

LES CANCERS VIRO-INDUITS : interrelations génétique-environnement

P. DELVENNE (1), V.M. RENOUX (2), M. ARAFA (3), M. TRIMECHE (4), J. CHRISTOPHE (5), F. KRIDELKA (6),
G.E. PIÉRARD (7)

RESUME : Parmi les cancers répertoriés annuellement dans le monde, environ 20% sont associés à une infection virale. Les virus impliqués sont, par ordre de fréquence décroissante, les virus de l'hépatite, les papillomavirus et le virus Epstein-Barr. Ces cancers viro-induits suscitent un intérêt considérable non seulement pour la compréhension des mécanismes de l'induction néoplasique, mais aussi pour la mise au point d'une approche immunitaire vaccinale spécifique prophylactique ou thérapeutique.

MOTS-CLÉS : Cancer - Virus - Pathologie - Génétique - Environnement - Vaccination

INTRODUCTION

Parmi les cancers associés à une infection virale, les relations potentielles sont actuellement bien établies entre le développement des hépatocarcinomes, de certains carcinomes cutanéomuqueux et de lymphomes avec respectivement l'infection par le virus de l'hépatite B (HBV) ou C (HCV), le virus du papillome humain (HPV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV).

La présence d'un virus dans les cellules cancéreuses n'implique cependant pas nécessairement un rôle causal du virus dans l'induction et la progression des lésions néoplasiques. C'est pourquoi les critères de causalité tiennent compte, notamment, de données épidémiologiques. C'est ainsi que l'on recherche une éventuelle corrélation entre la prévalence géographique d'une infection virale et l'incidence d'un cancer donné, en tenant compte (a) des cofacteurs, (b) de la fréquence plus élevée des marqueurs virologiques chez les patients atteints de cancer comparativement à une population contrôlée, (c) de la détection des marqueurs virologiques précédant l'apparition du cancer et (d) de la diminution de l'incidence du cancer par la prévention de l'in-

VIRUS-INDUCED CANCERS :

INTERPLAY BETWEEN GENETICS AND ENVIRONMENT

SUMMARY : Among cancers diagnosed worldwide on a yearly basis, 20% are thought to be associated with a viral infection. The viruses involved are, by order of decreasing incidence, the hepatitis viruses, the papillomaviruses and the Epstein-Barr virus. These virus-induced cancers generate a high level of interest not only for the study of mechanisms involved in the neoplastic transformation, but also for the set-up of specific immunotherapies including prophylactic and therapeutic anti-tumor vaccination.

KEYWORDS : Cancer - Virus - Pathology - Genetics - Environment - Vaccination

fection virale. Des critères virologiques ont également été formulés. Ainsi, le virus doit être (a) capable de transformer les cellules humaines *in vitro*, (b) être présent dans les cellules tumorales, mais absent dans les cellules normales et (c) être capable d'induire un cancer spécifique dans un modèle expérimental (1).

Ces caractéristiques soulignent l'importance d'autres facteurs génétiques et environnementaux dans l'induction et la progression de ces cancers.

CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ET INFECTION PAR HBV ET HCV

Le carcinome hépatocellulaire (HCC) est la tumeur maligne primitive la plus fréquente du foie et il représente le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde. Il constitue la troisième cause de mort par cancer et est responsable du décès d'environ un demi-million de personnes chaque année (2).

L'incidence de la maladie est plus élevée dans certaines régions d'Afrique et d'Asie que dans les pays occidentaux. Cependant, une augmentation d'incidence et de mortalité par HCC, en relation probablement avec une prévalence élevée de l'infection par les virus de l'hépatite, a été observée dans la plupart des pays industrialisés (3).

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

Plusieurs facteurs de risque associés à une maladie chronique du foie sont impliqués dans

(1) Professeur, Chef de Service, (2) Chercheur Postdoctoral, Anatomie Pathologique, CHU de Liège.

(3) Maître de Conférences, Anatomie Pathologique, Faculté de Médecine, Université de Mansoura, Egypte

(4) Professeur Agrégé, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie.

(5) Laboratoire CARAD, Huy.

(6) Chargé de Cours, Chef de Service, Gynécologie et Obstétrique, CHU de Liège.

(7) Chargé de Cours honoraire, Université de Liège et Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

le développement du HCC. Ces facteurs incluent notamment l'infection par HBV et HCV.

Le rôle joué par HBV dans la carcinogenèse hépatique pourrait être expliqué par la protéine HBx de HBV. Il s'agit d'une protéine régulatrice multifonctionnelle qui interagit directement ou indirectement avec diverses cibles cellulaires et qui exerce de nombreuses fonctions cellulaires, incluant les régulations du cycle cellulaire, de la transcription et de la signalisation, ainsi que l'expression de molécules d'adhésion cellulaire, d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur (4). Par ailleurs, HCV pourrait exercer ses effets oncogènes par l'intermédiaire des protéines virales HCV core et NS5A (5).

RÔLE DES FACTEURS GÉNÉTIQUES

Outre les voies moléculaires génétiques appliquées dans le développement du HCC, certaines prédispositions génétiques pourraient activer le processus. L'accélération de l'évolution cirrhotique augmenterait la progression vers le HCC (5). Il a ainsi été rapporté que les patients infectés par HCV et porteurs des haplotypes DDX5 ou DDX5-POLG2 ont un risque accru de développer une fibrose avancée (6).

IMPLICATIONS PROPHYLACTIQUES ET/OU THÉRAPEUTIQUES

Comme la carcinogenèse hépatique comporte plusieurs étapes impliquant des lésions précancéreuses, la combinaison de biomarqueurs moléculaires avec des critères histopathologiques permettrait de détecter des patients à haut risque de progression tumorale (2). Le dépistage du HCC chez les patients à haut risque peut être guidé par le dosage de l'alpha-foeto-protéine (AFP) et par l'imagerie diagnostique. Cependant, le rapport coût/efficacité de ceux-ci fait l'objet de débats depuis longtemps (7). De plus, la spécificité du dosage AFP est modeste, car près de la moitié des patients porteurs d'un HCC ne montrent pas d'élévation d'AFP (8).

Des progrès considérables dans la prévention du HCC lié au HBV, ont été obtenus par des programmes de vaccination contre ce virus. Ainsi, de nombreux pays ont introduit une vaccination de population, durant l'enfance, particulièrement dans les régions où l'incidence de HCC est élevée (9).

Le pronostic des patients porteurs d'un HCC reste très mauvais. Les traitements actuels démontrent des taux faibles à modérés de réponse et n'ont pas amélioré significativement la survie chez les patients porteurs d'un HCC (10). La résection chirurgicale complète et la transplantation hépatique constituent actuellement les prin-

cipales options curatives. Cependant, la plupart des patients se présentent à un stade avancé de la maladie, ce qui ne permet plus une éradication chirurgicale (11).

L'hépatocarcinogenèse est donc un processus en plusieurs étapes dans lesquelles HBV et HCV constituent les facteurs de risque majeurs. Plusieurs mécanismes pathogéniques et génétiques ont été proposés et permettent de relier l'infection virale au HCC. Des mesures prophylactiques de vaccination sont actuellement disponibles pour réduire la fréquence des lésions du foie induites par HBV et donc, du HCC.

CARCINOME DU COL UTÉRIN ET INFECTION PAR HPV

Troisième cause de mortalité par cancer chez la femme après le cancer du sein et le cancer colorectal (12), le cancer du col de l'utérus (CCU) représente environ 10 % de la totalité des cancers dans le monde (à l'exclusion des cancers cutanés) et 17% des tumeurs malignes diagnostiquées chez la femme. Près de 83 % des cas incidents et trois quarts des décès touchent les pays en voie de développement (Afrique subsaharienne, Amérique latine, Asie du Sud-Est) où les politiques de dépistage et l'accès à des soins de qualité sont largement suboptimaux. Le développement du CCU invasif est un processus lent et bien caractérisé, précédé par un état précancéreux pouvant impliquer l'épithélium épidermoïde (SIL pour Squamous Intraepithelial Lesions) ou l'épithélium glandulaire (AIS pour Adenocarcinoma In Situ).

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

L'agent étiologique du CCU est le papillomavirus humain (HPV) (13). Parmi environ 120 types d'HPV (14), 40 possèdent un tropisme ano-génital. Ces HPV sont classés en deux catégories selon leur potentiel oncogénique. Les HPV à bas risque, tels que les HPV 6 et 11, sont non oncogènes et responsables de la formation des condylomes acuminés. Les HPV à haut risque (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56, 58, 59) sont oncogènes et impliqués dans les cancers et leurs précurseurs.

La transmission du HPV se fait par un contact direct de peau à peau ou de muqueuse à muqueuse lors de rapports sexuels. La transmission sexuelle d'une infection par HPV survient dans 40 et 60% des cas, en cas de portage du virus par l'un des partenaires. Ce chiffre est significativement plus élevé que celui des autres infections virales sexuellement transmissibles

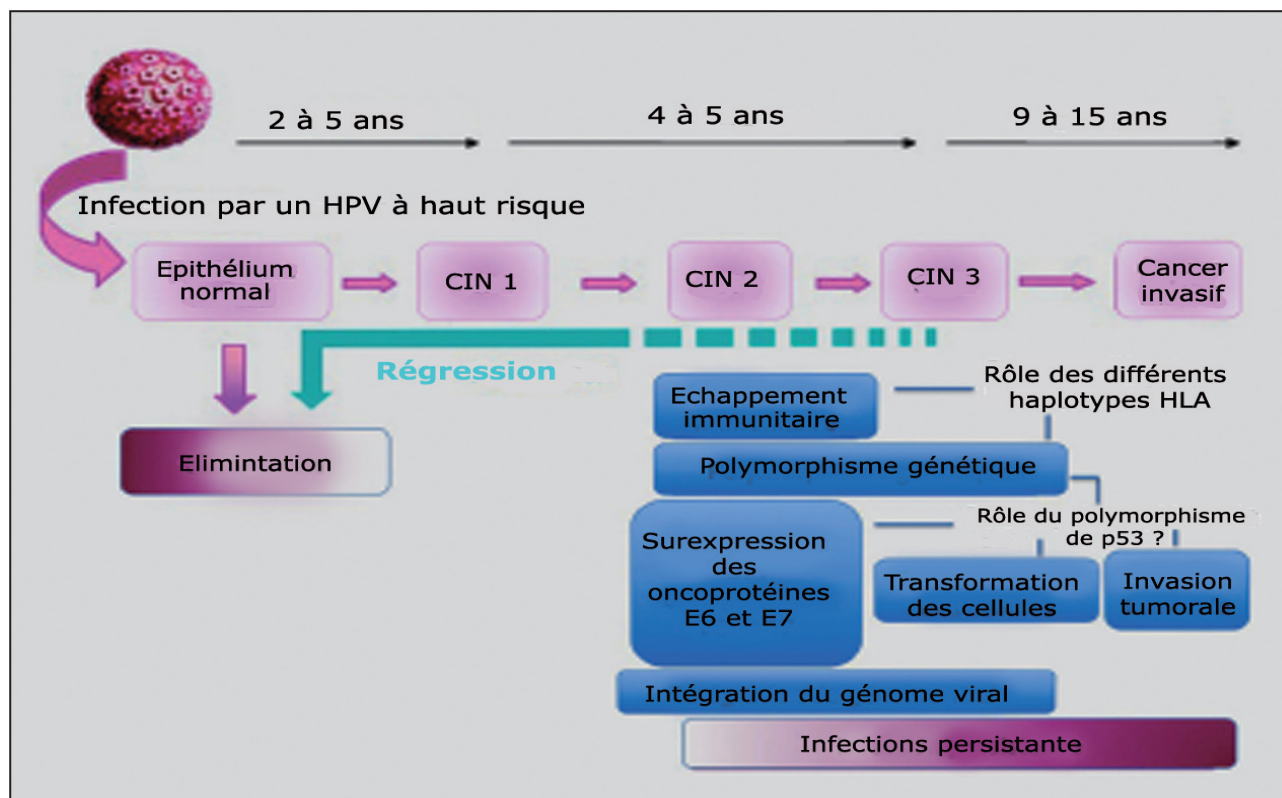


Figure 1. Représentation schématique des principales étapes de la carcinogenèse induite par HPV.

telles que celles dues au VIH ou à HSV 2 (herpes simplex virus type 2) et se rapproche de la probabilité de transmission des infections bactériennes (15).

Cependant, moins de 0,3 % des infections par un HPV évoluent vers le stade cancéreux. Si la persistance du génome d'un HPV oncogène est nécessaire à la formation des CCU, elle n'est pas suffisante et de multiples événements se succèdent durant le processus de cancérisation (fig. 1). Le développement et la progression du CCU sont donc également liés à la présence de multiples facteurs de risque favorisant la carcinogenèse. Parmi eux, des altérations immunitaires, la présence de *Chlamydia trachomatis*, de HSV2 ou de CMV, le tabac, l'utilisation au long cours de contraceptifs oraux augmentent potentiellement le risque de CCU.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE

Différents polymorphismes génétiques ont été impliqués dans le développement de certains cancers, en particulier épidermoïdes, comme ceux des gènes codant pour p53 (16), l'interleukine 10 (17) ou encore les enzymes de réparation de l'ADN (18). Concernant p53, seuls deux polymorphismes des régions codantes du

gène s'accompagnent d'un changement d'acide aminé: le résidu 47 où une proline (P) est remplacée par une sérine (S) (P47S) et le résidu 72 où une proline (P) est remplacée par une arginine (R) (P72R). Le polymorphisme P47S est très rare et n'influerait pas sur le contrôle du cycle cellulaire par p53 (19), mais diminuerait l'induction de l'apoptose p53 dépendante (20). Le polymorphisme du codon 72 est plus fréquent et accompagné d'un changement structural de la protéine. Il est situé dans une région riche en proline qui joue un rôle prépondérant dans la fonction apoptotique de p53 et dans l'arrêt de la prolifération cellulaire (21). Il a été suggéré que ce polymorphisme pourrait jouer un rôle sur la dégradation de la protéine p53 par l'oncoprotéine E6 de l'HPV. Ainsi, p53 serait plus sensible à la dégradation par la protéine E6 des HPV à tropisme muqueux tels que les types 16 ou 18 en raison de la présence du résidu arginine en position 72 (22). Les individus homozygotes R/R posséderaient 7 fois plus de risque de développer un cancer par rapport aux personnes hétérozygotes R/P ou encore aux homozygotes P/P en raison d'une dégradation plus rapide de p53 (22). Cependant, ces résultats sont controversés (23).

Le polymorphisme génétique du système immunitaire de l'hôte, en particulier celui des molécules HLA, pourrait avoir un rôle déterminant sur la réponse immunitaire. En effet, les molécules HLA sont essentielles aux lymphocytes T cytotoxiques pour cibler les cellules infectées et jouent un rôle central dans la reconnaissance immunitaire et l'élimination des cellules infectées par HPV. Des travaux menés sur des modèles animaux ou des cellules mononucléées du sang périphérique d'individus sains, ont permis d'identifier certains épitopes immunodominants, reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques dans les protéines E6, E7 et E2 d'HPV. Ces données suggèrent que les interactions entre les types HLA, les HPV et la réponse immunitaire jouent un rôle important dans l'évolution de l'infection par HPV vers le carcinome infiltrant (24).

IMPLICATIONS PRÉVENTIVES ET/OU THÉRAPEUTIQUES

La prévention du CCU et la réduction de la mortalité qui lui est liée sont possibles grâce à un dépistage précoce et systématique des lésions précancéreuses. Les analyses cytologiques furent les premières utilisées pour ce dépistage, et depuis, la procédure a largement évolué sans toutefois changer radicalement.

L'infection par HPV étant nécessaire au développement du CCU, des vaccins anti-HPV empêchant l'apparition des lésions précancéreuses ont été rapidement produits. La protéine majeure de capsid L1 est capable de s'auto-assembler en pseudoparticules virales (VLP). Comme elles sont dépourvues de matériel génétique, le risque de virulence est totalement écarté. Deux vaccins prophylactiques sont commercialisés : Gardasil® (Merck-Sanofi-Pasteur) et Cervarix®, (GlaxoSmithKline). Leur efficacité à prévenir la survenue de lésions de haut grade liées aux virus HPV 16 et/ou 18, lorsqu'ils sont administrés chez des femmes HPV-naïves, est actuellement bien démontrée.

Ces vaccins n'augmentent pas l'élimination du virus chez des femmes infectées par HPV 16 et/ou 18 et ne présentent donc pas d'avantages thérapeutiques (18). D'autres vaccins thérapeutiques ciblant les oncoprotéines E6 et E7 sont en développement : de nombreuses molécules et différentes voies d'administration continuent d'être étudiées.

CARCINOMES CUTANÉS ET INFECTION PAR HPV

Des mutations des oncogènes et/ou des gènes de suppression tumorale sont présentes au cours de la carcinogenèse cutanée. Ces différentes mutations ne sont pas corrélées avec des étapes précises de la carcinogenèse, à savoir l'initiation, la promotion, l'état précancéreux et le cancer avéré. De plus, la présence d'une ou plusieurs mutations n'implique pas nécessairement un risque de développer un cancer invasif. De même, il n'existe pas de corrélation entre l'étendue des diverses pertes d'allèles et le degré de dysplasie ou la classification histopathologique des carcinomes cutanés.

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT ET DE LA GÉNÉTIQUE

Un lien formel a été établi entre l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) et le développement des carcinomes spinocellulaires (CSC) de la peau.

Parmi les facteurs génétiques, des altérations à transmission germinale du génome (défauts des gènes de réparation de l'ADN chez les patients atteints de *Xeroderma pigmentosum*) peuvent être à l'origine d'une susceptibilité plus importante à certains cancers cutanés (25).

L'épidermodysplasie verruciforme (EDV) est fréquemment compliquée par la survenue de CSC. Cette maladie rare se caractérise par une infection persistante à HPV. Plus d'une vingtaine de types sont en cause, dont la majorité sont spécifiques de cette maladie. Les types les plus fréquemment isolés sont les HPV 5 et 8.

Chez le sujet blanc, des lésions disséminées de EDV de type de verrues planes apparaissent pendant l'enfance ou l'adolescence. Elles coexistent avec des macules rosées, brunâtres ou hypopigmentées, squameuses, ressemblant au pityriasis versicolor. Les lésions de type verrues planes atteignent préférentiellement le dos des mains et le visage, alors que les lésions ressemblant au *pityriasis versicolor* siègent plutôt sur le tronc. Chez le sujet noir, le diagnostic est parfois plus difficile, face à des lésions en mouchetures pigmentées des paumes et plantes et des macules gris bleuâtre ou hypopigmentées diffuses. Les lésions sont asymptomatiques, sans tendance à la régression spontanée.

Près d'un tiers des patients atteints de EDV voient apparaître, vers les 3^{ème} et 4^{ème} décennies, des CSC et des maladies de Bowen en région photo-exposée. Cette évolution semble moins fréquente dans la population noire grâce à sa pigmentation protectrice. D'autres cocarcinogène-

nes tels que les rayons X et des xénobiotiques chimiques doivent être évités. Les cancers de l'EDV ont surtout une malignité locale et, à moins d'être irradiés, ils n'ont pas tendance à métastaser.

L'EDV est probablement de transmission autosomique récessive et favorisée par la consanguinité, qui est retrouvée chez 10% des cas. Des anomalies de l'immunité cellulaire sont parfois présentes. Des tableaux cliniques ressemblant à l'EDV ont été rapportés en cas de déficit acquis de l'immunité cellulaire (greffés rénaux, sidéens). L'examen histopathologique des lésions est typique, révélant des kératinocytes au cytoplasme volumineux et clair contenant des granulations rondes intracytoplasmiques.

Les divers sous-types d'HPV rencontrés dans l'EDV codent pour des protéines oncogéniques qui contrebalancent la fonction des protéines de la suppression tumorale (par exemple p53). Ils sont fréquents, aussi bien sur la peau cliniquement saine que dans des CSC, et ce, tant chez des patients immunocompétents que immunodéprimés (26). La charge virale semble plus élevée dans les CSC débutants que dans les formes plus invasives, ce qui suggère que ces sous-types de HPV jouent un rôle précoce dans la carcinogénèse cutanée, plutôt que dans le maintien du cancer et l'apparition de métastases à des stades plus avancés (27, 28).

Chez des patients indemnes d'EDV, le rôle étiologique du HPV dans le CSC a été suggéré sur base de la découverte fréquente de diverses souches de β -HPV et de l'observation histopathologique occasionnelle d'infections à HPV dans les néoplasmes précancéreux et cancéreux de patients transplantés (29). Toutefois, le rôle du HPV dans le développement du CSC n'est pas formellement établi car l'ADN du β -HPV est fréquemment détecté dans des tumeurs bénignes, ainsi que sur la peau normale, particulièrement dans les follicules pileux de patients transplantés (29, 30). De plus, les verrues virales chroniques évoluent rarement vers un cancer cutané chez les patients transplantés.

Un lien étroit a été établi entre différents types de verrues, dont les verrues confluentes et les verrues hyperkératosiques, et le risque de CSC chez les patients transplantés, alors que ce n'est pas le cas pour les verrues communes ou planes. Ces découvertes vont à l'encontre d'autres observations indiquant une association significative entre les lésions cutanées kératosiques et le CSC, et un lien limité pour les verrues communes et/ou les verrues palmo-plantaires.

L'association HPV-CSC a été particulièrement mise en évidence lorsque des verrues étaient présentes dans le même territoire cutané que le CSC. En revanche, aucune association n'a été établie lorsque les lésions se situaient sur des zones distinctes. Ces découvertes suggèrent le rôle du HPV en lien avec l'exposition solaire dans la pathogenèse du CSC chez les patients transplantés, ce qui avait été suggéré par la présence d'ADN de β -HPV dans le CSC et les lésions qui le précèdent (29). On ignore si l'immunosuppression mène au développement de verrues virales et d'un CSC de manière indépendante ou dans un continuum pathobiologique.

LYMPHOMES ET INFECTION PAR EBV

Les lymphomes représentent un groupe hétérogène de tumeurs malignes du système lymphoïde caractérisées par une diversité morphologique, biologique et clinique. Cette diversité est due à la complexité de l'histogénèse des lymphomes, liée aux nombreuses étapes caractérisant la différenciation des populations lymphoïdes.

Les lymphomes sont actuellement distingués suivant la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (31). Celle-ci se base sur des critères histopathologiques, immunophénotypiques, moléculaires et cliniques définissant des entités anatomo-cliniques, prédisant leur évolutivité et guidant le choix thérapeutique.

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une prolifération maligne particulière du système lymphoïde caractérisée par la présence de cellules néoplasiques appelées cellules de Hodgkin/Reed-Sternberg, minoritaires au sein de la masse tumorale. Le LH comporte deux entités clinico-pathologiques distinctes: la forme nodulaire à prédominance lymphocytaire et le LH classique avec ses sous-types morphologiques, scléronodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocytes, ou avec déplétion lymphocytaire. La distribution de ces sous-types varie selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique et géographique des patients.

Les lymphomes non hodgkiniens sont classés en plusieurs types histologiques d'immunophénotype B, T, ou NK. Partout dans le monde, ces lymphomes sont trois à cinq fois plus fréquents que les LH.

Comme la plupart des cancers humains, les lymphomes résultent le plus souvent d'un processus multifactoriel impliquant d'étroites interactions entre des facteurs environnementaux et génétiques.

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un herpès virus ubiquitaire qui infecte plus de 90% de la population mondiale et qui persiste à vie dans l'organisme en colonisant des lymphocytes B mémoire. La transmission de EBV se fait par la salive. La primo-infection est souvent précoce et asymptomatique chez l'enfant. Cependant, si la primo-infection est retardée à l'adolescence, l'EBV peut provoquer une mononucléose infectieuse caractérisée par une expansion autolimitée de lymphocytes B dans un contexte clinique symptomatique (32).

Alors que chez la majorité des individus, l'infection par EBV ne provoque aucun problème de santé, le virus peut parfois contribuer au développement de lymphomes, en particulier le lymphome de Burkitt endémique africain, le LH, les lymphomes des patients transplantés et les lymphomes des sidéens. EBV est également associé à plusieurs autres formes rares de lymphomes comme le lymphome T/NK de type nasal, le lymphome des séreuses, et le lymphome associé au pyothorax. Dans les autres types de lymphomes, EBV est absent ou inconstamment retrouvé (33).

Dans les tumeurs associées à EBV, le virus exprime un nombre restreint de protéines dites de latence : trois sont membranaires LMP1, 2A et 2B, et six nucléaires EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C et LP. De plus, deux ARN non codants EBER1 et 2 sont produits. Selon le nombre de gènes de latence exprimés, trois types de latence ont été définis. La latence de type I est définie par l'expression de la protéine EBNA1 et des ARN EBER et est caractéristique du lymphome de Burkitt. La latence de type II est définie par l'expression des protéines EBNA1, LMP1 et LMP2 et des ARN EBER. Elle s'observe dans le LH et le carcinome indifférencié du nasopharynx. La latence de type III est reconnue par l'expression des protéines LMP1, LMP2, EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C et LP, ainsi que des ARN EBER. Elle est propre aux lignées cellulaires lymphoblastoïdes et les lymphoproliférations des immunodéprimés (32).

L'association entre le LH et EBV varie selon la région géographique, l'appartenance ethnique, l'âge, le sexe et le sous-type histologique (34). Dans les pays industrialisés, EBV est détectable chez 20 à 50% des cas. En revanche, des taux beaucoup plus élevés sont observés dans les pays en développement tels que le Pérou et le Kenya, suggérant une contribution de facteurs socio-économiques à la pathogenèse des LH EBV +. Le LH se développe à partir de cellules B qui ont

eu un passage dans le centre germinatif des follicules lymphoïdes (35). En effet, au cours de leur différenciation dans les centres germinatifs, les lymphocytes B sont susceptibles aux mutations oncogéniques et aux translocations chromosomiques. A ce stade, l'infection par EBV semble jouer un rôle en donnant des signaux de survie à des cellules pré-apoptotiques via ses oncoprotéines LMP1 et LMP2A. Celles-ci peuvent se substituer à la fonction de deux molécules critiques pour la survie des cellules B. En effet, LMP1 possède de nombreux points communs avec un récepteur CD40 constitutivement actif induisant l'activation du facteur nucléaire κB (NF- κB), tandis que LMP2A simule un récepteur des cellules B (BCR) (36).

Le lymphome de Burkitt est une forme rare de lymphome B très agressif. Trois variantes cliniques distinctes sont reconnues : la forme endémique, la forme sporadique et la forme associée au VIH. Le lymphome de Burkitt endémique est le sous-type le plus fréquent dans les zones d'endémie palustre et semble toujours associé à EBV. Le lymphome de Burkitt sporadique s'observe dans les zones où le paludisme n'est pas endémique et est moins fréquemment (15%) associé à EBV. Tous les cas de lymphome de Burkitt sont liés à la translocation impliquant l'oncogène *c-myc*. Néanmoins, l'activation de *c-myc* serait nécessaire, mais insuffisante, pour la transformation. Les antigènes du paludisme et du VIH semblent contribuer à la pathogenèse du lymphome de Burkitt en induisant la prolifération de cellules précurseurs, qui à son tour augmente la probabilité de l'acquisition de la translocation *c-myc* (33).

L'infection par EBV est préoccupante pour les personnes bénéficiant d'une transplantation d'organes. Elle est la cause de désordres lymphoprolifératifs de phénotype B, ou moins fréquemment, T. La prévalence de ces affections est comprise entre 2 et 10% et varie selon l'organe transplanté et le niveau et le type d'immunosuppression. Ces désordres surviennent dans près de 80% des cas dans les deux ans suivant la transplantation et sont associés à un risque accru de mortalité ou de rejet de greffe (37).

L'infection par le VIH prédispose à la survenue de lymphomes. L'incidence des lymphomes augmente de 50 à 200 fois chez les porteurs du VIH. En effet, le déficit de l'immunité à médiation cellulaire réduit les capacités d'immunosurveillance des cellules infectées par EBV, ce qui favorise l'apparition de lymphoproliférations. Celles-ci sont caractérisées par leur agressivité clinique et leurs localisations extra-ganglionnaires primitives. Les types histopathologiques les

plus fréquents sont les lymphomes de Burkitt et les lymphomes diffus à grandes cellules B (33).

Par ailleurs, la présence d'autres agents infectieux a été corrélée au développement de certains lymphomes, en particulier *Helicobacter pylori* dont le lien avec le lymphome gastrique de type MALT est bien établi.

Des xénobiotiques toxiques comme certains dérivés de l'industrie pétrochimique, les herbicides, les insecticides et les solvants organiques, ont été suspectés de contribuer au développement de lymphomes, mais la relation de causalité est cependant difficile à affirmer. Le rôle des habitudes de vie (tabac, alcool, nutrition, activité physique, ...) est controversé.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE

Les aberrations chromosomiques expliquent, en partie, la pathogénie des lymphomes non hodgkiniens et sont une aide pour le diagnostic. Elles apparaissent souvent sous la forme de translocations, les plus fréquentes étant les suivantes (38). Dans le lymphome de Burkitt, la translocation t(8;14), ou plus rarement t(2;8) ou t(8;22) provoque une expression durable de l'oncogène *c-myc*. Dans le lymphome folliculaire, la translocation t(14;18) entraîne une surexpression du proto-oncogène *bcl2* avec dérèglement de l'apoptose. Dans le lymphome du manteau, la translocation t(11;14) a pour effet la surexpression du gène *cycline-D1*. Le lymphome anaplasique est caractérisé par la translocation t(2;5) qui implique le gène *ALK*. Dans le lymphome MALT, les translocations t(1;14), t(11;18) et t(14;18) induisent respectivement la surexpression des gènes *bcl10*, *API2* et *MALT1*.

Les anomalies cytogénétiques observées dans le LH ne sont pas constantes et il n'existe pas de translocation chromosomique spécifique. Cependant, plusieurs facteurs de transcription semblent être constitutivement activés dans les cellules tumorales, en particulier, NF- κ B. L'activation de la voie NF- κ B joue un rôle essentiel dans la pathogénie du LH en stimulant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose. Elle pourrait expliquer la survie des cellules tumorales et leur prolifération malgré l'absence d'immunoglobuline à leur surface. L'activation de NF- κ B dans le LH peut résulter de plusieurs mécanismes incluant l'activation des récepteurs de surface cellulaire tels que les antigènes CD30 et CD40, l'infection à EBV via ses oncoprotéines LMP1 ou LMP2A, les mutations du gène *I κ B α* codant pour les protéines inhibitrices du NF- κ B (39).

Par ailleurs, certaines prédispositions génétiques ont été corrélées au risque de développement de lymphomes. A titre d'exemple, les individus porteurs de l'allèle HLA-A*02 ont un risque réduit de développer un LH EBV+, tandis que les individus portant l'allèle HLA-A*01 ont un risque accru. Ceci suggère que la présentation antigénique des peptides dérivés de l'EBV dans le cadre de l'allèle HLA-A est impliquée dans la pathogenèse des LH EBV+ en excluant les réponses immunitaires efficaces (40).

IMPLICATIONS PRÉVENTIVES ET THÉRAPEUTIQUES

Le développement de vaccins et de stratégies d'immunothérapie devraient permettre de lutter contre les affections associées à EBV. La biologie, l'immunologie et la virologie de EBV ont permis d'identifier les molécules virales cibles et de comprendre l'importance relative des mécanismes des réponses immunitaires humorale et cellulaire. Toutefois, il semble actuellement peu probable que la vaccination permette d'atteindre une immunité stérilisante contre EBV.

L'application potentielle de l'immunothérapie adoptive au traitement ou à la prévention des affections liées à EBV est illustrée par les lymphoproliférations post-transplantation bénéficiant du transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques de EBV (33, 41). Les principales limites à l'application généralisée des thérapies CTL chez ces patients restent le coût et le temps nécessaires pour générer les lignées CTL EBV spécifiques (33). Cependant, ce succès n'a pas été reproduit dans le LH et le lymphome de Burkitt, car ces tumeurs se caractérisent par une expression restreinte des protéines de latence virale. De plus, les cellules tumorales sont capables d'échapper à la réponse immunitaire anti-EBV (41).

Les agents anti-viraux conventionnels, acyclovir et ganciclovir, ne sont pas efficaces contre les cellules infectées par EBV, car la thymidine kinase virale n'est pas exprimée dans ces cellules. Récemment, il a été démontré que l'administration du butyrate d'arginine pourrait induire l'expression de la thymidine kinase virale, permettant ainsi de sensibiliser les cellules infectées par EBV à ces traitements. Des essais en phase I/II se basant sur l'administration du butyrate d'arginine et du ganciclovir semblent apporter des résultats encourageants (42).

Plusieurs preuves solides indiquent que EBV joue un rôle important dans le développement de divers types de lymphomes. Cependant, l'expression des gènes viraux diffère selon le type de lymphome traduisant des effets différents de

EBV à des étapes distinctes de la différenciation des cellules lymphoïdes. Une meilleure compréhension des altérations induites par le virus permettrait de décrypter les mécanismes exacts de la transformation maligne des cellules lymphoïdes et de concevoir des nouvelles approches thérapeutiques ou préventives.

BIBLIOGRAPHIE

- Delvenne P, Hubert P, Jacobs N, et al.— The organotypic culture of HPV-transformed keratinocytes : an effective in vitro model for the development of new immunotherapeutic approaches for mucosal (pre)neoplastic lesions. *Vaccine*, 2001, **19**, 2557-2564.
- Manna CD, Neala CP, Garceab G, et al.— Prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma : a systematic review. *Eur J Cancer*, 2007, **43**, 979-992.
- Capocaccia R, Sant M, Berrino F, et al.— Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol*, 2007, **102**, 1661-1670.
- Park NH, Chung YH.— Molecular mechanisms of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol*, 2007, **13**, 320-340.
- Tsai WL, Chung RT.— Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene*, 2010, **29**, 2309-2324.
- Huang H, Shiffman ML, Cheung RC, et al.— Identification of two gene variants associated with risk of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2006, **130**, 1679-1687.
- Yuen MF, Lai CL.— Screening for hepatocellular carcinoma : survival benefit and cost-effectiveness. *Ann Oncol*, 2003, **14**, 1463-1467.
- Johnson PJ.— The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*, 2001, **5**, 145-159.
- Di Bisceglie AM.— Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2009, **49**, S56-S60.
- Llovet JM.— Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 2005, **40**, 225-235.
- Lopez LJ, Marrero JA.— Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*, 2004, **20**, 248-253.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al.— Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, **127**, 2893-2917.
- zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W, et al.— Human papilloma viruses and cancer. *Bibl Haematol*, 1975, **43**, 569-571.
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al.— Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 2010, **401**, 70-79.
- Poolman EM, Elbasha EH, Galvani AP.— Vaccination and the evolutionary ecology of human papillomavirus. *Vaccine*, 2008, **26**, S25-S30.
- McGregor JM, Harwood CA, Brooks L, et al.— Relationship between p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to sunburn and skin cancer. *J Invest Dermatol*, 2002, **119**, 84-90.
- Alamartine E, Berthoux P, Mariat C, et al.— Interleukin-10 promoter polymorphisms and susceptibility to skin squamous cell carcinoma after renal transplantation. *J Invest Dermatol*, 2003, **120**, 99-103.
- Tumer TB, Yilmaz D, Tanrikut C, et al.— DNA repair XRCC1 Arg399Gln polymorphism alone, and in combination with CYP2E1 polymorphisms significantly contribute to the risk of development of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*, 2010, **34**, 1275-1281.
- Felley-Bosco E, Weston A, Cawley HM, et al.— Functional studies of a germ-line polymorphism at codon 47 within the p53 gene. *Am J Hum Genet*, 1993, **53**, 752-759.
- Li X, Dumont P, Della Pietra A, et al.— The codon 47 polymorphism in p53 is functionally significant. *J Biol Chem*, 2005, **280**, 24245-24251.
- Sakamuro D, Sabbatini P, White E, Prendergast GC.— The polyproline region of p53 is required to activate apoptosis but not growth arrest. *Oncogene*, 1997, **15**, 887-898.
- Storey A, Thomas M, Kalita A, et al.— Role of a p53 polymorphism in the development of human papilloma-virus-associated cancer. *Nature*, 1998, **393**, 229-234.
- Cenci M, French D, Pisani T, et al.— p53 polymorphism at codon 72 is not a risk factor for cervical carcinogenesis in central Italy. *Anticancer Res*, 2003, **23**, 1385-1387.
- Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P, et al.— Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia : effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res*, 2005, **11**, 4717-4723.
- Hengge UR, Emmert S.— Clinical features of xeroderma pigmentosum. *Adv Exp Med Biol*, 2008, **637**, 10-18.
- Struijk L, Hall L, van der Meijden E, et al.— Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, **15**, 529-535.
- Feltkamp MC, Broer R, Di Summa FM, et al.— Sero-reactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with non-melanoma skin cancer. *Cancer Res*, 2003, **63**, 2695-2700.
- Hengge UR.— Role of viruses in the development of squamous cell cancer and melanoma. *Adv Exp Med Biol*, 2008, **624**, 179-186.
- Bouwes-Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, et al.— Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ transplant recipients: a case-control study in the Netherlands, United Kingdom, Germany, France and Italy. *J Invest Dermatol*, 2007, **127**, 1647-1656.
- Jackson S, Harwood C, Thomas M, et al.— Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 protein. *Genes Dev*, 2000, **14**, 3063-3073.
- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al.— The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 2011, **117**, 5019-5032.
- Murray PG, Young LS.— Epstein-Barr virus infection: basis of malignancy and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med*, 2001, **3**, 1-20.

33. Carbone A, Gloghini A, Dotti G.— EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist*, 2008, **13**, 577-585.
34. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al.— Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease : epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer*, 1997, **70**, 375-382.
35. Küppers R.— B cells under influence : transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol*, 2003, **3**, 801-812.
36. Re D, Küppers R, Diehl V.— Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 6379-6386.
37. Végső G, Hajdu M, Sebestyén A.— Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation-classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options. *Pathol Oncol Res*, 2011, **17**, 443-454.
38. Harris NL, Stein H, Coupland SE, et al.— New approaches to lymphoma diagnosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2001, 194-220.
39. Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A, et al.— Pathobiology of Hodgkin lymphoma. *Adv Hematol*, 2011, 2011, 920898.
40. Niens M, Jarrett RF, Hepkema B, et al.— HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2007, **110**, 3310-3315.
41. Cader F, Kearns P, Young L, et al.— The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas. *Cancer Treat Rev*, 2010, **36**, 348-353.
42. Perrine SP, Hermine O, Small T, et al.— A phase 1/2 trial of arginine butyrate and ganciclovir in patients with Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies. *Blood*, 2007, **109**, 2571-2578.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr P. Delvenne, Service d'Anatomie Pathologique,
CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : p.delvenne@chu.ulg.ac.be