Physiopathologie

3.2.1 Cellules pathologiques

Les cellules épithéliales anormales sont de grandes cellules polygonales syncytiales. Les limites cellulaires sont mal définies avec des cellules parfois fusiformes. Les noyaux sont ronds à ovales avec une chromatine fine et des nucléoles bien distincts. Les cellules ne montrent aucune parakératose ou cornification et sont fréquemment mélangées avec un infiltrat lymphoïde, on parle de lympho-épithélium (Figure 42). Les observations en microscopie électronique ont montré que ces cellules ont une origine squameuse et que l'UNPC est un carcinome squameux cellulaire.

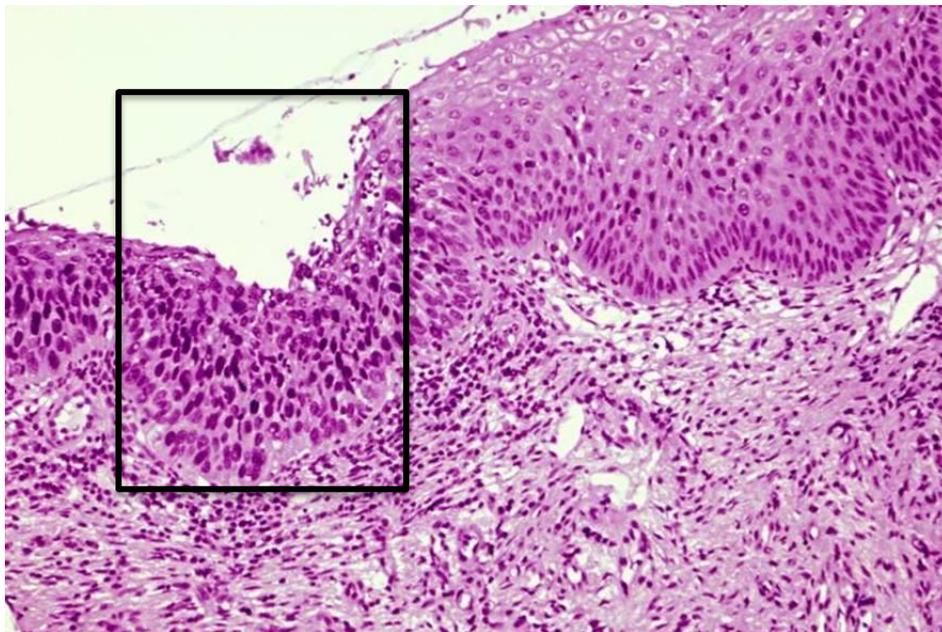


Figure 42 : Dysplasie sévère (encadré) avec remplacement complet de l'épithélium normal par des cellules atypiques - Observation en microscopie électronique ("What's the Connection between Dysplasia and Neoplasia?" 2016).

3.2.2 Facteurs génétiques

Il a été montré qu'une forte incidence d'UNPC est corrélée à un certain type de patients montrant des profils HLA spécifiques notamment de classe I: HLA-A2, HLA-B Sin2 ou encore A19, B46 et B17 (X. Li et al. 2009). Il est possible également de rencontrer le terme de CMH de classe I comprenant les loci des HLA-A, HLA-B et HLA-C. D'autres haplotypes HLA sont, quant à eux, associés à une diminution du risque de développement d'UNPC. C'est le cas de HLA-A11, HLA-B13 ou HLA-B27. Il est important de noter que ces informations se basent sur des observations faites dans des zones de fortes incidences, les études y sont en effet beaucoup plus nombreuses.

Dans les zones où l'incidence est plus faible, les profils HLA retrouvés sont totalement différents avec HLA-B51, HLA B57 et HLA-B18 marqueurs de prédisposition à l'UNPC alors que HLA-Cw08 et HLA-B14 seraient plutôt associés à une baisse du risque (Tableau I).

Tableau VIII : Association entre haplotypes HLA et risque d'apparition de UNPC dans des zones de faible incidence (X. Li et al. 2007) [OR : odd-ratio / CI : intervalle de confiance / P : degré de significativité].

HLA allele	NPC cases (%)	Control subjects (%)	OR	95% CI	P
Cw08	1.10 (3/272)	5.74 (17/296)	0.18	0.052 – 0.618	0.003
B14	0.74 (2/270)	7.43 (22/296)	0.09	0.021 – 0.388	0.0001
B14-Cw08	0.74 (2/270)	5.74 (17/296)	0.12	0.027 – 0.519	0.001
B51	11.11 (30/270)	5.74 (17/296)	1.98	1.067 – 3.679	0.025
B57	3.70 (10/270)	0.68(2/296)	5.48	1.190 – 25.224	0.017
B18	6.67 (18/270)	2.36 (7/296)	2.85	1.173 – 6.941	0.014

Ces haplotypes spécifiques favorisant ou réduisant les risques d'apparition d'un UNPC seraient majoritairement impliqués dans une sélection immune. Ainsi un HLA favorisant le processus cancéreux serait en réalité un HLA favorisant la reconnaissance de certains variants protéiques oncogènes (LMP1 par exemple) et qui dans le même temps mettrait un coup d'arrêt à la réponse immune T favorisant donc la prolifération de cellules anormales.

La diminution constante de l'incidence des UNPC dans les populations asiatiques suggère que les gènes impliqués auraient une faible pénétrance. Ils agiraient plutôt comme des modulateurs dans l'agression environnementale provoquant la tumeur (Yu and Yuan 2002).

3.2.3 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux ont, sans aucun doute, un rôle primordial. En effet, on remarque que dans le cadre de l'immigration d'une population à risque dans une zone géographique d'incidence plus faible, le risque de développer un UNPC est plus faible. Une panoplie d'arguments ont été mis en évidence et notamment alimentaires.

Les populations asiatiques consomment majoritairement du poisson conservé dans de la saumure, associé à un régime alimentaire exempt de fruits ou de légumes (Yu and Yuan 2002).

Les nitrosamines (Figure 43) sont notamment incriminées dans ces cas d'UNPC. Ces composés chimiques sont très dangereux (classés carcinogènes 2A par l'OMS) et sont retrouvés comme additifs alimentaires dans les denrées conservées dans de la saumure (X. Zheng et al. 1994).

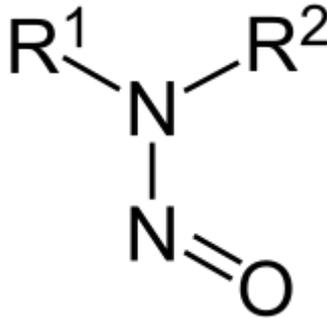


Figure 43 : Représentation chimique d'une nitrosamine.

Il existe un certain nombre d'autres habitudes alimentaires, plutôt en Afrique du Nord cette fois, qui sont également associées à une forte incidence d'UNPC comme la consommation de harissa, de certains types de thés et l'utilisation de graisses animales (Laouamri et al. 2001). Il est également rapporté que les habitudes de consommation du thé en Asie et notamment le fait de le boire trop chaud (température supérieure à 60°C) augmente le risque de développer un cancer de l'œsophage. Par analogie le nasopharynx peut également souffrir de ces habitudes locales (Islami et al. 2009)

Enfin le nickel est retrouvé en forte proportion dans les zones endémiques. Sur des lignées lymphoblastoïdes, des expériences ont démontrés que le nickel a un effet lymphoprolifératif. Il aurait également une action directe sur les antigènes de capsides en augmentant l'expression de différents gènes du cycle lytique (Wu, Luo, and Johnson 1986). De plus, il peut induire un stress oxydatif direct ou inhiber des antioxydants cellulaires (Kubrak et al. 2012).

3.2.4 Rôle de l'EBV dans le processus cancéreux

Pour les UNPC, il n'existe aucun modèle *ex-vivo*. Les données utilisées sont issues de biopsies tumorales ou de tumeurs que l'on peut transplanter à des cobayes. Il a été démontré que des cellules épithéliales de singes pouvaient être immortalisées par des fragments spécifiques d'ADN de l'EBV (Griffin and Karran 1983). Certaines expériences humaines montrent bien des transformations mais non permanentes. Il y a également expression d'EBNA-1 dans les cellules épithéliales. La difficulté principale est de faire pénétrer le virus dans des cellules épithéliales ne comportant pas le récepteur membranaires CD21 adéquat. *In vivo* la « synapse virale » entre LB et cellule épithéliale permet l'infection (Partie 2 -1.1).

Dans les UNPC, on retrouve exclusivement l'EBV type 2 et 3. Pour 100% des tumeurs il y a expression d'EBNA1 alors que LMP1 est retrouvée dans près de 50 à 65% des cas. Nous pouvons également noter une abondance de petits ARN-non codants (EBER 1 et 2)

permettant le blocage de la réponse cellulaire aux IFN. Pour rappel, EBNA1 a une capacité transformante et anti-apoptotique alors que LMP1 a une action prépondérante dans l'oncogénicité *via* l'activation de NF- κ B. De plus, elle semble stimuler l'expression d'*EGF-R* (*epidermal growth factor-receptor*) (Miller et al. 1997).

Il existe une multitude de gènes viraux qui ont également été mis en évidence dans l'UNPC comme BARF1 qui agirait comme facteur de croissance ou LMP2 qui présente une forte activité transformante. Cependant, malgré la présence forte des messagers, les protéines correspondantes sont très difficiles à mettre en évidence à cause de problème de sensibilité mais également de la présence de plusieurs isoformes protéiques (Münz 2015).

L'expression des gènes viraux contribuerait au processus tumoral *via* les différentes voies que nous avons précédemment décrites (2.3) (NF- κ B, processus anti-apoptotique, etc.). Associé à des co-facteurs particuliers (mutations génétiques, profils HLA favorisant, comportements alimentaires), le virus réussit à entretenir un processus de cancérisation bien particulier car il touche des cellules épithéliales et non pas des LB comme dans les deux premiers exemples décrits.

Il a également été démontré que l'apparition d'un UNPC est corrélée à une très forte concentration en anticorps anti-protéines du cycle lytique qu'elle soit précoce (Zebra) ou tardive (VCA). Ceci est en accord avec le fait que la plupart des UNPC sont associés à une réactivation virale. La réactivation passe indiscutablement par le transactivateur Zebra qui permet la commutation cycle latent - cycle productif, la prolifération virale et le blocage du cycle cellulaire normal (Cayrol and Flemington 1996). La présence d'anticorps anti-VCA permet de confirmer la production de particules virales au niveau des cellules cancéreuses. Certaines protéines de la phase lytique participent également au processus cancéreux. La protéine Zebra permet d'activer plusieurs gènes oncogènes comme les gènes c-fos, p53 ou d'interagir directement avec la sous unité p63 du NF- κ B (Flemington and Speck 1990; Gutsch et al. 1994).

Il apparaît clairement donc que les propriétés particulières de l'EBV ont une action importante dans ce processus cancéreux. La répartition géographique des atteintes ainsi que les différents mécanismes mis en jeu en témoignent. Il est intéressant de noter que la composante virale fait appel aux deux aspects de l'infection EBV : la phase lytique et la phase latente. Toutes les protéines impliquées ont des propriétés facilitant l'oncogénèse virale.

3.3 Manifestations cliniques

Cette affection tumorale touche une région anatomique relativement profonde et difficilement accessible. Ce sont des tumeurs infiltrantes, ce qui veut dire que l'épithélium peut avoir un aspect normal alors que l'atteinte est déjà étendue à d'autres structures lymphocytaires que le nasopharynx. Ces deux aspects combinés font que le délai entre les premiers symptômes décrits et le diagnostic de cancer est relativement long : en moyenne de 8 à 10 mois. De plus, la symptomatologie sera différente en fonction du retentissement sur les structures environnantes touchées.

Le plus souvent, en l'absence d'intoxication alcool-tabagique associée, l'état général est bon. On observe fréquemment un tableau clinique particulier composé d'une masse

ganglionnaire cervicale, d'une atteinte nasale et auriculaire. L'atteinte ganglionnaire est le plus souvent bilatérale et volumineuse. Au niveau du nez, il y a envahissement unilatéral progressif et permanent entraînant des épistaxis et/ou suppurations. Enfin, au niveau otologique, il existe une sensation d'oreille bouchée avec hypoacousie et bourdonnement. Ceci est lié à l'apparition d'une otite séromuqueuse obstructive. Au moment du diagnostic, il peut y avoir un seul ou plusieurs symptômes mais aucun n'est spécifique de la maladie ce qui rend l'interprétation de l'examen clinique extrêmement compliqué. L'envahissement de l'environnement à partir de la fossette de Rosenmüller vers la trompe d'Eustache et le haut du crâne peut également entraîner un certain nombre d'effets neurologiques causés par la proximité des nerfs crâniens. L'envahissement nerveux peut être direct ou résulter d'une compression par la masse tumorale. En fonction du nerf atteint, on observa des manifestations cliniques différentes :

- Troubles de la déglutition (nerf XII)
- Dysphonie (nerf X)
- Névralgie faciale (nerf V)
- Diplopie (nerf IV)
- Trismus par envahissement de l'espace masticateur
- Ophtalmoplégie (nerf VI)
- Dysphagie (nerf IX)
- Palais mou (nerf X)

Il existe également des syndromes paranéoplasiques qui suggèrent que l'UNPC a une tendance certaine à la dissémination métastatique. Ceci peut être mis en évidence par l'apparition d'ostéoarthropathie hypertrophiante et d'hippocratisme digital. De plus, on retrouve de la fièvre, une réaction leucémoïde et plus rarement une hypercalcémie (“Signs and Symptoms of Nasopharyngeal Cancer” 2016; “InfoCancer - Cancer Du Cavum” 2016)

3.4 Diagnostic

3.4.1 Diagnostic positif

Il est important de distinguer le diagnostic positif de la maladie puis le bilan d'extension qui permet de mettre en évidence la progression de la tumeur. Le diagnostic positif repose essentiellement sur les signes cliniques. Nous avons décrit précédemment les signes cliniques particuliers pouvant être associé à l'UNPC. Dans la moitié des cas les signes sont ORL avec une atteinte nasale et auriculaire.

La radiographie et l'échographie sont largement utilisées en imagerie afin de localiser le siège de la tumeur initiale. Cependant, lorsqu'on suspecte un UNPC (terrain particulier avec des implantations géographiques caractéristiques et présence d'une adénopathie cervicale haute), la tumeur est souvent difficile à observer. Les biopsies permettant de confirmer le diagnostic se font souvent à l'aveugle en prospectant une large zone nasopharyngée autour de la fossette de Rosenmüller. En effet c'est le point de départ anatomique des transformations malignes pour l'UNPC.

Les biopsies sont effectuées suite à une endoscopie, une nasopharyngoscopie ou encore sous anesthésie générale *via* une endoscopie digestive haute. Les biopsies peuvent avoir différents rôles : confirmer la présence d'une tumeur localisée au niveau du nasopharynx mais également permettre d'autres prélèvements montrant la dissémination de cette tumeur aux tissus environnants.

Une fois la biopsie réalisée, l'immunohistochimie permet de faire la distinction entre les trois types de carcinome et de définir l'UNPC. Le carcinome kératinisant de type 1 est facilement identifiable en microscopie optique. En revanche, pour les types 2 et 3, l'immunohistochimie est indispensable. On cherche à détecter des anticorps monoclonaux antikératine (type 2) ou anti-EBNA1 (type 3). Il est également possible de mettre en évidence la présence d'ADN viral EBV dans la cellule mais les techniques utilisées sont difficilement applicables en routine pour le diagnostic (Altun et al. 1995)

3.4.2 Bilan d'extension

Contrairement aux types 1 et 2, l'UNPC est fréquemment métastatique. Sur le plan clinique, l'envahissement des structures environnantes entraîne l'atteinte des nerfs crâniens dont les retentissements sont décrits plus haut. Une dissémination des adénopathies est également possible. L'extension de la tumeur peut être mise en évidence par de l'imagerie IRM (Figure 44).

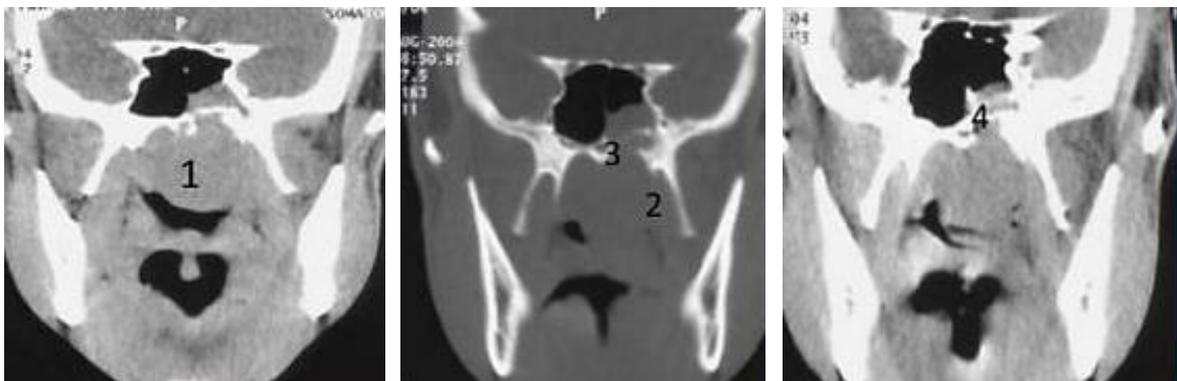


Figure 44 : IRM d'un UNPC. Coupes coronales en fenêtres de parties molles et osseuses (1) Tumeur de la paroi supérieure et latérale gauche du cavum (2) Lyse de l'aile médiale du processus ptérygoïde gauche (3) Lyse du plancher sphénoïdale (4) Extension tumorale dans sa lumière (Houalef 2015).

La classification utilisée est basée sur le système international TNM apparu dans les années 40. Elle permet un classement des cancers en fonction de leur extension anatomique. L'acronyme peut être décrit comme suit : site de la tumeur primitive (T), extension aux ganglions périphériques (N) et atteintes métastatiques (M) (Sobin et al. 2010).

Pour les UNPC, la classification est la suivante (Figure 45 page 81) :

- T1 : Tumeur localisée à un seul site du nasopharynx.
- T2 : Tumeur étendue aux parties molles de l'oropharynx et/ou aux fosses nasales.
- T2a : Sans extension parapharyngée.
- T2b : Avec extension parapharyngée.
- T3 : Tumeur envahissant les structures osseuses ou le sinus maxillaire.
- T4 : Avec extension intra-crânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de la fosse temporale, du nasopharynx et/ou de l'orbite.

- NX : Adénopathies régionales non observables.
- N0 : Pas d'adénopathies régionales métastatiques.
- N1 : Adénopathies métastatiques unilatérales inférieures ou égales à 6cm au-dessus du creux sus-claviculaire.
- N2 : Adénopathies métastatiques bilatérales inférieures ou égales à 6cm au-dessus du creux sus-claviculaire.
- N3 : Adénopathie(s) métastatique(s).
- N3a : Supérieures à 6cm.
- N3b : Au niveau du creux sus-claviculaire.

- M0 : Pas de métastases à distance.
- M1 : Présence de métastase(s) à distance.

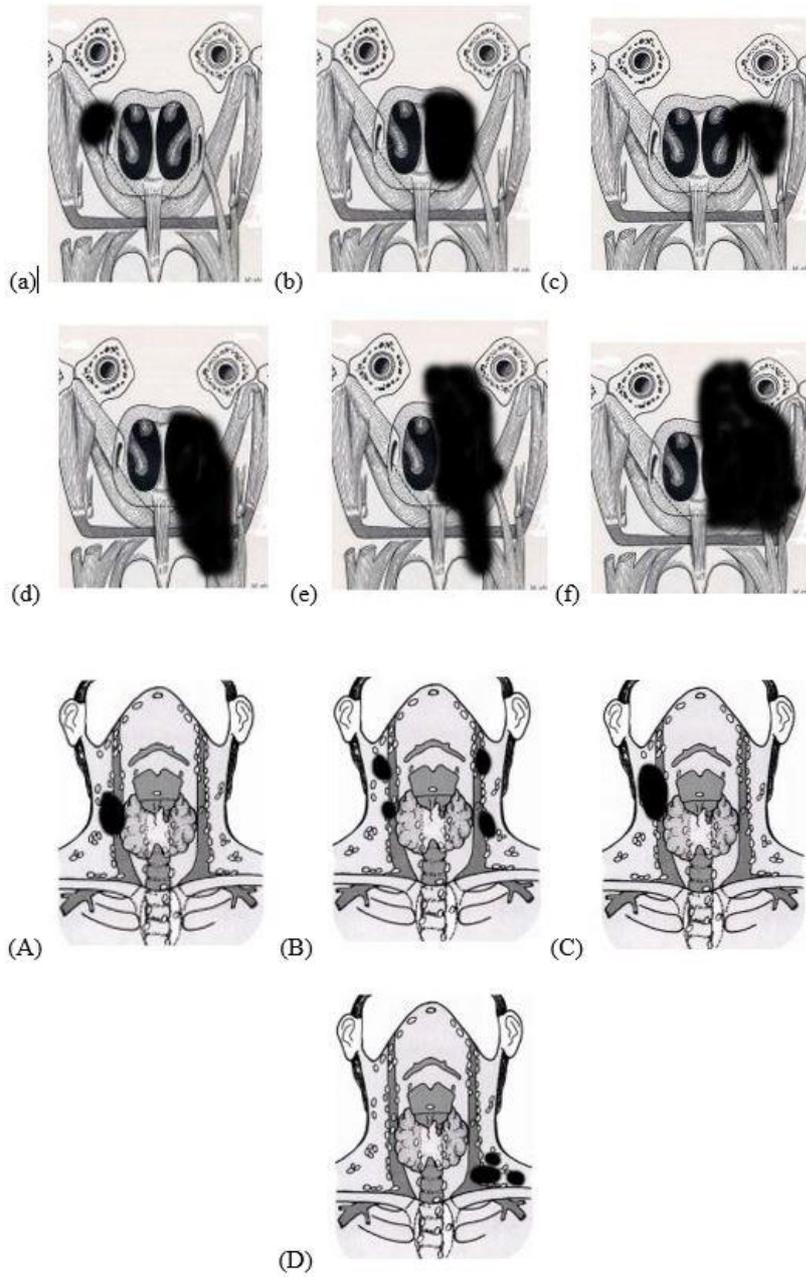


Figure 45 : Classification TNM dans l'UNPC : (a) T1 (b) T2 (c) T2a (d) T2b (e) T3 (A) N1 (B) N2 (C) N3a (D) N3b

3.5 Traitement

La classification des UNPC permet de définir une prise en charge thérapeutique mais également un pronostic. Il est un peu meilleur avec les UNPC qu'avec les carcinomes épidermoïdes car plus sensibles à la radiothérapie.

Le traitement repose essentiellement sur la radiothérapie. La chimiothérapie peut également être utilisée, notamment dans les types 2 et 3 qui y sont très sensibles. En revanche, il est très compliqué d'effectuer une chirurgie efficace à cause la proximité de la base du crâne et l'innervation complexe de cette zone anatomique. Elle peut cependant être le traitement de choix pour retirer des ganglions ou encore, en cas de récurrence locale isolée.

Le choix entre les différentes thérapeutiques dépend du stade de la tumeur.

La radiothérapie est utilisée dans les stades T1 à T2a à la dose de 65 à 70 Gy pendant 6 à 7 semaines. On peut également effectuer une radiothérapie prophylactique ganglionnaire à une dose de 45 à 50 Gy. Cette dose est fractionnée : 1,8 à 2 Gy par séance, 5 jours par semaine. Ces stades ont des taux de contrôle excellents qui avoisinent les 70 à 90%. En revanche ces taux descendent à 20-40% pour les tumeurs avancées avec ou sans métastases. La chimiothérapie est alors un moyen d'augmenter l'efficacité du traitement.

La chimiothérapie peut prendre plusieurs formes, elle peut être néo-adjuvante (avant la radiothérapie), concomitante à la radiothérapie ou encore concerner uniquement les métastases ganglionnaires. Elle est utilisée dans les stades plus avancés de la maladie (T2b à T4). Le protocole utilisé dans l'UNPC est le protocole BEC associant bléomycine, épirubicine et cisplatine (3 cures espacées de 3 semaines chacune). Il existe d'autres protocoles de chimiothérapie en cas de rechute ganglionnaire ou de dissémination métastatique (TPF associant taxotère, cisplatine et 5-fluoro-uracile ou encore protocole cisplatine, 5-fluoro-uracile) ("Oncolor: Carcinomes Nasopharyngés - Oncologik - OncoLogik" 2016).

Les effets indésirables de la chimiothérapie sont comme toujours spécifiques des produits utilisés mais également non-spécifiques, inhérents à toutes les chimiothérapies. En revanche la toxicité de la radiothérapie est particulière dans ce cas car elle touche une région anatomique précise. Elle provoque essentiellement une mucite dans les premières semaines de traitement mais il existe une toxicité tardive plus handicapante : l'hyposialie voire l'asialie chez 25 à 35% des patients. La radiothérapie localisée entraîne en effet une destruction des glandes salivaires. Ce manque de salive entraîne des complications dentaires fréquentes mais peut être prévenu par des bains de bouches fréquents (Foote et al. 1994). Il peut également y avoir des poussées de candidoses buccales nécessitant des traitements antifongiques locaux.

D'emblée, la survie est de 45% à 5 ans avec jusqu'à 60% pour les stades T1, T2 et T3. Le bon contrôle loco-régional obtenu avec la radiothérapie ne protège malheureusement pas des métastases à distance. La surveillance est donc indispensable afin de déceler les récurrences. Quand elles existent, elles sont le plus souvent précoces et peuvent être ganglionnaires mais cela ne représente que 10% des cas. En revanche les métastases à distance sont plus fréquentes, elles sont généralement viscérales et entraînent environ 30% de décès.

4. Le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

La greffe d'un organe est le dernier recours existant quand ce dernier est défaillant. En 2014, 5346 personnes ont reçu une greffe dont 3232 de rein. Le second organe le plus greffé est le foie (1280 patients). Actuellement, environ 55 000 personnes vivent avec un greffon fonctionnel. Malheureusement, le développement du don d'organe ces 10 dernières années ne suffit pas à faire diminuer l'attente avec plus de 20 000 personnes en attente d'un greffon ("Les Chiffres Clés - Don D'organes - Agence de La Biomédecine" 2016).

Après une greffe, le corps du receveur se défend contre le greffon qui lui apparaît comme du non-soi. Le système immunitaire a tendance à vouloir détruire le greffon et ce d'autant plus violemment que les groupes tissulaires du donneur et du receveur sont distants. Ainsi la greffe quelle qu'elle soit, est accompagnée d'un traitement immunosuppresseur à vie afin de limiter les phénomènes de rejets.

Nous pouvons évoquer 3 types de rejets distincts :

- Les rejets hyper-aigus apparaissent dans les minutes qui suivent la greffe mais ils sont aujourd'hui exceptionnels et évités grâce à l'examen pré-greffe montrant la compatibilité donneur-receveur. Il est le résultat de la présence chez le receveur d'anticorps anti-donneurs préexistants. Il n'y a pas d'infiltration cellulaire mais une activation du complément et une stimulation de la cellule endothéliale. Ceci qui va entraîner une thrombose vasculaire et la perte du greffon (Cai and Terasaki 2005).
- Les rejets aigus surviennent dans les semaines/mois qui suivent l'intervention. L'immunité cellulaire T infiltre le greffon et finit par le détruire. L'immunité humorale peut également reconnaître les cellules du greffon et entraîner sa destruction. Les deux mécanismes peuvent être concomitants ou non (Marks and Finke 2006). L'immunité cellulaire est bien jugulée par les médicaments anti-rejets mais l'immunité humorale reste aujourd'hui le problème majeur dans la prévention des rejets. Cependant, la survie du greffon est tout de même excellente à 1 an avec plus de 90% de survie.
- Les rejets chroniques dans lesquels les greffons sont progressivement détruits par une combinaison entre la réponse immunitaire, la toxicité des médicaments et des infections. Un juste équilibre entre ces trois composantes permet d'obtenir tout de même de bons résultats à long terme.

La prise en charge du risque de rejets implique donc d'instaurer une immunodépression chronique chez un individu afin de limiter sa réaction vis-à-vis du greffon. Cette immunosuppression entraîne une forte augmentation du risque de cancer secondaire. Les 2 cancers les plus fréquemment observés dans le cadre de cette immunosuppression sont le cancer de la peau et le SLPT. Le SLPT est un lymphome très agressif où des LB sont produits en grande quantité et ont un comportement anormal.

4.1 Épidémiologie

Le SLPT est la complication la plus grave chez un patient ayant subi une greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Il représente environ 2 à 10% des greffes et concerne plus fréquemment les LB que les LT. L'étiologie semble encore une fois multifactorielle mais le rôle de l'EBV est clairement décrit depuis longtemps que ce soit par des données biologiques ou moléculaires (List, Greco, and Vogler 1987). L'EBV est un des principaux cofacteurs contribuant au développement d'un SLPT mais il en existe une multitude. Le risque de développer un SLPT chez un patient greffé du rein ou du cœur est environ 20 à 120% plus important par rapport à la population générale. Enfin, il a été rapporté qu'il existe de fortes différences d'incidence en fonction de l'organe transplanté, du médicament immunosuppresseur mais également de l'âge du patient avec une fréquence plus importante chez les patients plus jeunes.

Par exemple sur une collection de données du *Cincinnati Transplant Tumor Registry*, incluant plus de 8000 patients transplantés, nous pouvons dégager ces deux tableaux :

Tableau IX: Données relatives (a) aux différences de répartitions des cancers en fonction de l'organe greffé et (b) aux des types de lymphomes retrouvés (Penn 1996).

	Renal		Hepatic	
	7,200 tumors*	%	329 tumors†	%
Skin cancers	2,819	39	48	15
Lymphomas	828	12	189	57
Kaposi's sarcoma	314	4	10	3
Carcinomas of cervix	278	4	4	1
Renal tumors	276	4	4	1
CA vulva/perineum	207	3	2	0.6
Carcinomas of colon	265	4	18	5

*In 6,707 patients.
†In 324 patients.

Type of Lymphoma	No. of Patients
PTLD	77
B-cell lymphoma	58
Lymphoma (type not specified)	21
Large cell lymphoma	15
Burkitt's lymphoma	5
B-cell hyperplasia	4
Plasmacytomas	3
T-cell lymphomas	3
Small cell lymphoma	1
Lymphosarcoma	1
Hodgkin's disease	1

Abbreviation: PTLD, posttransplantation lymphoproliferative disease.

Ainsi le SLPT (ou PTLD) et les lymphomes à cellules B sont les plus représentés. Pour la greffe rénale, le cancer de la peau est plus fréquent alors que c'est le SLPT dans le greffe hépatique.

4.2 Physiopathologie

Les connaissances sur la physiopathologie de ce SLPT sont encore partielles. Il semble évident qu'elle subit l'influence de nombreux facteurs et notamment celui de l'EBV. Nous pouvons également citer l'effet du traitement immunosuppresseur, la stimulation allo-antigénique chronique ou les infections virales.

4.2.1 Cellules pathologiques impliquées

En ce qui concerne les greffes d'organes solides, les cellules lymphomateuses proviennent principalement du receveur (Chadburn et al. 1995). Cependant, il existe également des cas de lymphocytes passagers (*passenger lymphocyte syndrome*), assez inhabituels dans les transplantations d'organes solides. Ce lymphocyte du donneur va échapper à l'immunité du receveur et provoquer le SLPT. Cette forme présente plusieurs particularités : survenue précoce du SLPT dans la première année, localisation préférentielle au niveau du greffon sans dissémination et pronostic plus favorable (Cserti-Gazdewich et al. 2009).

4.2.2 Facteurs de risques

4.2.2.1 Stimulation allo-antigénique chronique

La présence elle-même du greffon possédant son propre système d'antigènes va stimuler de manière permanente l'immunité du receveur. Malgré la présence de médicaments visant à réduire cette réaction, la stimulation répétée des lymphocytes du receveur peut entraîner une hyperplasie lymphoïde. L'expansion clonale des lymphocytes peut s'accompagner de mutations comme des réarrangements de gènes codant les immunoglobulines. Nous avons décrit dans le LyB le problème que posait un réarrangement touchant l'oncogène c-myc, il est identique dans ces cas de lymphoproliférations particulières entraînant une augmentation du risque de transformation néoplasique (Penn 1994).

4.2.2.2 Traitements immunosuppresseurs favorisant l'oncogénèse

Les médicaments immunosuppresseurs sont nombreux. On retrouve les inhibiteurs de la synthèse de l'IL-2 (ciclosporine et tacrolimus), les corticoïdes, les inhibiteurs de l'effet prolifératif lié à l'IL-2 par inhibition du cycle cellulaire (sirolimus et everolimus), les anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne α du récepteur à l'IL-2 (basilixumab et daclizumab), les inhibiteurs de la synthèse de l'ADN (azathioprine et mycophénolate mofétil), les anticorps anti-lymphocytaire, les sérums polyclonaux et les anticorps monoclonaux murin anti-CD3.

Parmi ces molécules, la ciclosporine et l'azathioprine peuvent endommager directement l'ADN et peuvent induire des tumeurs et notamment des lymphoproliférations (Penn 1987) (Bouwes Bavinck et al. 1996). Au-delà de l'utilisation d'une molécule en particulier, c'est surtout la dose globale d'immunosuppresseur utilisée qui augmente le risque de développer un SLPT. Ainsi, dans le cadre d'une double ou d'une triple immunosuppression (anti-calcineurine, corticoïdes +/- azathioprine), l'utilisation en association de globulines anti-

lymphocytaires (dans le cadre d'une insuffisance rénale) ou d'anticorps anti-CD3 (pour un rejet cortico-résistant) augmente considérablement le risque de SLPT (Walker et al. 1995).

Cependant, dans les études *in vivo* cherchant à montrer ces effets, les médicaments doivent être associés à des agents physico-chimiques particuliers pour provoquer l'apparition de tumeurs observables chez les cobayes.

Au-delà de l'action directe de ces médicaments, l'immunosuppression qu'ils maintiennent peut provoquer une réactivation virale de l'EBV augmentant aussi le risque de lymphoprolifération anormale.

4.2.2.3 L'infection par l'EBV

L'EBV a rapidement été identifié comme un agent causal très probable dans le SLPT (List, Greco, and Vogler 1987). Les SLPT résultent de la prolifération d'une population clonale de lymphocytes B ayant des caractéristiques anormales. Ces caractéristiques peuvent avoir été en partie acquises grâce à l'infection par l'EBV (Young and Rickinson 2004). Il existe plusieurs aspects qui permettent d'expliquer le rôle de l'EBV dans le SLPT. Tout d'abord, l'expression des antigènes de latence EBNA et LMP favorisant la prolifération. Selon les types de SLPT, le programme de latence retrouvé n'est pas tout à fait identique. Dans les SLPT polymorphes, la latence est de type 3 avec toutes les protéines EBNA, LMP et EBER exprimées. Pour les SLPT monomorphes, c'est une latence de type 1 avec expression EBNA1 et EBER seulement. Ces différentes protéines permettent de favoriser la survie et la prolifération des LB.

La présence d'une thérapie immunosuppressive permet aux lymphocytes B immortalisés de continuer leur multiplication sans aucune pression de l'immunité cellulaire (LT). S'ajoute à cela, des événements secondaires comme le réarrangement touchant l'oncogène *c-myc*, permettant l'apparition d'une population clonale immortalisée et tumorale (Locker and Nalesnik 1989). Ainsi l'infection par l'EBV peut être considérée comme un point de départ provoquant une primo-infection chez un receveur séronégatif EBV recevant un greffon EBV positif. Ce cas de figure est associé à un risque 24 fois supérieur de développer un SLPT (Walker et al. 1995).

4.3 Manifestations cliniques

Il y a 4 grands tableaux cliniques mis en évidence dans les SLPT (Guettier 1992).

1. MNI-like ressemblant à une mononucléose infectieuse. Nous pouvons alors observer des adénopathies multiples, une fièvre et une pharyngite. Ce type est observé chez des sujets jeunes, tôt après la transplantation et ont un bon pronostic.
2. Dysfonctionnement du greffon donnant une expression clinique propre à l'organe greffé. Le dysfonctionnement du greffon est le premier signe de rejet mais également d'atteinte du greffon par le SLPT. Nous retrouvons l'insuffisance rénale, l'infiltration pulmonaire ou encore la cholestase en fonction de l'organe greffé.

3. Le syndrome tumoral est la manifestation qui a le plus mauvais pronostic. Les lésions peuvent être simples ou multiples, elles sont majoritairement extra-ganglionnaires. Ces dernières touchent essentiellement le système digestif et le système nerveux central (SNC). Il existe aussi des cas où le SLPT est localisé à l'organe greffé mais ceux-ci présentent des difficultés de diagnostic car les lésions sont souvent étroitement liées aux lésions de rejets. Malgré cela, 40% des formes de SLPT sont purement ganglionnaires. Ce tableau clinique est retrouvé chez des patients plus âgés avec une apparition plus tardive post-greffe (5 ans en moyenne).
4. La forme disséminée fulminante est plutôt rare mais donne lieu à une défaillance multi-viscérale. Elle est surtout liée à une immunosuppression majeure comme c'est le cas dans les greffes de moelle osseuse.

4.4 Outils diagnostic

Le diagnostic présomptif se fait sur un faisceau d'arguments : signes cliniques, facteurs de risque observés en post-greffe, charge virale EBV...

Le diagnostic de certitude repose sur une multitude de paramètres. L'histologie et la cytologie sont insuffisantes, elles doivent être complétées par d'autres analyses qui vont permettre d'établir un pronostic prenant en compte la capacité proliférative de la lésion, les capacités de défense de l'individu et le stade de la maladie.

La cytométrie en flux permet de définir quelles cellules lymphoïdes sont impliquées. L'immunohistochimie met en évidence la présence de la protéine LMP-1, marqueur des tumeurs associées à l'EBV (Kaplan et al. 1994). L'hybridation *in situ* avec les sondes EBER 1 et 2 permettent de mettre en évidence la présence de l'EBV (Figure 46). C'est une rapide sensible, rapide et spécifique.

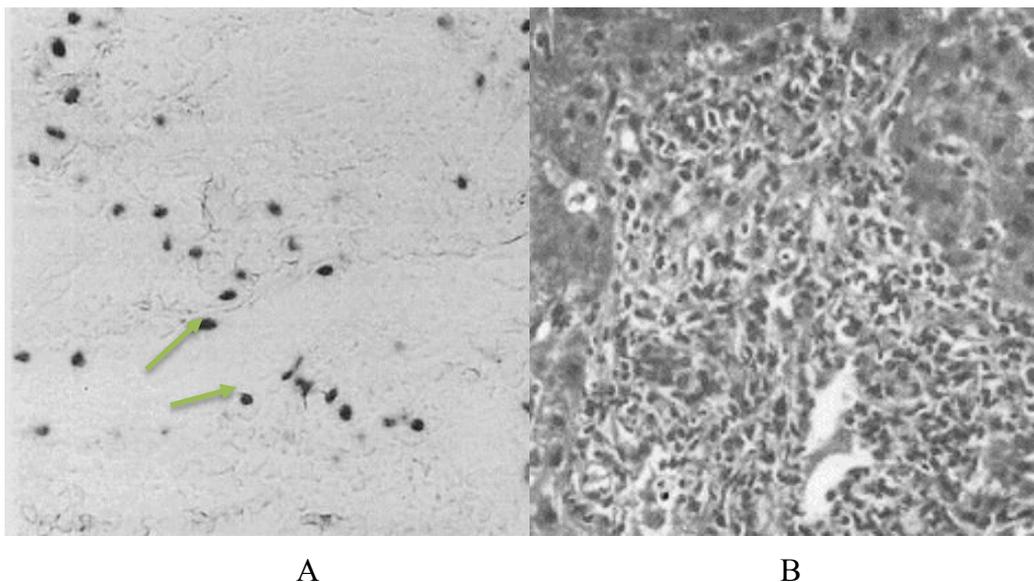


Figure 46 : Infiltration lymphocytaire d'une veine porte par des cellules EBV positives– Observation au microscope électronique (Randhawa et al. 1992)

La Figure 46 (A) montre environ 20% de lymphocytes infectés par EBV (indiqués par des flèches vertes). La mise en évidence se fait par hybridation *in situ* par des sondes EBER 1 et 2. La Figure 46 (B) montre l'infiltrat lymphocytaire coloré à l'hématoxyline et éosine touchant la veine porte et entraînant un rejet de greffe hépatique.

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) quantitative est réalisée de manière systématique et permet de prendre en charge rapidement les situations à haut risque (Rooney et al. 1995). Le suivi de la charge virale est nécessaire pour suivre l'efficacité des traitements. Le caryotype montre les anomalies génétiques pouvant être impliquées dans le processus cancéreux.

Enfin l'étude du réarrangement des gènes codant les immunoglobulines permet de montrer si l'affection est mono- ou polyclonale et la cytogénétique met en évidence les anomalies chromosomiques fréquemment rencontrées.

Ces techniques permettent de distinguer 4 catégories de SLPT qui ne sont pas tout à fait identiques à la classification clinique (Weltgesundheitsorganisation, Swerdlow, and International Agency for Research on Cancer 2008).

La forme MNI-like est associée à une atteinte de l'anneau de Waldeyer, une hyperplasie ganglionnaire diffuse et des signes généraux associés. L'histologie permet de montrer une hyperplasie plasmocytaire polyclonale. Un seul clone EBV avec expression de EBERs et LMP1 infecte la cellule et il n'y a pas de mutations somatiques touchant les gènes suppresseurs de tumeurs ou les oncogènes. De plus, il y a une préservation au moins partielle de l'architecture ganglionnaire.

Les SLPT polymorphes sont caractérisés par des lésions destructrices avec de possibles nécroses. Les cellules retrouvées sont diverses et plutôt petites : lymphoblastes et plasmocytes. L'atteinte peut être ganglionnaire ou extra ganglionnaire. L'immunophénotypage permet de mettre en évidence des LB CD20+ et CD30+ et l'hybridation avec les sondes EBER est positive. On retrouve parfois des anomalies génétiques (mutations oncogéniques).

Les SLPT monomorphes sont de 2 types avec d'une part les SLPT monomorphes touchant la lignée B et d'autre part les SLPT monomorphes touchant la lignée T/NK. Ils suivent la même classification que les lymphomes de l'immunocompétent.

Pour les lignées B, le type le plus fréquent est le lymphome B diffus à grandes cellules mais il peut parfois être de type Burkitt, plasmoblastique ou encore plasmocytaire. C'est typiquement le cas où l'immunophénotypage est indispensable pour faire la distinction entre les différentes formes. Le phénotype le plus fréquent post-greffe est CD20+ CD10- MUM1+ et EBER+. Il correspond à un lymphome B diffus à grandes cellules. Les formes plasmoblastiques sont plutôt CD20- CD138+ et EBER+. Les anomalies cytogénétiques sont très fréquentes.

Pour les lignées T/NK, on retrouve tous les types de lymphomes T/NK avec une majorité de lymphomes T périphériques. L'association à l'EBV n'est pas majoritaire avec

seulement 30% des cas. La localisation est souvent extra-ganglionnaire et le pronostic très mauvais.

Les SLPT Hodgkin-like est le type le moins fréquent des SLPT. On le retrouve souvent après une greffe de rein. Il est associé à l'EBV dans 100% des cas. La différence avec le lymphome de Hodgkin classique se situe au niveau des cellules RS qui sont en réalité des cellules RS-like avec un phénotype différent (CD45+ CD30+ CD15- CD20+ et EBER+).

4.5 Traitement

Le choix du traitement doit se faire en tenant compte des mécanismes impliqués dans l'oncogénèse des SLPT. Le diagnostic permet de classer les différents SLPT et sert de référence au choix du traitement.

4.5.1 Réduction de l'immunosuppression - détransplantation

La réduction de l'immunosuppression, si elle est possible, permet de restaurer une réponse antivirale normale et d'éviter l'oncogénicité directe de certaines molécules. Dans 25% des cas la résolution est simple par cette prise en charge (Leblond et al. 1995). Il peut également être intéressant de changer d'immunosuppresseur et d'utiliser par exemple le sirolimus qui présente une activité anti-tumorale (Law 2005). Dans la cadre de greffe rénale, la détransplantation peut être envisagée. Elle répond à 2 problèmes, le fait de retirer le greffon permet d'arrêter le traitement immunodépresseur et met un terme à la stimulation alloantigénique chronique qui est un facteur de risque important de SLPT. Cependant, en dehors de ce cas particulier, le retrait du greffon n'existe pas.

Pour des organes vitaux comme le cœur et le foie, la diminution de l'immunosuppression ou la détransplantation ne sont pas envisageables. De plus dans la plupart des cas, le SLPT est plus tardifs et ce traitement est insuffisant.

4.5.2 Chirurgie-radiothérapie

Dans le cadre de localisations uniques, une intervention chirurgicale est intéressante. Elle permet d'effectuer les prélèvements indispensables au diagnostic mais également de retirer la tumeur. C'est notamment la stratégie thérapeutique de choix dans les localisations digestives ou cérébrales uniques (Stieber et al. 1991). La radiothérapie présente également des avantages dans des manifestations locales, notamment cérébrales. Elle peut se faire en association ou non avec la chimiothérapie (Penn and Porat 1995).

4.5.3 Stratégie antivirale

Étant donné l'étroite relation entre EBV et SLPT, l'utilisation d'antiviraux comme l'aciclovir ou de ganciclovir en cas de couple EBV+/EBV- ou pendant les périodes de forte immunosuppression permettrait d'abaisser le risque de développer un SLPT (Funch et al. 2005). Cependant, ces deux médicaments ne sont pas actifs sur la forme latente du virus qui est circulaire et dépourvue de thymidine kinase. L'utilisation de ces molécules est généralement concomitante à un allègement du traitement immunodépresseur. A partir de ces observations, il est difficile de quantifier la réelle efficacité d'un traitement antiviral préventif par rapport à la diminution de l'immunosuppression.

Il existe également une approche thérapeutique qui consiste à induire le gène de la thymidine kinase dans les cellules transformées et infectées par EBV. On utilise notamment l'acide butyrique pour cela. La thymidine kinase est la cible de l'aciclovir et du ganciclovir. L'administration d'arginine-butyrates et de ganciclovir a permis d'obtenir une rémission complète dans le cas d'un lymphome B associé à EBV (Faller, Mentzer, and Perrine 2001).

4.5.4 Immunothérapie

L'utilisation d'anticorps murins anti-CD21, CD24, CD37 et CD38 a donné de bons résultats dans le cas de SLPT polyclonaux mais elle présente des inconvénients majeurs : les anticorps ne passent pas la barrière hémato-encéphalique et ne peuvent donc pas servir au traitement de localisations cérébrales, elle est strictement inefficace quand les cellules transformées n'expriment pas le CD correspondant et elle est très peu efficace voire nulle dans le traitement des SLPT monoclonaux (Benkerrou et al. 1998). Les anticorps anti-cellules B sont nombreux et font l'objet d'essais clinique à l'exception de l'anti-CD20 qui est commercialisé sous le nom de spécialité Mabthera® (rituximab).

Certaines cytokines sont surexprimées dans les SLPT, notamment celles qui favorisent la prolifération des LB (TNF α , IL-1 et IL-6). L'IL-6 notamment est un facteur de croissance reconnu pour les LB infectés par EBV. L'utilisation *in vivo* d'anticorps anti-IL6 a permis d'obtenir des résultats encourageants (Moreau et al. 2000).

4.5.5 Chimiothérapie conventionnelle

Quand la diminution de l'immunodépression n'est pas efficace, la chimiothérapie est souvent la seule alternative. Généralement, on utilise des protocoles qui sont efficaces sur des lymphomes chez l'immunocompétent comme CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Oncovine = vincristine, Prednisolone), ProMACE-CytaBOM (polychimiothérapie à base de cyclophosphamide, doxorubicine, etoposide, bléomycine, vincristine, methotrexate, prednisone). Ces traitements posent un souci majeur de toxicité, notamment sur le greffon, et la mortalité est élevée. Ils semblent cependant plus efficaces dans les SLPT tardifs avec jusqu'à 75% de rémission complète (Swinnen et al. 2008).

Le choix des molécules tient évidemment compte de l'organe greffé en évitant au maximum les protocoles ayant des toxicités spécifiques pour le greffon (anthracycline pour la greffe cardiaque par exemple).

4.5.6 Prévention

Les SLPT sont des manifestations gravissimes et la première stratégie indispensable est de les prévenir. En pré-greffe il est primordial de vérifier les sérologies EBV afin d'éviter les discordances donneur/receveur. L'EBV est un facteur de risque très important dont il faut absolument tenir compte. En post greffe, les cliniciens doivent toujours garder à l'esprit que l'immunodépression doit se faire à dose minimale efficace. Un traitement immunosuppresseur au long court est indispensable à la survie du greffon mais une immunodépression trop importante augmente également le risque de développer un SLPT. L'adaptation du traitement relève donc d'un jeu d'équilibriste.

Conclusion

Le virus EBV infecte 95% de la population adulte. En laboratoire, ce virus est capable d'immortaliser les LB et d'induire une transformation cellulaire. Chez l'Homme la primo-infection peut être asymptomatique ou se manifester par une maladie infectieuse aiguë : la mononucélose infectieuse. C'est également un virus oncogène pouvant donner des cancers lymphoïdes et épithéliaux redoutables chez des individus sains ou immunodéprimés. L'absence de molécule antivirale efficace pour être utilisée en clinique aujourd'hui nous incite donc à approfondir nos connaissances sur les mécanismes mis en jeu dans l'oncogénicité du virus afin de lutter avec efficacité contre ces cancers. (Greco et al. 2007 ; Gershburg and Pagano 2005). Les mécanismes physiopathologiques impliqués, même s'ils ont été découverts en 1964, restent des modèles intéressants et laissent en suspens des problèmes médicaux intéressants que la Recherche tente encore aujourd'hui de résoudre.

Les protéines virales présentes lors du cycle latent sont indispensables à la survie de l'EBV à bas niveau mais surtout au détournement des voies de signalisation cellulaire en faveur du virus. Ainsi dans les pathologies que nous avons décrites, la réplication virale joue un rôle important dans l'initiation du processus cancéreux. Le virus n'a pas un rôle direct en transformant une cellule saine en cellule cancéreuse mais plutôt un rôle de facteur favorisant. Ainsi la présence du virus permet à des cellules anormales qui devraient être éradiquées de rester en place et même de proliférer. La présence de ces anomalies cellulaires est souvent liée à d'autres cofacteurs. L'association de ces cofacteurs et de l'infection EBV explique que les manifestations cancéreuses soient cantonnées à des zones géographiques ou des situations cliniques bien définies. Malheureusement ce sont souvent des endroits où l'accès aux soins, et notamment à des protocoles de chimiothérapies lourds, longs et coûteux, est difficile. De même, l'inclusion dans des essais cliniques indispensables à la poursuite des recherches en cours est très complexe.

Le traitement de cancers associés à l'EBV ressemble donc aux traitements classiques en oncologie avec des chimiothérapies en plusieurs cycles et un suivi de la réponse au traitement permettant de l'adapter. Parfois la radiothérapie y est associée notamment dans des atteintes anatomiques particulières. Il serait plus simple de lutter contre le virus directement plutôt que de combattre les manifestations qu'il engendre. Néanmoins, la perspective d'éradiquer un tel virus, capable de se répliquer à très bas niveau, semble encore lointaine. Cependant les connaissances actuelles s'étoffent et les prises en charge s'améliorent grâce à la recherche et aux essais cliniques.

L'un des moyens les plus prometteurs de lutter contre l'ensemble des pathologies liées à l'EBV serait de le faire disparaître grâce à la vaccination comme ce fut le cas pour un certain nombre d'autres virus. Des essais sont en cours dans la mise au point de vaccins prophylactiques et thérapeutiques (Jeffrey I. Cohen 2015). La vaccination prophylactique cible la gp350. Dans un essai clinique de phase 2, elle a montré une réduction du nombre de

mononucléoses infectieuses symptomatiques et semble diminuer l'infection virale (Moutschen et al. 2007). Il existe également des vaccins recombinants anti-gp350 ou ciblant EBNA-3A mais à chaque fois les résultats sur l'infection virale ne sont pas probants. D'autres vaccins thérapeutiques sont également à l'essai. Ils sont produits sur la base d'un *Poxvirus* modifié (*Modified vaccinia ankara* - MVA) qui exprime des portions de LMP-1, EBNA-1 ou encore LMP-2. Dans ces essais, il y a des réponses cellulaires T anti-LMP-2 et EBNA-1 et une diminution du nombre de copies du virus dans le plasma dans beaucoup de cas. Néanmoins le retentissement clinique est encore mal évalué (Hui et al. 2013 ; Taylor et al. 2014). En revanche il existe une autre approche plus prometteuse qui consiste à modifier des cellules dendritiques autologues : soit en incluant la protéines LMP-2, soit en intégrant un *Adenovirus* exprimant LMP-2 et une partie de LMP-1. On observe alors des réponses cellulaires T importantes contre ces protéines virales. Les résultats rapportent des réponses partielles, des maladies qui se stabilisent et même des régressions tumorales dans certains NPC (Lin et al. 2002 ; Chia et al. 2012).

Le virus EBV est un paradoxe. C'est le premier virus pour lequel il a été mis en évidence une capacité oncogénique et pourtant les recherches continuent encore aujourd'hui ; le sujet n'est pas encore complètement maîtrisé. Malgré de bonnes connaissances (structurelles, épidémiologiques, physiopathologiques), les zones d'ombres entourant les manifestations oncogènes restent importantes. Ainsi depuis le début des années 2010, la vaccination anti-EBV est devenue un besoin et la recherche va bien dans ce sens. Comme pour l'hépatite B et le papillomavirus, d'autres virus oncogènes pour lesquels il existe un vaccin, il est aujourd'hui temps de trouver une solution et d'apporter une réponse vaccinale aux 200 000 cas annuels de manifestations oncogènes liées à l'EBV.

Bibliographie

- Abdel-Hamid, M., J. J. Chen, N. Constantine, M. Massoud, and N. Raab-Traub. 1992. "EBV Strain Variation: Geographical Distribution and Relation to Disease State." *Virology* 190 (1): 168–75.
- Agopian, Julie, Jean-Marc Navarro, Anne-Claire Gac, Yannick Lecluse, Mélanie Briand, Pierre Grenot, Pascal Gauduchon, et al. 2009. "Agricultural Pesticide Exposure and the Molecular Connection to Lymphomagenesis." *The Journal of Experimental Medicine* 206 (7): 1473–83. doi:10.1084/jem.20082842.
- Aitken, C., S. K. Sengupta, C. Aedes, D. J. Moss, and T. B. Sculley. 1994. "Heterogeneity within the Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 2 Gene in Different Strains of Epstein-Barr Virus." *The Journal of General Virology* 75 (Pt 1) (January): 95–100.
- Altmann, Markus, Dagmar Pich, Romana Ruiss, Jindong Wang, Bill Sugden, and Wolfgang Hammerschmidt. 2006. "Transcriptional Activation by EBV Nuclear Antigen 1 Is Essential for the Expression of EBV's Transforming Genes." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (38): 14188–93. doi:10.1073/pnas.0605985103.
- Altun, M., A. Fandi, O. Dupuis, E. Cvitkovic, Z. Krajina, and F. Eschwege. 1995. "Undifferentiated Nasopharyngeal Cancer (UCNT): Current Diagnostic and Therapeutic Aspects." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 32 (3): 859–77. doi:10.1016/0360-3016(95)00516-2.
- "ANABIBLE - Lymphome de Burkitt." 2016. Accessed September 22. <http://anabible.webethan.org/spip.php?article3401>.
- Baer, R., A. T. Bankier, M. D. Biggin, P. L. Deininger, P. J. Farrell, T. J. Gibson, G. Hatfull, G. S. Hudson, S. C. Satchwell, and C. Séguin. 1984. "DNA Sequence and Expression of the B95-8 Epstein-Barr Virus Genome." *Nature* 310 (5974): 207–11.
- Bargou, R. C., F. Emmerich, D. Krappmann, K. Bommert, M. Y. Mapara, W. Arnold, H. D. Royer, et al. 1997. "Constitutive Nuclear Factor-kappaB-RelA Activation Is Required for Proliferation and Survival of Hodgkin's Disease Tumor Cells." *The Journal of Clinical Investigation* 100 (12): 2961–69. doi:10.1172/JCI119849.
- Beagley, Kenneth W., and Christine M. Gockel. 2003. "Regulation of Innate and Adaptive Immunity by the Female Sex Hormones Oestradiol and Progesterone." *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 38 (1): 13–22.
- Benkerrou, Malika, Jean-Philippe Jais, Véronique Leblond, Anne Durandy, Laurent Sutton, Pierre Bordigoni, Jane Luce Garnier, et al. 1998. "Anti-B-Cell Monoclonal Antibody Treatment of Severe Posttransplant B-Lymphoproliferative Disorder: Prognostic Factors and Long-Term Outcome." *Blood* 92 (9): 3137–47.
- Bertrand, S., R. Berger, T. Philip, A. Bernheim, P. A. Bryon, J. Bertoglio, J. F. Doré, M. Brunat-Mentigny, and G. M. Lenoir. 1981. "Variant Translocation in a Non Endemic Case of Burkitt's Lymphoma: T (8;22) in an Epstein-Barr Virus Negative Tumour and in a Derived Cell Line." *European Journal of Cancer* 17 (5): 577–84.

- Blay, Jean-Yves. 2010. "Les Cibles Membranaires de La Cellule Tumorale : 1ère Partie." http://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/les_cibles_membranaires_de_la_cellule_tumorale_1ere_partie_287356/ouvrage.phtml.
- Bochkarev, Alexey, Jean A. Barwell, Richard A. Pfuetzner, William Furey Jr., Aled M. Edwards, and Lori Frappier. 1995. "Crystal Structure of the DNA-Binding Domain of the Epstein-Barr Virus Origin-Binding Protein EBNA1." *Cell* 83 (1): 39–46. doi:10.1016/0092-8674(95)90232-5.
- Bouwes Bavinck, J. N., D. R. Hardie, A. Green, S. Cutmore, A. MacNaught, B. O'Sullivan, V. Siskind, F. J. Van Der Woude, and I. R. Hardie. 1996. "The Risk of Skin Cancer in Renal Transplant Recipients in Queensland, Australia. A Follow-up Study." *Transplantation* 61 (5): 715–21.
- Brennan, Bernadette. 2006. "Nasopharyngeal Carcinoma." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1 (June): 23. doi:10.1186/1750-1172-1-23.
- Brice, Pauline, and Delphine Sénécal. 2013. *Le lymphome hodgkinien*. John Libbey Eurotext.
- Brousset, P., D. Schlaifer, F. Meggetto, E. Bachmann, S. Rothenberger, J. Pris, G. Delsol, and H. Knecht. 1994. "Persistence of the Same Viral Strain in Early and Late Relapses of Epstein-Barr Virus-Associated Hodgkin's Disease." *Blood* 84 (8): 2447–51.
- Burcheri, Donadio, Garrido, Legouffe, Quinquenet, Quittet, Rolland, et al. 2013. "Référentiel Régional Onco-LR, Lymphome de Burkitt." http://www.oncolr.org/upload/Espace_professionnel/Recommandations_regionales/Validation_Lymphome_de_Burkitt.pdf.
- Burt, Richard D., Thomas L. Vaughan, and Barbara McKnight. 1992. "Descriptive Epidemiology and Survival Analysis of Nasopharyngeal Carcinoma in the United States." *International Journal of Cancer* 52 (4): 549–56. doi:10.1002/ijc.2910520409.
- Cai, Junchao, and Paul I. Terasaki. 2005. "Human Leukocyte Antigen Antibodies for Monitoring Transplant Patients." *Surgery Today* 35 (8): 605–12. doi:10.1007/s00595-005-3015-6.
- Campo, Elias, Steven H. Swerdlow, Nancy L. Harris, Stefano Pileri, Harald Stein, and Elaine S. Jaffe. 2011. "The 2008 WHO Classification of Lymphoid Neoplasms and beyond: Evolving Concepts and Practical Applications." *Blood* 117 (19): 5019–32. doi:10.1182/blood-2011-01-293050.
- Carbone, P. P., H. S. Kaplan, K. Musshoff, D. W. Smithers, and M. Tubiana. 1971. "Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification." *Cancer Research* 31 (11): 1860–61.
- Carracedo, A., and P. P. Pandolfi. 2008. "The PTEN–PI3K Pathway: Of Feedbacks and Cross-Talks." *Oncogene* 27 (41): 5527–41. doi:10.1038/onc.2008.247.
- "Caryotype: Le Lymphome de Burkitt." 2015. *DocCheck Pictures*. Accessed August 7. <http://pictures.doccheck.com/fr/photo/21747-caryotype-le-lymphome-de-burkitt>.

- Cayrol, C, and E K Flemington. 1996. "The Epstein-Barr Virus bZIP Transcription Factor Zta Causes G0/G1 Cell Cycle Arrest through Induction of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors." *The EMBO Journal* 15 (11): 2748–59.
- Chadburn, A., N. Suciú-Foca, E. Cesarman, E. Reed, R. E. Michler, and D. M. Knowles. 1995. "Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders Arising in Solid Organ Transplant Recipients Are Usually of Recipient Origin." *The American Journal of Pathology* 147 (6): 1862–70.
- Chellapandian, Deepakbabu, Rupali Das, Kristin Zelle, Susan J. Wiener, Huaqing Zhao, David T. Teachey, and Kim E. Nichols. 2013. "Treatment of Epstein Barr Virus-Induced Haemophagocytic Lymphohistiocytosis with Rituximab-Containing Chemo-Immunotherapeutic Regimens." *British Journal of Haematology* 162 (3): 376–82.
- Chia, W. K., W.-W. Wang, M. Teo, W. M. Tai, W. T. Lim, E. H. Tan, S. S. Leong, et al. 2012. "A Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of an Adenovirus- Δ LMP1-LMP2 Transduced Dendritic Cell Vaccine in Patients with Advanced Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma." *Annals of Oncology* 23 (4): 997–1005. doi:10.1093/annonc/mdr341.
- Cohen, J. I., F. Wang, J. Mannick, and E. Kieff. 1989. "Epstein-Barr Virus Nuclear Protein 2 Is a Key Determinant of Lymphocyte Transformation." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86 (23): 9558–62.
- Cohen, Jeffrey I. 2000. "Epstein–Barr Virus Infection." *New England Journal of Medicine* 343 (7): 481–92. doi:10.1056/NEJM200008173430707.
- Cohen, Jeffrey I. 2015. "Epstein–barr Virus Vaccines." *Clinical & Translational Immunology* 4 (1): e32. doi:10.1038/cti.2014.27.
- Cohen, Jeffrey I., and Kristen Lekstrom. 1999. "Epstein-Barr Virus BARF1 Protein Is Dispensable for B-Cell Transformation and Inhibits Alpha Interferon Secretion from Mononuclear Cells." *Journal of Virology* 73 (9): 7627–32.
- Connolly, Sarah A., Julia O. Jackson, Theodore S. Jardetzky, and Richard Longnecker. 2011. "Fusing Structure and Function: A Structural View of the Herpesvirus Entry Machinery." *Nature Reviews Microbiology* 9 (5): 369–81. doi:10.1038/nrmicro2548.
- Correa, Rita Mariel, María Dolores Fellner, Lidia Virginia Alonio, Karina Durand, Angélica R. Teysié, and María Alejandra Picconi. 2004. "Epstein-Barr Virus (EBV) in Healthy Carriers: Distribution of Genotypes and 30 Bp Deletion in Latent Membrane Protein-1 (LMP-1) Oncogene." *Journal of Medical Virology* 73 (4): 583–88. doi:10.1002/jmv.20129.
- Cracco, C., M. Divine, and B. Maitre. 2007. "Atteintes Thoraciques Au Cours Des Lymphomes Hodgkiniens." *Revue Des Maladies Respiratoires* 24 (8): 999–1012. doi:10.1016/S0761-8425(07)92764-3.

- Cserti-Gazdewich, Christine M., Thomas K. Waddell, Lianne G. Singer, Cecilia Chaparro, Jacob M. Pendergrast, Janice Hawes, Neal denHollander, Kathryn Tinckam, and Shaf Keshavjee. 2009. "Passenger Lymphocyte Syndrome with or without Immune Hemolytic Anemia in All Rh-Positive Recipients of Lungs from Rhesus Alloimmunized Donors: Three New Cases and a Review of the Literature." *Transfusion Medicine Reviews* 23 (2): 134–45. doi:10.1016/j.tmr.2008.12.003.
- Degeorges, Stéphane, Adeline Mesnil, Anne-Marie Marion-Audibert, Fadhéla Bouafia-Sauvy, Françoise Berger, Brigitte Bancel, Raphaëlle Barnoud, Agnès Rode, Denis Péré-Vergé, and Jean-Christophe Souquet. 2008. "Manifestations anorectales, en rapport avec un lymphome de Burkitt associé au virus Epstein Barr, chez une malade immunocompétente." [/data/revues/03998320/00310004/442/](http://www.em-consulte.com/en/article/130192), March. <http://www.em-consulte.com/en/article/130192>.
- Duggan, David B., Gina R. Petroni, Jeffrey L. Johnson, John H. Glick, Richard I. Fisher, Joseph M. Connors, George P. Canellos, and Bruce A. Peterson. 2003. "Randomized Comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease: Report of an Intergroup Trial." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (4): 607–14.
- Edwards, J. M., and M. Woodroof. 1979. "EB Virus-Specific IgA in Serum of Patients with Infectious Mononucleosis and of Healthy People of Different Ages." *Journal of Clinical Pathology* 32 (10): 1036–40.
- Epstein, M.A, B.G Achong, and Y.M Barr. 1964. "VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA." *The Lancet* 283 (7335): 702–3. doi:10.1016/S0140-6736(64)91524-7.
- "Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases." 2016. Accessed September 14. <https://www.hindawi.com/journals/jir/2013/535738/fig1/>.
- Eskild, Anne, Anne-Lise Bruu, Babill Stray-Pedersen, and Pål Jenum. 2005. "Epstein-Barr Virus Infection during Pregnancy and the Risk of Adverse Pregnancy Outcome." *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 112 (12): 1620–24. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00764.x.
- Fafi-Kremer, Samira, Patrice Morand, Jean-Paul Brion, Patricia Pavese, Monique Baccard, Raphaelle Germi, Odile Genoulaz, et al. 2005. "Long-Term Shedding of Infectious Epstein-Barr Virus after Infectious Mononucleosis." *The Journal of Infectious Diseases* 191 (6): 985–89. doi:10.1086/428097.
- Faller, D. V., S. J. Mentzer, and S. P. Perrine. 2001. "Induction of the Epstein-Barr Virus Thymidine Kinase Gene with Concomitant Nucleoside Antivirals as a Therapeutic Strategy for Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies." *Current Opinion in Oncology* 13 (5): 360–67.
- Flemington, E, and S H Speck. 1990. "Epstein-Barr Virus BZLF1 Trans Activator Induces the Promoter of a Cellular Cognate Gene, c-Fos." *Journal of Virology* 64 (9): 4549–52.

- Foote, R L, C L Loprinzi, A R Frank, J R O'Fallon, S Gulavita, H H Tewfik, M A Ryan, J M Earle, and P Novotny. 1994. "Randomized Trial of a Chlorhexidine Mouthwash for Alleviation of Radiation-Induced Mucositis." *Journal of Clinical Oncology* 12 (12): 2630–33. doi:10.1200/jco.1994.12.12.2630.
- Forman, D., F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Pineros, E. Steliarova-Foucher, R. SWaminathan, and J. Ferlay. 2014. "Cancer Incidence in Five Continents Vol. X." IARC Scientific Publications. https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/CI5volX_Full.pdf.
- Frank, D., E. Cesarman, Y. F. Liu, R. E. Michler, and D. M. Knowles. 1995. "Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders Frequently Contain Type A and Not Type B Epstein-Barr Virus." *Blood* 85 (5): 1396–1403.
- Fujita, Shuichi, Nathan Buziba, Atsushi Kumatori, Masachika Senba, Akira Yamaguchi, and Kan Toriyama. 2004. "Early Stage of Epstein-Barr Virus Lytic Infection Leading to The 'starry Sky' pattern Formation in Endemic Burkitt Lymphoma." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 128 (5): 549–52. doi:10.1043/1543-2165(2004)128<549:ESOEVL>2.0.CO;2.
- Funch, Donnie P., Alexander M. Walker, Gary Schneider, Najat J. Ziyadeh, and Mark D. Pescovitz. 2005. "Ganciclovir and Acyclovir Reduce the Risk of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Renal Transplant Recipients." *American Journal of Transplantation* 5 (12): 2894–2900. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01115.x.
- Gandhi, Maher K., Judy T. Tellam, and Rajiv Khanna. 2004. "Epstein–Barr Virus-Associated Hodgkin's Lymphoma." *British Journal of Haematology* 125 (3): 267–81. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04902.x.
- "Généralités Sur Les Virus." 2016. Accessed December 14. <http://www.microbiologie-medicale.fr/virologie/generalitesvirus.htm>.
- Germi, R., M. Baccard, J.-M. Seigneurin, and P. Morand. 2011. "Infections à virus Epstein-Barr." *EMC - Maladies infectieuses* 8 (4): 1–14. doi:10.1016/S1166-8598(11)50125-5.
- Gershburg, Edward, and Joseph S. Pagano. 2005. "Epstein–Barr Virus Infections: Prospects for Treatment." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56 (2): 277–81. doi:10.1093/jac/dki240.
- Girard, Pierre-Marie, Christine Katlama, and Gilles Pialoux. 2007. *VIH. Edition 2007*. Wolters Kluwer France.
- Glaser, S. L., R. J. Lin, S. L. Stewart, R. F. Ambinder, R. F. Jarrett, P. Brousset, G. Pallesen, et al. 1997. "Epstein-Barr Virus-Associated Hodgkin's Disease: Epidemiologic Characteristics in International Data." *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 70 (4): 375–82.
- Goldschmidts, W. L., K. Bhatia, J. F. Johnson, N. Akar, M. I. Gutiérrez, D. Shibata, M. Carolan, A. Levine, and I. T. Magrath. 1992. "Epstein-Barr Virus Genotypes in AIDS-Associated Lymphomas Are Similar to Those in Endemic Burkitt's Lymphomas." *Leukemia* 6 (9): 875–78.

- Gratama, J. W., and I. Ernberg. 1995. "Molecular Epidemiology of Epstein-Barr Virus Infection." *Advances in Cancer Research* 67: 197–255.
- Greco, A., J.-J. Diaz, D. Thouvenot, and F. Morfin. 2007. "Novel Targets for the Development of Anti-Herpes Compounds." *Infectious Disorders Drug Targets* 7 (1): 11–18.
- Griffin, BE, and L Karran. 1983. "Immortalization of Monkey Epithelial Cells by Specific Fragments of Epstein-Barr Virus DNA." *Nature* 309 (5963): 78–82. doi:10.1038/309078a0.
- Guettier, C. 1992. "Les Proliférations Lymphoïdes Après Transplantation D'organe." In *Annales de Pathologie*, 12:85–97. Masson. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=5517649>.
- Gutsch, D E, E A Holley-Guthrie, Q Zhang, B Stein, M A Blonar, A S Baldwin, and S C Kenney. 1994. "The bZIP Transactivator of Epstein-Barr Virus, BZLF1, Functionally and Physically Interacts with the p65 Subunit of NF-Kappa B." *Molecular and Cellular Biology* 14 (3): 1939–48.
- Hammerschmidt, W., and B. Sugden. 1988. "Identification and Characterization of oriLyt, a Lytic Origin of DNA Replication of Epstein-Barr Virus." *Cell* 55 (3): 427–33.
- Hebting, Jean-Marie, and Ghislaine Ferrand. 2015. "Chapitre 10 - Cancers Des Voies Aérodigestives Supérieures." In *Kinésithérapie de La Face, Du Crâne et Du Cou*, 99–117. Paris: Content Repository Only! <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294730924000106>.
- Henle, G, W Henle, and V Diehl. 1968. "Relation of Burkitt's Tumor-Associated Herpes-Ytype Virus to Infectious Mononucleosis." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 59 (1): 94–101.
- Heslop, Helen E. 2009. "How I Treat EBV Lymphoproliferation." *Blood* 114 (19): 4002–8. doi:10.1182/blood-2009-07-143545.
- Hildesheim, Allan, Raymond J. Apple, Chien-Jen Chen, Sophia S. Wang, Yu-Juen Cheng, William Klitz, Steven J. Mack, et al. 2002. "Association of HLA Class I and II Alleles and Extended Haplotypes with Nasopharyngeal Carcinoma in Taiwan." *Journal of the National Cancer Institute* 94 (23): 1780–89.
- Hodgkin. 1832. "On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen." *Medico-Chirurgical Transactions* 17: 68–114.
- Houalef, Samir. 2015. "Cavum Imagerie." CHU Tlemcen, March 25. <http://fr.slideshare.net/DrHSamir/cavum-imagerie>.
- Hu, L. F., E. R. Zabarovsky, F. Chen, S. L. Cao, I. Ernberg, G. Klein, and G. Winberg. 1991. "Isolation and Sequencing of the Epstein-Barr Virus BNLF-1 Gene (LMP1) from a Chinese Nasopharyngeal Carcinoma." *The Journal of General Virology* 72 (Pt 10) (October): 2399–2409.

- Hui, Edwin P., Graham S. Taylor, Hui Jia, Brigitte B. Y. Ma, Stephen L. Chan, Rosalie Ho, Wai-Lap Wong, et al. 2013. "Phase I Trial of Recombinant Modified Vaccinia Ankara Encoding Epstein-Barr Viral Tumor Antigens in Nasopharyngeal Carcinoma Patients." *Cancer Research* 73 (6): 1676–88. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-2448.
- "Human Herpesvirus 4 Gene for EBER 1 Small RNA, Complete Sequence." 2001, October. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/AB065135.1>.
- Hung, Siu Chun, Myung-Soo Kang, and Elliott Kieff. 2001. "Maintenance of Epstein–Barr Virus (EBV) oriP-Based Episomes Requires EBV-Encoded Nuclear Antigen-1 Chromosome-Binding Domains, Which Can Be Replaced by High-Mobility Group-I or Histone H1." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (4): 1865–70.
- "InfoCancer - Cancer Du Cavum." 2016. Accessed November 8. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/autres-cancers-ori/le-cancer-du-cavum.html>.
- International Committee on Taxonomy of Viruses*. 2016. ICTV. Accessed August 19.
- Islami, Farhad, Akram Pourshams, Dariush Nasrollahzadeh, Farin Kamangar, Saman Fahimi, Ramin Shakeri, Behnoush Abedi-Ardekani, et al. 2009. "Tea Drinking Habits and Oesophageal Cancer in a High Risk Area in Northern Iran: Population Based Case-Control Study." *BMJ* 338 (March): b929. doi:10.1136/bmj.b929.
- Jeannel, D., A. Hubert, F. De Vathaire, R. Ellouz, M. Camoun, M. Ben Salem, H. Sancho-Garnier, and G. De-Thé. 1990. "Diet, Living Conditions and Nasopharyngeal Carcinoma in Tunisia—a Case-Control Study." *International Journal of Cancer* 46 (3): 421–25. doi:10.1002/ijc.2910460316.
- Jiang, Xuejun, and Xiaodong Wang. 2000. "Cytochrome c Promotes Caspase-9 Activation by Inducing Nucleotide Binding to Apaf-1." *Journal of Biological Chemistry* 275 (40): 31199–203. doi:10.1074/jbc.C000405200.
- Joos, Stefan, Manfred Küpper, Sibylle Ohl, Frederike von Bonin, Gunhild Mechtersheimer, Martin Bentz, Peter Marynen, et al. 2000. "Genomic Imbalances Including Amplification of the Tyrosine Kinase Gene JAK2 in CD30+ Hodgkin Cells." *Cancer Research* 60 (3): 549–52.
- Juillard, Franceline, Edwige Hiriart, Nicolas Sergeant, Valérie Vingtdeux-Didier, Hervé Drobecq, Alain Sergeant, Evelyne Manet, and Henri Gruffat. 2009. "Epstein-Barr Virus Protein EB2 Contains an N-Terminal Transferable Nuclear Export Signal That Promotes Nucleocytoplasmic Export by Directly Binding TAP/NXF1." *Journal of Virology* 83 (24): 12759–68. doi:10.1128/JVI.01276-09.
- Kaiser-McCaw, B., A. L. Epstein, H. S. Kaplan, and F. Hecht. 1977. "Chromosome 14 Translocation in African and North American Burkitt's Lymphoma;" *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 19 (4): 482–86.

- Kaplan, Mark A., Judith A. Ferry, Nancy L. Harris, and Joseph O. Jacobson. 1994. "Clonal Analysis of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders, Using Both Episomal Epstein-Barr Virus and Immunoglobulin Genes as Markers." *American Journal of Clinical Pathology* 101 (5): 590–96. doi:10.1093/ajcp/101.5.590.
- Kashkar, Hamid, Christiane Haefs, Hwain Shin, Stephen J. Hamilton-Dutoit, Guy S. Salvesen, Martin Kronke, and Juliane M. Jurgensmeier. 2003. "XIAP-Mediated Caspase Inhibition in Hodgkin's Lymphoma-Derived B Cells." *The Journal of Experimental Medicine* 198 (2): 341–47. doi:10.1084/jem.20021279.
- Kato, Motohiro, Masashi Sanada, Itaru Kato, Yasuharu Sato, Junko Takita, Kengo Takeuchi, Akira Niwa, et al. 2009. "Frequent Inactivation of A20 in B-Cell Lymphomas." *Nature* 459 (7247): 712–16. doi:10.1038/nature07969.
- Katoh, Masuko, and Masaru Katoh. 2004. "Identification and Characterization of JMJD2 Family Genes in Silico." *International Journal of Oncology* 24 (6): 1623–28.
- Kenney, Shannon C. 2007. "Reactivation and Lytic Replication of EBV." In *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*, edited by Ann Arvin, Gabriella Campadelli-Fiume, Edward Mocarski, Patrick S. Moore, Bernard Roizman, Richard Whitley, and Koichi Yamanishi. Cambridge: Cambridge University Press. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47442/>.
- Kim, Insun, Eui-Ryun Park, Seol-Hee Park, Zhenhua Lin, and Young-Sik Kim. 2002. "Characteristics of Epstein-Barr Virus Isolated from the Malignant Lymphomas in Korea." *Journal of Medical Virology* 67 (1): 59–66.
- Kimura, Hiroshi, Yo Hoshino, Hirokazu Kanegane, Ikuya Tsuge, Takayuki Okamura, Keisei Kawa, and Tsuneo Morishima. 2001. "Clinical and Virologic Characteristics of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection." *Blood* 98 (2): 280–86. doi:10.1182/blood.V98.2.280.
- Klumb, Claudete Esteves, Rocio Hassan, Deilson Elgui De Oliveira, Lídia Maria Magalhães De Resende, Maria Kadma Carriço, Jane De Almeida Dobbin, Maria S. Pombo-De-Oliveira, Carlos E. Bacchi, and Raquel Ciuvalschi Maia. 2004. "Geographic Variation in Epstein-Barr Virus-Associated Burkitt's Lymphoma in Children from Brazil." *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 108 (1): 66–70. doi:10.1002/ijc.11443.
- Kubrak, Olga I., Viktor V. Husak, Bohdana M. Rovenko, Harald Poigner, Maria A. Mazepa, Michael Kriews, Doris Abele, and Volodymyr I. Lushchak. 2012. "Tissue Specificity in Nickel Uptake and Induction of Oxidative Stress in Kidney and Spleen of Goldfish *Carassius Auratus*, Exposed to Waterborne Nickel." *Aquatic Toxicology* 118–119 (August): 88–96. doi:10.1016/j.aquatox.2012.03.016.
- Kunimoto, M., S. Tamura, T. Tabata, and O. Yoshie. 1992. "One-Step Typing of Epstein-Barr Virus by Polymerase Chain Reaction: Predominance of Type 1 Virus in Japan." *The Journal of General Virology* 73 (Pt 2) (February): 455–61.
- Küppers, Ralf. 2009. "The Biology of Hodgkin's Lymphoma." *Nature Reviews. Cancer* 9 (1): 15–27. doi:10.1038/nrc2542.

- Küppers, Ralf, Andreas Engert, and Martin-Leo Hansmann. 2012. "Hodgkin Lymphoma." *The Journal of Clinical Investigation* 122 (10): 3439–47. doi:10.1172/JCI61245.
- Kyaw, M. T., L. Hurren, L. Evans, D. J. Moss, D. A. Cooper, E. Benson, D. Esmore, and T. B. Sculley. 1992. "Expression of B-Type Epstein-Barr Virus in HIV-Infected Patients and Cardiac Transplant Recipients." *AIDS Research and Human Retroviruses* 8 (11): 1869–74.
- "Laboratoire d'Hématologie Cellulaire Du CHU d'Angers." 2016. Accessed September 20. <http://hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/120-syndromes-mononucleosiques>.
- Laouamri, S., M. Hamdi-Cherif, N. Sekfali, L. Mokhtari, and R. Kharchi. 2001. "Facteurs de risque alimentaires du carcinome du nasopharynx dans la région de Sétif (Algérie)." *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 49 (2): 145–56.
- Law, Brian K. 2005. "Rapamycin: An Anti-Cancer Immunosuppressant?" *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 56 (1): 47–60. doi:10.1016/j.critrevonc.2004.09.009.
- Le Cloennec, Christophe, Tan-Sothéa Ouk, Ibtissam Youlyouz-Marfak, Stéphanie Panteix, Catherine-Claude Martin, Julia Rastelli, Eric Adriaenssens, et al. 2008. "Molecular Basis of Cytotoxicity of Epstein-Barr Virus (EBV) Latent Membrane Protein 1 (LMP1) in EBV Latency III B Cells: LMP1 Induces Type II Ligand-Independent Autoactivation of CD95/Fas with Caspase 8-Mediated Apoptosis." *Journal of Virology* 82 (13): 6721–33. doi:10.1128/JVI.02250-07.
- Leblond, V., L. Sutton, R. Dorent, F. Davi, M. O. Bitker, J. Gabarre, F. Charlotte, J. J. Ghossoub, C. Fourcade, and A. Fischer. 1995. "Lymphoproliferative Disorders after Organ Transplantation: A Report of 24 Cases Observed in a Single Center." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 13 (4): 961–68.
- Lelo, T., Mp. Malenga, K. Ndoma, and E. Bielelie. 1992. "Le Lymphome de Burkitt À Localisation Maxillo-Faciale. Aspects Radiologiques." *Médecine D'Afrique Noire, Santé Tropicale* edition.
- "Les Chiffres Clés - Don D'organes - Agence de La Biomédecine." 2016. Accessed March 17. <http://www.dondorganes.fr/016-les-chiffres-cles>.
- Levine, P. H., D. V. Ablashi, C. W. Berard, P. P. Carbone, D. E. Waggoner, and L. Malan. 1971. "Elevated Antibody Titers to Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease." *Cancer* 27 (2): 416–21.
- Li, Q, M K Spriggs, S Kovats, S M Turk, M R Comeau, B Nepom, and L M Hutt-Fletcher. 1997. "Epstein-Barr Virus Uses HLA Class II as a Cofactor for Infection of B Lymphocytes." *Journal of Virology* 71 (6): 4657–62.
- Li, Xin, Ross Fasano, Ena Wang, Kai-Tai Yao, and Francesco M. Marincola. 2009. "HLA Associations with Nasopharyngeal Carcinoma." *Current Molecular Medicine* 9 (6): 751–65.

- Li, Xin, Nahla Ghandri, Daniela Piancatelli, Sharon Adams, Deborah Chen, Fu-Meei Robbins, Ena Wang, et al. 2007. "Associations between HLA Class I Alleles and the Prevalence of Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) among Tunisians." *Journal of Translational Medicine* 5 (May): 22. doi:10.1186/1479-5876-5-22.
- Lin, Chen-Lung, Wei-Feng Lo, Tzong-Hsien Lee, Yi Ren, Shiuh-Lin Hwang, Yu-Fan Cheng, Chao-Long Chen, et al. 2002. "Immunization with Epstein-Barr Virus (EBV) Peptide-Pulsed Dendritic Cells Induces Functional CD8+ T-Cell Immunity and May Lead to Tumor Regression in Patients with EBV-Positive Nasopharyngeal Carcinoma." *Cancer Research* 62 (23): 6952–58.
- List, A. F., F. A. Greco, and L. B. Vogler. 1987. "Lymphoproliferative Diseases in Immunocompromised Hosts: The Role of Epstein-Barr Virus." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 5 (10): 1673–89.
- Locker, J., and M. Nalesnik. 1989. "Molecular Genetic Analysis of Lymphoid Tumors Arising after Organ Transplantation." *The American Journal of Pathology* 135 (6): 977–87.
- Lola Ya Bonobo. 2008. *Burkitt's - Disturbing Images*. <http://www.lolayabonobo.org/burkitts-disturbing-images/>.
- Luzuriaga, Katherine, and John L. Sullivan. 2010. "Infectious Mononucleosis." *New England Journal of Medicine* 362 (21): 1993–2000. doi:10.1056/NEJMcp1001116.
- Magrath, Ian. 2012. "Epidemiology: Clues to the Pathogenesis of Burkitt Lymphoma: Review." *British Journal of Haematology* 156 (6): 744–56. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.09013.x.
- Mannick, J. B., J. I. Cohen, M. Birkenbach, A. Marchini, and E. Kieff. 1991. "The Epstein-Barr Virus Nuclear Protein Encoded by the Leader of the EBNA RNAs Is Important in B-Lymphocyte Transformation." *Journal of Virology* 65 (12): 6826–37.
- Marafioti, T., M. Hummel, H. D. Foss, H. Laumen, P. Korbjuhn, I. Anagnostopoulos, H. Lammert, et al. 2000. "Hodgkin and Reed-Sternberg Cells Represent an Expansion of a Single Clone Originating from a Germinal Center B-Cell with Functional Immunoglobulin Gene Rearrangements but Defective Immunoglobulin Transcription." *Blood* 95 (4): 1443–50.
- Marks, Reinhard, and Jürgen Finke. 2006. "Biologics in the Prevention and Treatment of Graft Rejection." *Springer Seminars in Immunopathology* 27 (4): 457–76. doi:10.1007/s00281-006-0014-7.
- Martín-Subero, José I., Stefan Gesk, Lana Harder, Takashi Sonoki, Philip W. Tucker, Brigitte Schlegelberger, Werner Grote, et al. 2002. "Recurrent Involvement of the REL and BCL11A Loci in Classical Hodgkin Lymphoma." *Blood* 99 (4): 1474–77.
- Maruo, Seiji, Eric Johannsen, Diego Illanes, Andrew Cooper, Bo Zhao, and Elliott Kieff. 2005. "Epstein-Barr Virus Nuclear Protein 3A Domains Essential for Growth of Lymphoblasts: Transcriptional Regulation through RBP-Jkappa/CBF1 Is Critical." *Journal of Virology* 79 (16): 10171–79. doi:10.1128/JVI.79.16.10171-10179.2005.

- Maruo, Seiji, Yi Wu, Satoko Ishikawa, Teru Kanda, Dai Iwakiri, and Kenzo Takada. 2006. "Epstein–Barr Virus Nuclear Protein EBNA3C Is Required for Cell Cycle Progression and Growth Maintenance of Lymphoblastoid Cells." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (51): 19500–505. doi:10.1073/pnas.0604919104.
- Mbulaiteye, Sam M., Robert J. Biggar, Kishor Bhatia, Martha S. Linet, and Susan S. Devesa. 2009. "Sporadic Childhood Burkitt Lymphoma Incidence in the United States during 1992-2005." *Pediatric Blood & Cancer* 53 (3): 366–70. doi:10.1002/pbc.22047.
- Miller, W. E., G. Mosialos, E. Kieff, and N. Raab-Traub. 1997. "Epstein-Barr Virus LMP1 Induction of the Epidermal Growth Factor Receptor Is Mediated through a TRAF Signaling Pathway Distinct from NF-kappaB Activation." *Journal of Virology* 71 (1): 586–94.
- "Monographie IARC." 1997. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-6.pdf>.
- Moreau, P., J. L. Harousseau, J. Wijdenes, N. Morineau, N. Milpied, and R. Bataille. 2000. "A Combination of Anti-Interleukin 6 Murine Monoclonal Antibody with Dexamethasone and High-Dose Melphalan Induces High Complete Response Rates in Advanced Multiple Myeloma." *British Journal of Haematology* 109 (3): 661–64.
- Morrison, Jennifer A., and Nancy Raab-Traub. 2005. "Roles of the ITAM and PY Motifs of Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 2A in the Inhibition of Epithelial Cell Differentiation and Activation of β -Catenin Signaling." *Journal of Virology* 79 (4): 2375–82. doi:10.1128/JVI.79.4.2375-2382.2005.
- Mosialos, G., M. Birkenbach, R. Yalamanchili, T. VanArsdale, C. Ware, and E. Kieff. 1995. "The Epstein-Barr Virus Transforming Protein LMP1 Engages Signaling Proteins for the Tumor Necrosis Factor Receptor Family." *Cell* 80 (3): 389–99.
- Moutschen, Michel, Philippe Léonard, Etienne M. Sokal, Françoise Smets, Michèle Haumont, Pasqualina Mazzu, Alex Bollen, et al. 2007. "Phase I/II Studies to Evaluate Safety and Immunogenicity of a Recombinant gp350 Epstein–Barr Virus Vaccine in Healthy Adults." *Vaccine* 25 (24): 4697–4705. doi:10.1016/j.vaccine.2007.04.008.
- Münz, Christian, ed. 2015. *Epstein Barr Virus Volume 2*. Vol. 391. Current Topics in Microbiology and Immunology. Cham: Springer International Publishing. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22834-1>.
- Murphy, S. B. 1980. "Classification, Staging and End Results of Treatment of Childhood Non-Hodgkin's Lymphomas: Dissimilarities from Lymphomas in Adults." *Seminars in Oncology* 7 (3): 332–39.
- Näher, H., L. Gissmann, U. K. Freese, D. Petzoldt, and S. Helfrich. 1992. "Subclinical Epstein-Barr Virus Infection of Both the Male and Female Genital Tract--Indication for Sexual Transmission." *The Journal of Investigative Dermatology* 98 (5): 791–93.
- Neuhierl, B., R. Feederle, W. Hammerschmidt, and H. J. Delecluse. 2002. "Glycoprotein gp110 of Epstein–Barr Virus Determines Viral Tropism and Efficiency of Infection." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (23): 15036–41. doi:10.1073/pnas.232381299.

- NHS. 2016. "Hodgkin Lymphoma - Diagnosis - NHS Choices." February 6. <http://www.nhs.uk/conditions/Hodgkins-lymphoma/pages/diagnosis.aspx>.
- Nichols, Kim E., Jamie Hom, Shun-You Gong, Arupa Ganguly, Cindy S. Ma, Jennifer L. Cannons, Stuart G. Tangye, Pamela L. Schwartzberg, Gary A. Koretzky, and Paul L. Stein. 2005. "Regulation of NKT Cell Development by SAP, the Protein Defective in XLP." *Nature Medicine* 11 (3): 340–45. doi:10.1038/nm1189.
- Niller, Hans Helmut, Hans Wolf, and Janos Minarovits. 2008. "Regulation and Dysregulation of Epstein-Barr Virus Latency: Implications for the Development of Autoimmune Diseases." *Autoimmunity* 41 (4): 298–328. doi:10.1080/08916930802024772.
- Ok, Chi Young, Thomas G. Papathomas, L. Jeffrey Medeiros, and Ken H. Young. 2013. "EBV-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Elderly." *Blood* 122 (3): 328–40. doi:10.1182/blood-2013-03-489708.
- "OMS | Cancer." 2016. *WHO*. Accessed September 17. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>.
- "Oncolor:Carcinomes Nasopharyngés - Oncologik - OncoLogiK." 2016. Accessed March 17. http://www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Carcinomes_nasopharyng%C3%A9s#Carcinomes_nasopharyng.C3.A9s_.28NPC.29.
- "Oncopathologie." 2016. Accessed December 21. <http://www.oncopathologie.com/Mnemotheque/Classification.php?RID=806>.
- Otto, Claudia, Maciej Giefing, Anne Massow, Inga Vater, Stefan Gesk, Matthias Schlesner, Julia Richter, et al. 2012. "Genetic Lesions of the TRAF3 and MAP3K14 Genes in Classical Hodgkin Lymphoma." *British Journal of Haematology* 157 (6): 702–8. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09113.x.
- Outils IARC*. 2012. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>.
- Patte, C., A. Auperin, J. Michon, H. Behrendt, G. Leverger, D. Frappaz, P. Lutz, et al. 2001. "The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 Protocol: Highly Effective Multiagent Chemotherapy Tailored to the Tumor Burden and Initial Response in 561 Unselected Children with B-Cell Lymphomas and L3 Leukemia." *Blood* 97 (11): 3370–79.
- Patte, C., T. Philip, C. Rodary, J. M. Zucker, H. Behrendt, J. C. Gentet, J. P. Lamagnère, J. Otten, D. Duffillot, and F. Pein. 1991. "High Survival Rate in Advanced-Stage B-Cell Lymphomas and Leukemias without CNS Involvement with a Short Intensive Polychemotherapy: Results from the French Pediatric Oncology Society of a Randomized Trial of 216 Children." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 9 (1): 123–32.
- Pegman, Pamela M., Sinéad M. Smith, Brendan N. D'Souza, Sinéad T. Loughran, Sabine Maier, Bettina Kempkes, Paul A. Cahill, Matthew J. Simmons, Céline Gélinas, and Dermot Walls. 2006. "Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 2 Trans-Activates the Cellular Antiapoptotic Bfl-1 Gene by a CBF1/RBPJ Kappa-Dependent Pathway." *Journal of Virology* 80 (16): 8133–44. doi:10.1128/JVI.00278-06.

- Penn, I. 1987. "Cancers Following Cyclosporine Therapy." *Transplantation* 43 (1): 32–35.
- Penn, I. 1994. "Depressed Immunity and the Development of Cancer." *Cancer Detection and Prevention* 18 (4): 241–52.
- Penn, I. 1996. "Posttransplantation de Novo Tumors in Liver Allograft Recipients." *Liver Transplantation and Surgery: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2 (1): 52–59.
- Penn, I., and G. Porat. 1995. "Central Nervous System Lymphomas in Organ Allograft Recipients." *Transplantation* 59 (2): 240–44.
- Pereira, Silvia Gaspar, and Fiona Oakley. 2008. "Nuclear Factor- κ B1: Regulation and Function." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 40 (8): 1425–30. doi:10.1016/j.biocel.2007.05.004.
- Perkins, N. D., and T. D. Gilmore. 2006. "Good Cop, Bad Cop: The Different Faces of NF- κ B." *Cell Death & Differentiation* 13 (5): 759–72. doi:10.1038/sj.cdd.4401838.
- Peter, M. E., and P. H. Krammer. 2003. "The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond." *Cell Death and Differentiation* 10 (1): 26–35. doi:10.1038/sj.cdd.4401186.
- Pillet, Sylvie. 2005. "Échappement de l'EBV Au système Immunitaire: gp42 se Lie Aux molécules CMH de Classe II." *Virologie* 9 (1): 69–69.
- Powles, T., G. Matthews, and M. Bower. 2000. "AIDS Related Systemic Non-Hodgkin's Lymphoma." *Sexually Transmitted Infections* 76 (5): 335–41. doi:10.1136/sti.76.5.335.
- Prescott, Lansing M., Linda M. Sherwood, and Christopher J. Woolverton. 2010. *Microbiologie*. De Boeck Supérieur.
- "Processus Tumoraux - Généralités." 2016. Accessed September 17. <http://www.ecole-rockefeller.com/campus-numerique/inf3/cours/ue29/processus-tumoraux-generalites-inf3-22-08-2012.pdf>.
- Purtilo, D. T., C. Cassel, and J. P. Yang. 1974. "Letter: Fatal Infectious Mononucleosis in Familial Lymphohistiocytosis." *The New England Journal of Medicine* 291 (14): 736.
- Raft, Jerome. 2013. "Cancers ORL." February 9. https://www.docvadis.fr/raft.jerome.orl/page/prevention/depistage/je_me_renseigne_sur_les_cancers_orl.html.
- Randhawa, P. S., R. Jaffe, A. J. Demetris, M. Nalesnik, T. E. Starzl, Y. Y. Chen, and L. M. Weiss. 1992. "Expression of Epstein-Barr Virus-Encoded Small RNA (by the EBER-1 Gene) in Liver Specimens from Transplant Recipients with Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease." *The New England Journal of Medicine* 327 (24): 1710–14. doi:10.1056/NEJM199212103272403.

- Rea, T. D., J. E. Russo, W. Katon, R. L. Ashley, and D. S. Buchwald. 2001. "Prospective Study of the Natural History of Infectious Mononucleosis Caused by Epstein-Barr Virus." *The Journal of the American Board of Family Practice* 14 (4): 234–42.
- Rechsteiner, Markus P., Christoph Berger, Ludwig Zauner, Jürg A. Sigrist, Matthias Weber, Richard Longnecker, Michele Bernasconi, and David Nadal. 2008. "Latent Membrane Protein 2B Regulates Susceptibility to Induction of Lytic Epstein-Barr Virus Infection." *Journal of Virology* 82 (4): 1739–47. doi:10.1128/JVI.01723-07.
- Ricci, Jean-Ehrlend. 2016. "Revues - Apoptose." Accessed December 21. <http://www.123bio.net/revues/jericci/apoptose13.html>.
- Rickinson, Alan B. 1986. "Chronic, Symptomatic Epstein-Barr Virus Infections." *Immunology Today* 7 (1): 13–14. doi:10.1016/0167-5699(86)90183-0.
- Rooney, C. M., S. K. Loftin, M. S. Holladay, M. K. Brenner, R. A. Krance, and H. E. Heslop. 1995. "Early Identification of Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease." *British Journal of Haematology* 89 (1): 98–103.
- Rosdahl, N., S. O. Larsen, and A. B. Thamdrup. 1973. "Infectious Mononucleosis in Denmark. Epidemiological Observations Based on Positive Paul-Bunnell Reactions from 1940-1969." *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 5 (3): 163–70.
- Rui, Lixin, N. C. Tolga Emre, Michael J. Kruhlak, Hye-Jung Chung, Christian Steidl, Graham Slack, George W. Wright, et al. 2010. "Cooperative Epigenetic Modulation by Cancer Amplicon Genes." *Cancer Cell* 18 (6): 590–605. doi:10.1016/j.ccr.2010.11.013.
- Sadler, A. J., and B. R. G. Williams. 2007. "Structure and Function of the Protein Kinase R." *Current Topics in Microbiology and Immunology* 316: 253–92.
- Salek-Ardakani, Shahram, John R. Arrand, and Mike Mackett. 2002. "Epstein-Barr Virus Encoded Interleukin-10 Inhibits HLA-Class I, ICAM-1, and B7 Expression on Human Monocytes: Implications for Immune Evasion by EBV." *Virology* 304 (2): 342–51.
- Samanta, Mrinal, and Kenzo Takada. 2010. "Modulation of Innate Immunity System by Epstein-Barr Virus-Encoded Non-Coding RNA and Oncogenesis." *Cancer Science* 101 (1): 29–35. doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01377.x.
- Sample, J., L. Young, B. Martin, T. Chatman, E. Kieff, A. Rickinson, and E. Kieff. 1990. "Epstein-Barr Virus Types 1 and 2 Differ in Their EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C Genes." *Journal of Virology* 64 (9): 4084–92.
- Samuels, Yardena, and Kajsa Ericson. 2006. "Oncogenic PI3K and Its Role in Cancer." *Current Opinion in Oncology* 18 (1): 77–82.
- Sandvej, K., S. C. Peh, B. S. Andresen, and G. Pallesen. 1994. "Identification of Potential Hot Spots in the Carboxy-Terminal Part of the Epstein-Barr Virus (EBV) BNLF-1 Gene in Both Malignant and Benign EBV-Associated Diseases: High Frequency of a 30-Bp Deletion in Malaysian and Danish Peripheral T-Cell Lymphomas." *Blood* 84 (12): 4053–60.

- Sawyer, R. N., A. S. Evans, J. C. Niederman, and R. W. McCollum. 1971. "Prospective Studies of a Group of Yale University Freshmen. I. Occurrence of Infectious Mononucleosis." *The Journal of Infectious Diseases* 123 (3): 263–70.
- Sayos, J., C. Wu, M. Morra, N. Wang, X. Zhang, D. Allen, S. van Schaik, et al. 1998. "The X-Linked Lymphoproliferative-Disease Gene Product SAP Regulates Signals Induced through the Co-Receptor SLAM." *Nature* 395 (6701): 462–69. doi:10.1038/26683.
- Shannon-Lowe, C. D., B. Neuhierl, G. Baldwin, A. B. Rickinson, and H.-J. Delecluse. 2006. "Resting B Cells as a Transfer Vehicle for Epstein–Barr Virus Infection of Epithelial Cells." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (18): 7065–70. doi:10.1073/pnas.0510512103.
- Shu, C. H., Y. S. Chang, C. L. Liang, S. T. Liu, C. Z. Lin, and P. Chang. 1992. "Distribution of Type A and Type B EBV in Normal Individuals and Patients with Head and Neck Carcinomas in Taiwan." *Journal of Virological Methods* 38 (1): 123–30.
- "Signs and Symptoms of Hodgkin Disease." 2016. Accessed October 26. <http://www.cancer.org/cancer/hodgkindisease/detailedguide/hodgkin-disease-signs-and-symptoms>.
- "Signs and Symptoms of Nasopharyngeal Cancer." 2016. Accessed November 8. <http://www.cancer.org/cancer/nasopharyngealcancer/detailedguide/nasopharyngeal-cancer-signs-and-symptoms>.
- "Sirtin." 2016. Accessed December 19. <http://www.sirtin.fr/2008/03/24/ne-pas-confondre-amygdales-et-amis-qui-ont-la-gale/>.
- Sobin, L. H., M. K. Gospodarowicz, Ch Wittekind, and International Union against Cancer, eds. 2010. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Sommelet, Danièle, Jacqueline Clavel, and Brigitte Lacour. 2009. *Epidémiologie des cancers de l'enfant*. Springer Science & Business Media.
- Splettstoesser, Thomas. 2016. "Capside icosaédrique d'un adénovirus." *Wikipédia*. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Capside&oldid=124622898>.
- Spunt, TP, and Evans FA. 1920. "Mononuclear Leucocytosis in Reaction to Acute Infections." 410-417. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 31.
- Sriamporn, S., V. Vatanasapt, P. Pisani, S. Yongchaiyudha, and V. Rungpitarangsri. 1992. "Environmental Risk Factors for Nasopharyngeal Carcinoma: A Case-Control Study in Northeastern Thailand." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1 (5): 345–48.
- Sternberg, C. 1898. "Über Eine Eigenartige, Unter Dem Bilde Der Pseudoleukämie Verlaufende Tuberkulose Des Lymphatischen Apparates." *Zeitschrift Für Heilkunde* 19: 21–90.

- Stieber, A.C., O. Boillot, C. Scotti-Foglieni, M.A. Nalesnik, R.D. Gordon, I. Marino, V. Mazzaferro, and T.E. Starzl. 1991. "The Surgical Implications of the Posttransplant Lymphoproliferative Disorders." *Transplantation Proceedings* 23 (1 Pt 2): 1477–79.
- Suarez, Felipe, Olivier Lortholary, Olivier Hermine, and Marc Lecuit. 2006. "Infection-Associated Lymphomas Derived from Marginal Zone B Cells: A Model of Antigen-Driven Lymphoproliferation." *Blood* 107 (8): 3034–44. doi:10.1182/blood-2005-09-3679.
- Swinnen, Lode J., Michael LeBlanc, Thomas M. Grogan, Leo I. Gordon, Patrick J. Stiff, Alan M. Miller, Yvette Kasamon, Thomas P. Miller, and Richard I. Fisher. 2008. "Prospective Study of Sequential Reduction in Immunosuppression, Interferon Alpha-2B, and Chemotherapy for Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder." *Transplantation* 86 (2): 215–22. doi:10.1097/TP.0b013e3181761659.
- Szakonyi, Gerda, Michael G. Klein, Jonathan P. Hannan, Kendra A. Young, Runlin Z. Ma, Rengasamy Asokan, V. Michael Holers, and Xiaojiang S. Chen. 2006. "Structure of the Epstein-Barr Virus Major Envelope Glycoprotein." *Nature Structural & Molecular Biology* 13 (11): 996–1001. doi:10.1038/nsmb1161.
- Taylor, Graham S., Hui Jia, Kevin Harrington, Lip Wai Lee, James Turner, Kristin Ladell, David A. Price, et al. 2014. "A Recombinant Modified Vaccinia Ankara Vaccine Encoding Epstein-Barr Virus (EBV) Target Antigens: A Phase I Trial in UK Patients with EBV-Positive Cancer." *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 20 (19): 5009–22. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T.
- Thé, G. de-, N. E. Day, A. Geser, M. F. Lavoué, J. H. Ho, M. J. Simons, R. Sohler, P. Tukei, V. Vonka, and H. Zavadova. 1975. "Sero-Epidemiology of the Epstein-Barr Virus: Preliminary Analysis of an International Study - a Review." *IARC Scientific Publications*, no. 11 Pt 2: 3–16.
- Thomas, Roman Kurt, Anne Kallenborn, Claudia Wickenhauser, Joachim Ludwig Schultze, Andreas Draube, Martina Vockerodt, Daniel Re, Volker Diehl, and Jürgen Wolf. 2002. "Constitutive Expression of c-FLIP in Hodgkin and Reed-Sternberg Cells." *The American Journal of Pathology* 160 (4): 1521–28. doi:10.1016/S0002-9440(10)62578-3.
- Troussard, Xavier, and Mikel Roussel. 2005. "Syndrome Mononucléosique." *Revue du praticien*.
http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN_Bordeaux/Orientations_Diagnostiques_files/RDP_2005%20syndrome%20mononucleosique%20334.pdf.
- Vignais, Marie-Luce. 1997. "Protéines JAK et STAT dans la transmission du signal cellulaire." *Médecine-sciences*.
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/546/1997_11_1277.pdf?sequence=6.
- Vignon, Dominique. 2000. *Transfusion sanguine: une approche sécuritaire*. John Libbey Eurotext.
- Walker, Randall C., William F. Marshall, John G. Strickler, Russell H. Wiesner, Jorge A. Velosa, Thomas M. Habermann, Christopher G. A. McGregor, and Carlos V. Paya.

1995. "Pretransplantation Assessment of the Risk of Lymphoproliferative Disorder." *Clinical Infectious Diseases* 20 (5): 1346–53. doi:10.1093/clinids/20.5.1346.
- Wang, David, David Liebowitz, and Elliott Kieff. 1985. "An EBV Membrane Protein Expressed in Immortalized Lymphocytes Transforms Established Rodent Cells." *Cell* 43 (3, Part 2): 831–40. doi:10.1016/0092-8674(85)90256-9.
- Wang, X., W. J. Kenyon, Q. Li, J. Müllberg, and L. M. Hutt-Fletcher. 1998. "Epstein-Barr Virus Uses Different Complexes of Glycoproteins gH and gL to Infect B Lymphocytes and Epithelial Cells." *Journal of Virology* 72 (7): 5552–58.
- Weltgesundheitsorganisation, Steven H. Swerdlow, and International Agency for Research on Cancer, eds. 2008. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: [... Reflects the Views of a Working Group That Convened for an Editorial and Consensus Conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, October 25 - 27, 2007]*. 4. ed. World Health Organization Classification of Tumours, 2 (der 4. ed.). Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer.
- Weniger, M. A., I. Melzner, C. K. Menz, S. Wegener, A. J. Bucur, K. Dorsch, T. Mattfeldt, T. F. E. Barth, and P. Möller. 2006. "Mutations of the Tumor Suppressor Gene SOCS-1 in Classical Hodgkin Lymphoma Are Frequent and Associated with Nuclear Phospho-STAT5 Accumulation." *Oncogene* 25 (18): 2679–84. doi:10.1038/sj.onc.1209151.
- "What's the Connection between Dysplasia and Neoplasia?" 2016. Accessed December 21. <http://www.pathologystudent.com/?p=794>.
- Williams, L. L., C. M. Rooney, M. E. Conley, M. K. Brenner, R. A. Krance, and H. E. Heslop. 1993. "Correction of Duncan's Syndrome by Allogeneic Bone Marrow Transplantation." *Lancet (London, England)* 342 (8871): 587–88.
- "World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk." 2016. Accessed December 14. https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519#High_income.
- Wu, Y. T., H. L. Luo, and D. R. Johnson. 1986. "Effect of Nickel Sulfate on Cellular Proliferation and Epstein-Barr Virus Antigen Expression in Lymphoblastoid Cell Lines." *Cancer Letters* 32 (2): 171–79.
- Xiao, Jianqiao, Joel M. Palefsky, Rossana Herrera, and Sharof M. Tugizov. 2007. "Characterization of the Epstein-Barr Virus Glycoprotein BMRF-2." *Virology* 359 (2): 382–96. doi:10.1016/j.virol.2006.09.047.
- Young, Lawrence S., and Alan B. Rickinson. 2004. "Epstein–Barr Virus: 40 Years on." *Nature Reviews Cancer* 4 (10): 757–68. doi:10.1038/nrc1452.
- Yu, Mimi C., and Jian-Min Yuan. 2002. "Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma." *Seminars in Cancer Biology* 12 (6): 421–29. doi:10.1016/S1044579X02000858.
- Zheng, Chao, Qian Yin, and Hao Wu. 2011. "Structural Studies of NF-κB Signaling." *Cell Research* 21 (1): 183–95. doi:10.1038/cr.2010.171.

Zheng, X., L. Yan, B. Nilsson, G. Eklund, and B. Drettner. 1994. "Epstein-Barr Virus Infection, Salted Fish and Nasopharyngeal Carcinoma. A Case-Control Study in Southern China." *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 33 (8): 867–72.

Zhivotovsky, Boris. 2003. "Caspases: The Enzymes of Death." *Essays in Biochemistry* 39: 25–40.

N° d'identification :

TITRE

**L'oncogénicité virale :
le virus Epstein-Barr, un virus modèle.**

Thèse soutenue le 18 janvier 2017

Par Marc-Antoine VOIRIN

RESUME :

Le virus Epstein-Barr a été découvert en 1964 et fut le premier virus associé à des manifestations cancéreuses. Cet *Herpesvirus* infecte 95% de la population générale de manière silencieuse ou non. La forme clinique de la maladie est la mononucléose infectieuse. Cependant dans des cas particuliers, la présence du virus favorise l'apparition de cancers. Après un bref rappel de virologie, nous aborderons en détails les mécanismes physiopathologiques qui permettent au virus d'Epstein-Barr de favoriser certaines manifestations oncogènes. Enfin nous terminerons par décrire 4 pathologies malignes particulières associées au virus.

MOTS CLES : Herpesvirus, Epstein-Barr, EBV, cancers, mécanismes, lymphoprolifération, lymphome, Burkitt, Hodgkin, nasopharynx, post-transplantation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Raphael DUVAL	Microbiologie clinique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
 3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
 ⑤ – Biologie 6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 18 janvier 2017

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Marc-Antoine Voirin</p> <p><u>Sujet</u> : L'oncogénicité virale : le virus Epstein-Barr, un virus modèle</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président et directeur : M. Raphaël E DUVAL, Professeur des Universités - Faculté de Pharmacie de Nancy</p> <p>Juges : M. Alexandre HARLE, Maître de conférences des Universités - Faculté de Pharmacie de Nancy, praticien hospitalier – CHU Nancy M. Julien PERRIN, Maître de conférences des Universités – Faculté de Pharmacie de Nancy, praticien hospitalier – CHU Nancy Mme Claire GODOT, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 14/12/2016</p> <p align="center">Le Président du Jury et directeur de Thèse M. Raphaël E DUVAL</p> <p align="center"><i>Dr. R. DUVAL</i></p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 13.02.2016</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS  </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT  </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 9416.</p>

