


Le virus d'Epstein-Barr, déclencheur du lupus érythémateux systémique

Henri Gruffat 

Centre international de recherche en infectiologie,
Université Claude Bernard Lyon I, Inserm U1111, CNRS UMR5308,
École normale supérieure de Lyon, Lyon, France.
henri.gruffat@ens-lyon.fr



En France, environ 40 personnes sur 100 000 sont atteintes de lupus érythémateux systémique, une maladie chronique d'origine auto-immune. Dans plus de 90 % des cas, la maladie apparaît chez des femmes, généralement en âge de procréer (principalement entre 30 et 40 ans). Les manifestations de la maladie tendent à s'atténuer au moment de la ménopause. L'évolution du lupus érythémateux systémique est variable. Le symptôme le plus caractéristique, présent chez environ 80 % des personnes atteintes, est une éruption cutanée qui apparaît lors d'une poussée de la maladie, et prend l'aspect d'un masque en forme d'ailes de papillon, centré sur les pommettes, le nez et le pourtour des yeux. Ce « loup » est à l'origine du nom de la maladie. Dans 80 % des cas, des douleurs articulaires apparaissent, notamment aux doigts, aux poignets, aux genoux, aux pieds et aux chevilles, généralement de façon symétrique. Des douleurs musculaires sont parfois associées. Des atteintes rénales, hématologiques, neurologiques ou cardiorespiratoires font également partie du tableau clinique de la maladie, qui évolue par poussées alternant avec des phases de rémission, dont la fréquence et la durée sont imprévisibles. Le développement du lupus érythémateux systémique résulte d'une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux (tels que l'exposition au soleil ou une infection) et hormonaux (liés, par exemple, à la grossesse ou à une contraception hormonale). Ces facteurs perturbent les mécanismes normaux d'élimination du matériel nucléaire des cellules, entraînant une reconnaissance anormale de celui-ci par le système immunitaire. La synthèse d'an-

ticorps antinucléaires et la production continue de cytokines entretiennent alors une inflammation chronique responsable des lésions touchant différents organes.

Le virus d'Epstein-Barr : un virus oncogène, mais pas seulement !

La présence du virus d'Epstein-Barr (EBV), un virus herpes humain ubiquitaire, est depuis longtemps suspectée de jouer un rôle non négligeable dans l'apparition du lupus érythémateux systémique. EBV a été, en 1964, le premier virus oncogène humain découvert. **(→ Voir m/s n° 8-9, 2024, page 665)**

Il est l'agent causal de la mononucléose infectieuse et est associé à divers cancers, tels que le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin, le lymphome immunoblastique chez les personnes immunodéprimées, le carcinome nasopharyngé, un sous-groupe de carcinomes gastriques, de rares lymphomes à lymphocytes T et NK, et certains léiomyosarcomes¹. Depuis 2003, les résultats de certains travaux de recherche suggèrent également une implication d'EBV dans certaines maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique ou la sclérose en plaques. **(→ Voir m/s n° 5, 2022, page 422)**

La transmission du virus EBV s'effectue principalement par un échange salivaire. Lorsque la primo-infection survient dans la petite enfance, elle est généralement asymptomatique. En revanche, chez le jeune adulte (l'âge de la primo-infection tend à augmenter dans les pays développés), elle peut provoquer une mononucléose infectieuse susceptible

d'entraîner des désordres immunologiques pouvant contribuer plus tard à l'apparition de maladies auto-immunes, ou de maladies lymphoprolifératives telles que le lymphome de Hodgkin. EBV infecte préférentiellement les lymphocytes B naïfs de l'oropharynx, qu'il active et dont il induit la prolifération et la différenciation en lymphocytes B mémoires (que l'on retrouve dans le sang). Ce processus s'appuie sur l'expression coordonnée d'un jeu de gènes viraux comprenant d'abord six gènes codant des protéines nucléaires (*Epstein-Barr nuclear antigens* EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C et LP) et trois gènes codant des protéines membranaires (*latent membrane proteins* LMP-1, -2A, -2B) ainsi qu'un grand nombre d'ARN non codants (*Epstein-Barr virus-encoded small RNAs* EBER-1, -2 et 46 micro-ARN). Lors de la différenciation en lymphocytes B mémoires, l'expression des gènes viraux se restreint progressivement ; seule demeure la synthèse des EBER et, de manière conditionnelle, de la protéine EBNA1, permettant aux lymphocytes B infectés d'échapper à la surveillance immunitaire. Lors de la différenciation terminale de ces lymphocytes en plasmocytes, le virus se réactive : l'expression séquentielle d'environ 80 gènes viraux déclenche alors la réplication du virus et la production de nouvelles particules virales capables d'infecter d'autres lymphocytes B ou un autre hôte. Chez la plupart des individus, le système immunitaire contrôle efficacement l'infection par le virus en développant des réponses à la fois humorales et cellulaires, maintenant ainsi un équilibre entre la persistance du virus et la réponse immunitaire de l'hôte.

¹ Cancers du tissu musculaire lisse.

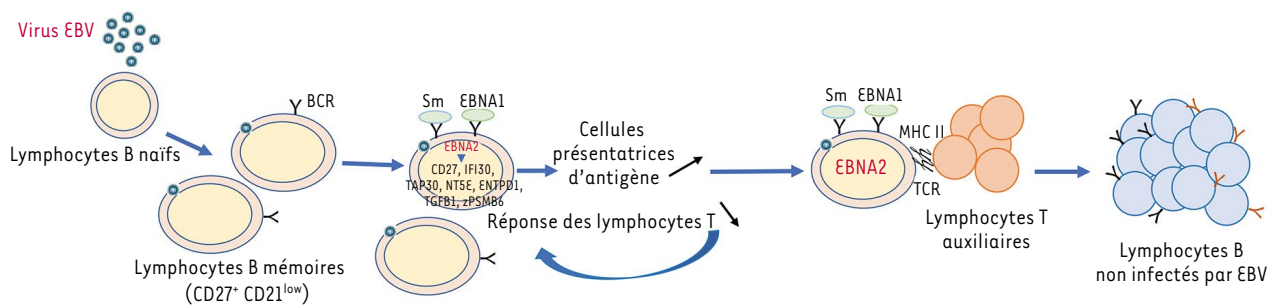


Figure 1. Schéma du processus d'induction du lupus érythémateux systémique par le virus d'Epstein-Barr. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) infecte des lymphocytes B naïfs, et induit leur prolifération et leur différenciation en lymphocytes B mémoires. Dans le cas du lupus érythémateux systémique, la protéine transactivatrice virale EBNA2 (*Epstein-Barr nuclear antigen-2*) reprogramme des lymphocytes B en cellules présentatrices d'antigène, qui créent également un microenvironnement conduisant à une baisse de la réponse des lymphocytes T. Cela permet d'une part, de maintenir une population plus grande de lymphocytes B infectés, et d'autre part, de favoriser l'activation de lymphocytes B infectés rares à réactivité croisée ciblant EBNA1 et des auto-antigènes nucléaires, tels que Sm. Ces lymphocytes activent des lymphocytes T auxiliaires périphériques, qui induisent à leur tour la prolifération de lymphocytes B non infectés exprimant le même récepteur B (*B cell receptor*, BCR) que les lymphocytes infectés, ou un BCR reconnaissant le même antigène, mais avec une affinité plus grande, ce qui conduit à la production d'auto-anticorps impliqués dans la maladie.

Une propriété remarquable d'EBV est sa capacité à induire l'immortalisation des lymphocytes B *in vitro*. Cette propriété explique en partie son potentiel oncogénique *in vivo*, notamment chez les personnes immunodéprimées. Par ailleurs, l'effet combiné des protéines virales, qu'elles soient issues des phases latentes ou des phases lytiques du cycle, peut perturber l'équilibre de la cellule et contribuer à sa transformation cancéreuse. Le lien entre la présence du virus EBV et le développement de maladies auto-immunes, notamment la sclérose en plaques et le lupus érythémateux systémique, a été mis en évidence plus récemment. Chez les personnes atteintes de ces maladies, des titres élevés d'anticorps anti-EBV et d'anticorps dirigés contre certaines protéines virales pouvant réagir de façon croisée avec des protéines du soi ont d'abord été trouvés. Comme ces anticorps sont présent chez plus de 90 % de la population mondiale adulte, il n'est pas facile de démontrer le lien entre la présence du virus EBV et la maladie auto-immune, et de longues études épidémiologiques sont souvent nécessaires pour l'établir. Ainsi, ce n'est qu'en 2022, grâce à une remarquable étude épidémiologique longitudinale, qu'il a été possible de conclure que l'infection

par EBV est le principal facteur environnemental associé au risque de développer une sclérose en plaques [3]. L'association entre EBV et le lupus érythémateux systémique, quant à elle, n'est pas encore formellement établie. Cependant, deux méta-analyses récentes [4, 5] ont mis en évidence des taux plus élevés d'anticorps anti-VCA (*viral capsid antigen*) et anti-EBNA chez les personnes atteintes de la maladie, suggérant un rôle pathogénique du virus par réactivité croisée et production d'auto-anticorps. Toutefois, plusieurs articles mentionnent une séroprévalence accrue pour le cytomégalovirus (CMV), les virus herpès simplex (HSV-1 et HSV-2), et les papillomavirus humains (HPV) chez les personnes atteintes de lupus érythémateux systémique. En particulier, la séroprévalence pour HPV est environ trois fois plus élevée que dans la population générale, malgré une moindre exposition aux facteurs de risque infectieux. Il convient cependant de noter que la présence d'EBV précède quasi systématiquement l'apparition de cette maladie auto-immune, ce qui n'est pas le cas pour les autres virus. Ces constats concernant les séroprévalences peuvent refléter un dysfonctionnement global du contrôle immunitaire des infections virales, avec cependant un rôle

particulier d'EBV dans la pathogenèse du lupus érythémateux systémique.

Liens entre lupus érythémateux systémique et EBV

À l'instar de la sclérose en plaques, l'infection par EBV a émergé comme un facteur majeur dans la physiopathologie du lupus érythémateux systémique, notamment par un mécanisme de mimétisme moléculaire. Les résultats de plusieurs études ont montré que certaines protéines virales, en particulier la protéine nucléaire EBNA-1, présentent des similarités structurales avec des antigènes du soi. Les anticorps dirigés contre ces protéines virales peuvent ainsi induire des réactions croisées avec des cibles endogènes, notamment l'ADN natif et des antigènes nucléaires tels que Sm² et Ro60³. Des anticorps anti-Ro60 sont souvent détectés plusieurs années avant

² Le nom de cet antigène (« Smith », Sm) vient de celui d'une jeune femme, Stéphanie Smith, chez qui fut diagnostiqué en 1959 un lupus érythémateux systémique, et qui finit par succomber à la maladie en 1969, à l'âge de 22 ans. Les protéines Sm sont impliquées dans la composition du complexe ribonucléoprotéique responsable de l'épissage des ARN messagers.

³ La protéine Ro60 contrôle le devenir des ARN mal repliés au sein de la cellule. Ro60 forme un complexe ribonucléoprotéique avec une molécule d'ARN non codant. L'absence de Ro60 induit une réponse immunitaire accrue et une diminution de la résistance au stress immunitaire.



l'apparition des symptômes du lupus érythémateux systémique (chez 40 % à 90 % des patients), ce qui en fait un marqueur diagnostique précoce.

Par ailleurs, plusieurs anomalies de la réponse immunitaire anti-EBV, associées à des polymorphismes génétiques particuliers, ont été décrites chez les personnes atteintes de lupus érythémateux systémique. Ainsi, alors que chez le sujet sain, la réponse à une infection par EBV ancienne est caractérisée par la présence d'anticorps anti-EBV de type IgG, les personnes souffrant de cette maladie auto-immune ont fréquemment des anticorps anti-EBV de type IgA, IgM et IgG. La réponse anti-EBV des lymphocytes T cytotoxiques (lymphocytes CD8⁺) est aussi altérée : ces lymphocytes présentent une activation réduite (baisse de l'expression de CD69) et une baisse de la production d'interféron γ , d'interleukine 2, de TNF- α (*tumor necrosis factor α*), ainsi qu'un déficit de cytotoxicité (réduction de la production de granzyme et de l'expression de CD107) et des signes « d'épuisement immunitaire » (augmentation de l'expression de PD-1). Malgré la proportion accrue des lymphocytes T CD8⁺ spécifiques d'EBV, leur fonctionnalité est compromise, entraînant une diminution de la production globale de cytokines et une augmentation de la charge virale, associée à une amplification de la réponse humorale anti-EBV pour tenter de contrôler l'infection.

Par ailleurs, la proportion des lymphocytes B infectés par EBV est plus élevée chez les personnes atteintes de lupus érythémateux systémique (26 lymphocytes B infectés sur 10⁶) que chez les sujets sains (3 sur 10⁶). Cette augmentation est principalement constatée dans la population des lymphocytes B mémoires. Certaines protéines virales (LMP-1, -2A) contribueraient à la survie sélective de lymphocytes B auto-réactifs en favorisant la persistance de lymphocytes B de faible affinité, auto-réactifs vis-à-vis d'antigènes nucléaires tels que l'ADN double brin, les histones,

Ro ou Sm, et qui sont habituellement éliminés au cours du processus de maturation de la réponse immunitaire.

Plusieurs mécanismes ont ainsi été proposés pour expliquer comment EBV promeut l'auto-immunité, mais aucun n'a encore été prouvé comme étant à l'origine du lupus érythémateux systémique. En quantifiant et en phénotypant les lymphocytes B infectés par EBV chez onze personnes atteintes de lupus érythémateux systémique, une équipe de chercheurs vient d'apporter des arguments supplémentaires en faveur du rôle de l'infection par EBV en tant que moteur de la maladie [6].

Nouvelle perspective sur le rôle du virus EBV dans le lupus érythémateux systémique

Pour quantifier et caractériser directement les lymphocytes B infectés par EBV dans le contexte du lupus érythémateux systémique, les chercheurs ont mis au point une approche innovante de séquençage nucléotidique des ARN en cellule unique (scRNA-seq) qui combine la détection des transcrits viraux avec le transcriptome cellulaire. Ils ont utilisé cette méthode pour séquencer les ARN messagers viraux, les répertoires de récepteurs des lymphocytes B (*B cell receptor*, BCR) et les transcriptomes des lymphocytes B du sang chez onze personnes atteintes de lupus érythémateux systémique, et ils ont comparé les résultats avec ceux obtenus chez des personnes non malades (témoins appariés). Ils ont ainsi confirmé que la fréquence des lymphocytes B infectés par EBV est nettement plus élevée chez les personnes malades (25 sur 10 000 lymphocytes B) que chez celles qui ne le sont pas (1/10 000), et que ces cellules sont essentiellement des lymphocytes B mémoires (CD27⁺, CD21^{low}, IgD⁻) dans lesquels le virus est latent. L'analyse transcriptomique a révélé que les lymphocytes B mémoires infectés par EBV présentent, dans le lupus érythémateux systémique, une activation accrue des programmes transcriptionnels liés à la

réponse antivirale, à la présentation d'antigènes, à l'activation des lymphocytes B, ainsi qu'à l'expression des gènes induits par l'interféron, comparative-ment aux lymphocytes B mémoires non infectés du même patient ou aux lymphocytes B infectés par EBV provenant d'individus non malades. Cette analyse a également montré une surexpression de gènes tels que *TGFB1* (*Transforming growth factor β 1*), *NT5E* (*5'-nucleotidase ecto*) et *ENTPD1* (*Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1*) dans les lymphocytes B mémoires des personnes malades, ce qui suggère l'établissement d'un microenvironnement immunosuppresseur qui restreint la réponse des lymphocytes T, favorisant ainsi la persistance des lymphocytes B infectés par EBV. Collectivement, ces résultats montrent que les lymphocytes B infectés des personnes atteintes de lupus érythémateux systémique fonctionnent comme des cellules présentatrices d'antigènes activées. La protéine transactivatrice virale EBNA2 est suspectée d'être un régulateur des gènes impliqués dans la présentation d'antigènes.

Les analyses du répertoire des BCR ont révélé l'existence de familles clonales mixtes comprenant des lymphocytes B infectés et non infectés par EBV partageant les mêmes gènes V et J, suggérant que ces lymphocytes sont issus d'une même cellule progénitrice. L'expression d'anticorps monoclonaux dérivés de ces BCR a montré que ceux-ci reconnaissent des antigènes nucléaires canoniques. Notamment, les anticorps produits par les lymphocytes B non infectés présentaient une affinité plus forte pour ces antigènes que ceux produits par leurs homologues infectés, suggérant que les lymphocytes B infectés favorisent l'activation et la maturation de lymphocytes B non infectés reconnaissant les mêmes cibles antigéniques du soi. Ces résultats ont amené les auteurs à émettre l'hypothèse que dans le lupus érythémateux systémique, les lymphocytes B infectés par EBV qui produisent

un anticorps reconnaissant un antigène nucléaire peuvent servir de lymphocytes « moteurs », présentateurs d'antigènes pour activer les lymphocytes T auxiliaires, qui à leur tour stimuleraient les lymphocytes B non infectés apparentés et auto-réactifs capables de produire des auto-anticorps contre des protéines nucléaires, notamment Sm, Ro60, et la protéine virale EBNA1. La reconnaissance d'antigènes nucléaires par les anticorps monoclonaux semble très spécifique des anticorps produits par les lymphocytes B de personnes souffrant de lupus érythémateux systémique, puisque ces antigènes ne sont pas reconnus par les anticorps produits par les lymphocytes B infectés de personnes souffrant de sclérose en plaques ou non malades.

Pour finir, les auteurs ont cherché à savoir si, chez les patients souffrant de lupus érythémateux systémique, les lymphocytes B infectés par EBV pouvaient effectivement servir de cellules présentatrices d'antigènes et activer des réponses auto-immunes des lymphocytes T et B. Pour cela, ils ont produit des lignées cellulaires lymphoblastoïdes B (en immortalisant des lymphocytes B avec EBV) qu'ils ont traitées avec un complexe immunitaire IgG-ADN humain destiné à interagir avec le BCR, et cocultivé ces cellules avec des lymphocytes B et T autologues (exprimant le même complexe majeur d'histocompatibilité

que les cellules lymphoblastoïdes), ou hétérologues utilisés comme témoin. Ils ont ensuite analysé l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B par la technique scRNA-seq, ainsi que la production d'anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires dans le surnageant des cocultures. Ces tests fonctionnels ont confirmé que les cellules lymphoblastoïdes provenant de personnes atteintes de lupus érythémateux systémique peuvent induire la prolifération de lymphocytes T auxiliaires de type 2 (*T helper 2*, TH2) et la production *in vitro* d'anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires, contrairement aux cellules lymphoblastoïdes issues d'individus non malades.

Collectivement, ces résultats étayaient un modèle intégratif dans lequel un petit nombre de lymphocytes B infectés par EBV exercent un rôle central dans la cascade auto-immune du lupus érythémateux systémique, en activant les lymphocytes T auxiliaires, qui activent ensuite les lymphocytes B non infectés auto-réactifs capables de produire des auto-anticorps spécifiques de la maladie (Figure 1).

Récemment, il a été montré qu'EBV contribue à la pathogenèse de la sclérose en plaques en multipliant les lymphocytes B oligoclonaux (T-bet⁺CXCR3⁺) qui migrent vers le système nerveux central, où ils agissent comme des pré-

curseurs en recrutant dans le cerveau des lymphocytes T qui peuvent alors provoquer des lésions neuronales [7]. Ainsi, dans un contexte particulier, ce virus joue un rôle moteur par la production des sous-ensembles de lymphocytes B capables d'agir sur des lymphocytes T, et ainsi, facilite le développement de maladies auto-immunes. ♦

Epstein-Barr virus, the trigger for systemic lupus erythematosus

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Gruffat H, Manet E. Sir Anthony Epstein (1921-2024) : le découvreur du virus d'Epstein-Barr. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 665-8
2. Manet E, Gruffat H. Le virus d'Epstein-Barr : un acteur clé dans le développement de la sclérose en plaques. *Med Sci (Paris)* 2022 ; 38 : 422-4.
3. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022 ; 375 : 296-301.
4. Li ZX, Zeng S, Wu HX, Zhou Y. The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2019 ; 19 : 23-36.
5. Hanlon P, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2014 ; 16 : R3.
6. Younis S, Moutusy SI, Rasouli S, et al. Epstein-Barr virus reprograms autoreactive B cells as antigen-presenting cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2025 ; 17 : eady0210.
7. Läderach F, Piteros I, Fennell É, et al. EBV induces CNS homing of B cells attracting inflammatory T cells. *Nature* 2025 ; 646 : 171-9.



Tarifs d'abonnement m/s - 2026

Abonnez-vous à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur www.medecinesciences.org

