

Sir Anthony Epstein (1921-2024) : le découvreur du virus d'Epstein-Barr

Henri Gruffat, Evelyne Manet

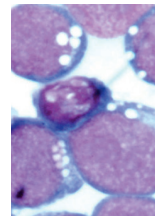
Michael Anthony Epstein, né en 1921 à Londres, est décédé le 6 février 2024 à l'âge de 103 ans. Éminent médecin anatomopathologiste et universitaire de renom, il s'est illustré par sa découverte du virus d'Epstein-Barr en 1964, une avancée scientifique remarquable qui a profondément marqué les domaines de la virologie et de la cancérologie (Figure 1).

Anthony Epstein a été éduqué à l'école St Paul de Londres avant de rejoindre le Trinity collège à Cambridge. Il suit ensuite une formation médicale à l'hôpital du Middlesex à Londres. C'est en tant que chirurgien qu'il va servir pendant deux ans en Inde, de 1945 à 1947, au sein du *Royal Army Medical Corps*. De retour à Londres, il rejoint l'institut Bland Sutton à l'hôpital du Middlesex, où il suit une spécialisation en pathologie.



Figure 1. Sir Michael Anthony Epstein (© Stuart Bebb, Wolfson College Archives, Oxford).

À cette époque, l'idée qu'un virus soit à l'origine du développement d'un cancer était acceptée pour les animaux. La découverte du virus du sarcome de Rous (RSV) en 1911 avait initié des recherches dans ce sens, mais aucun virus responsable d'un cancer n'avait encore été trouvé chez l'homme. Anthony Epstein débute sa carrière scientifique par l'étude du RSV. En 1956, il passe un an pour ses recherches, à l'université Rockefeller aux États-Unis,



Centre international de recherche en infectiologie (CIRI),
Université Claude Bernard Lyon I,
Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS Lyon,
France.
henri.gruffat@ens-lyon.fr

dans le laboratoire de George Palade (prix Nobel de physiologie ou médecine en 1974), pionnier de l'utilisation de la microscopie électronique pour l'étude de la structure des cellules. Cette technique jouera un rôle clé dans la découverte ultérieure du virus associé au développement du lymphome de Burkitt : le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Histoire d'une découverte qui a changé la vision des cancers viro-induits

L'histoire de la découverte du virus d'Epstein-Barr est liée à celle d'un chirurgien britannique, Denis Parsons Burkitt, qui, après la seconde guerre mondiale, avait rejoint l'armée coloniale britannique en Ouganda. En 1957, Denis Burkitt s'intéresse à un cancer du système lymphatique présentant une incidence très élevée chez les enfants. Une vaste étude à travers le continent africain lui permis de démontrer que le lymphome, qui porte désormais son nom (lymphome de Burkitt), n'est présent qu'en Afrique subtropicale où sévit, notamment, le paludisme. Ses recherches l'amènent à suggérer que la maladie devait être transmise par des moustiques ou des tiques porteurs d'un agent infectieux. Mais que pouvait être cet agent infectieux ? En 1961, Denis Burkitt, invité à l'hôpital du Middlesex, y donne une conférence intitulée *The Commonest Children's Cancer in Tropical Africa*, à laquelle va assister Anthony Epstein. Denis Burkitt y décrit non seulement la présentation anatomique inhabituelle de la tumeur, généralement au niveau de la mâchoire de jeunes enfants, mais aussi sa localisation géographique restreinte à l'Afrique subtropicale. Anthony Epstein émet alors l'idée qu'un virus, susceptible d'être transmis par une piqûre d'insecte, pourrait être à l'origine de

Vignette (© Wikipedia).



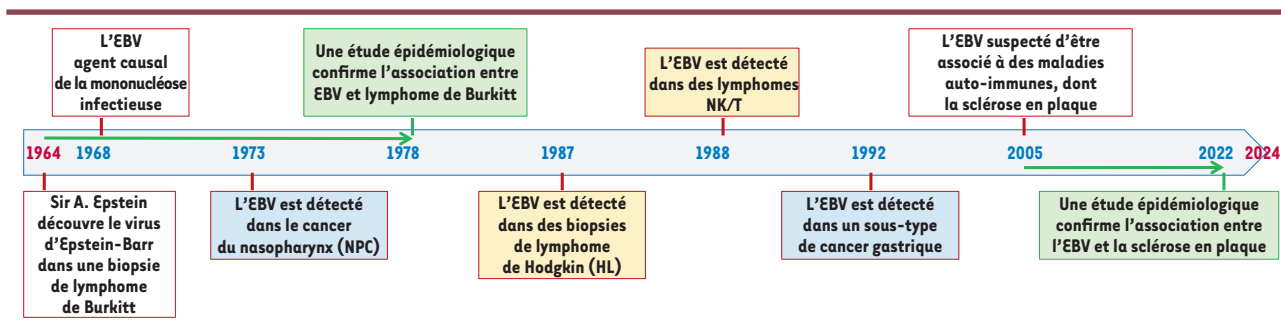


Figure 2. Soixante ans de découvertes d'association entre EBV et des pathologies. Depuis sa découverte dans une biopsie de lymphome de Burkitt en 1964, une association entre l'EBV et différentes maladies cancéreuses touchant des lymphocytes B, des cellules NKT (*natural killer T*) et épithéliales, ainsi qu'avec des maladies auto-immunes, a été mise en évidence. L'EBV étant un virus ubiquitaire, les preuves de son implication dans ces maladies ont nécessité de longues études épidémiologiques (de 1964 à 1978 pour le lymphome de Burkitt, et de 2005 à 2022 pour la sclérose en plaque).

la tumeur. Il propose une collaboration à Denis Burkitt pour valider son hypothèse. Après une visite d'Epstein à l'hôpital de Mulago de Kampala (Ouganda) où travaillait Burkitt, il est convenu que des échantillons de tissus provenant de patients atteints de lymphome seraient transportés par avion à Londres pour y rechercher la présence d'un virus. Pendant près de trois ans, cependant, il s'avère impossible de mettre en culture sur plaque les cellules tumorales et donc de détecter la présence d'un virus par les techniques de virologie en cours à l'époque, même avec la microscopie électronique. Jusqu'à ce qu'en décembre 1963, le hasard faisant bien les choses, le début d'une nouvelle histoire commence. En effet, à cause du brouillard, l'avion transportant un échantillon de tumeur en provenance de Kampala est détourné vers Manchester. L'échantillon est passablement secoué durant le transport, qui, de plus, a été bien plus long qu'à l'habitude. Arrivé au laboratoire à Londres, le liquide de conservation de l'échantillon apparaît trouble, laissant penser à une contamination bactérienne. Au lieu de le jeter comme l'aurait normalement fait tout chercheur voulant éviter de perdre du temps avec un échantillon ayant visiblement perdu tout intérêt, Anthony Epstein l'examine sous le microscope et s'aperçoit que, contrairement aux apparences, l'échantillon n'est pas contaminé mais contient de très nombreuses cellules détachées de la biopsie. Grâce à cette observation, Epstein comprend qu'il est possible d'obtenir en culture des cellules en suspension alors que jusque-là, il utilisait une méthode de culture en plaques qui ne fonctionnait pas. À partir de cette simple observation et avec l'aide de son assistante de recherche, Yvonne Barr (1932-2016), il parvient à cultiver les cellules de lymphome de Burkitt et à produire une première lignée cellulaire, nommée EB1 (E pour Epstein, et B pour Barr). En quelques semaines, suffisamment de cellules sont obtenues pour être analysées en microscopie électronique, avec l'aide de leur collègue Bert Achong (1928-1996) découvreur en 1971 du premier exemple de rétrovirus infectant naturellement les êtres humains : le *foamy virus* (ou virus spumeux). La première image montre une cellule contenant des particules de type herpèsvirus. Mais quel herpèsvirus ? Pour le savoir, Epstein envoie des cellules EB1 au laboratoire de virologie de l'hôpital pour enfants de Philadelphie (États-Unis), où Gertrude et

Werner Henle tentent de les caractériser en utilisant des sérums de patients dirigés contre les différents herpèsvirus humains connus à l'époque. Leurs résultats montrent que le virus visualisé sous le microscope électronique dans les cellules EB1 est différent des herpèsvirus déjà identifiés. Gertrude et Werner Henle nomment alors ce nouvel herpèsvirus, virus d'Epstein-Barr (EBV), d'après le nom de la lignée cellulaire (EB1) fournie par Anthony Epstein. En 1964, Anthony Epstein co-publie avec Yvonne Barr et Bert Achong, ces premières observations dans la revue *The Lancet*, sous le titre « *Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma* » [1]. Ce fut ainsi la première démonstration de la présence de particules virales dans une tumeur humaine. Si cette découverte représentait une avancée importante dans le sens de l'hypothèse émise au départ par Anthony Epstein, à savoir l'implication d'un virus dans le développement du lymphome de Burkitt, la démonstration formelle de cette hypothèse était encore loin d'être faite, d'autant plus que, rapidement, les études vont montrer que l'EBV est présent chez la très grande majorité des êtres humains adultes. En 1968, Anthony Epstein devient professeur d'anatomopathologie à l'université de Bristol. Il va y consacrer sa carrière à essayer de comprendre le lien entre le virus d'Epstein-Barr et le cancer, et à développer un prototype de vaccin, avant de prendre sa retraite en 1985. Il est élu membre de la *Royal Society* en 1979, et est anobli par la reine Elisabeth II en 1991 [2].

L'EBV, un virus associé à de nombreuses maladies

La découverte du virus d'Epstein-Barr (EBV) a marqué le début d'une ère nouvelle dans la compréhension de certains cancers humains. L'EBV fut en effet le premier



virus oncogène humain identifié. Suivra l'identification d'autres virus oncogènes humains, tels que le virus de l'hépatite B (HBV) en 1965, le virus T-lymphotropique humain de type 1 (HTLV-1) en 1980, les papillomavirus humains (HPV) en 1983, le virus de l'hépatite C (HCV) en 1989, l'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi (KSHV) en 1994, et le polyomavirus de Merkel (MCV) en 2008. On estime aujourd'hui, que ces virus sont associés à environ 15 % des cancers humains. L'EBV est, pour sa part, associé à environ 2 % des cancers viro-induits, avec environ 200 000 nouveaux cas et 140 000 décès dans le monde chaque année. Une des particularités de l'EBV, qui rend très compliquée la démonstration de l'association entre la présence du virus et la maladie, est le fait que ce virus est ubiquitaire chez l'adulte. Il fallut près de quinze ans d'études épidémiologiques, conduites notamment par Guy de Thé (1930-2014) au Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), à Lyon, pour démontrer que l'EBV est bien un cofacteur dans le développement du lymphome de Burkitt [3]. L'histoire de l'EBV ne se limite pas à sa découverte dans des cellules d'un lymphome de Burkitt. Bien des surprises jalonnent le parcours de soixante années de recherche concernant ce virus (Figure 2). (→ Voir le Mot de la science

Ainsi, c'est de nouveau par sérendipité [8] d'H. Gilgenkrantz, *m/s* n° 2, février 2024, page 146

(→) qu'en 1968, Gertrude et Werner Henle

vont montrer le lien de causalité entre une primo-infection par l'EBV et la mononucléose infectieuse [4]. Une assistante de leur laboratoire, répertoriée comme n'étant pas infectée par l'EBV (son sérum était bien utile comme contrôle dans les expérimentations du laboratoire), va tomber malade, atteinte de mononucléose infectieuse, dont la cause était alors inconnue. Après sa guérison, elle revient au laboratoire dans lequel sa séroconversion à l'EBV sera établie. Cette observation permis de montrer que l'EBV est l'agent causal de la mononucléose infectieuse, une maladie couramment appelée « maladie du baiser » car le virus se transmet essentiellement par la salive.

Dès le début des années 1970, il sera établi que l'EBV est capable d'immortaliser les lymphocytes B *in vitro*. Cette propriété est à rapprocher d'un type de lymphome qui se développe chez les personnes immunodéprimées, soit à la suite d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), soit chez des personnes sous traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe. Le risque de développer des lymphomes post-transplantation (en anglais, PTLD pour *post-transplant lymphoproliferative disorder*) liés à l'infection par l'EBV, est une préoccupation majeure des services de transplantation des hôpitaux : une augmentation significative de la charge virale EBV chez les patients transplantés constitue en effet un signal d'alerte indiquant un risque accru de développement d'un PTLD. En 1987, l'EBV est retrouvé, avec une incidence d'environ 50 %, dans un autre type de lymphome qui survient chez le jeune adulte (entre 20 et 40 ans), le lymphome de Hodgkin, et en 1988, il est retrouvé dans des cas de lymphomes rares mais agressifs qui touchent des lymphocytes T et les cellules NK (*natural killer*). La présence de l'EBV dans ces types cellulaires peut surprendre, mais ce n'est pas la première fois que l'EBV est détecté dans des cellules autres que des lymphocytes B. En 1976, l'EBV avait été retrouvé systématiquement associé à un carcinome nasopharyngé (NPC) très répandu en Asie du Sud-Est, dans

le Maghreb et parmi les peuples inuits. En 1992, l'EBV était détecté dans environ 10 % des cancers gastriques. Plus récemment, en 2005, l'EBV est suspecté d'être associé à différentes maladies auto-immunes, comme, notamment, la sclérose en plaque. (→ Voir la Nouvelle de E. Manet et H. Gruffat, *m/s* mai 2022, page 422

Son implication dans cette maladie n'a été formellement établie qu'en 2023 [7] (→), à la suite d'une étude épidémiologique de grande envergure. Le rôle d'EBV dans le développement de ces différentes maladies reste encore mal compris et fait l'objet de nombreuses études.

EBV et cancers

Comment ce virus associé à différents cancers peut-il être tantôt totalement asymptomatique, tantôt responsable de maladies graves ? L'EBV est un herpèsvirus, dont le génome (un ADN double brin de 180 kilopaires de bases) peut coder environ 90 protéines, deux ARN non codants et 44 microARN. La primo-infection se fait généralement très tôt durant la petite enfance. Elle est alors asymptomatique mais si elle a lieu plus tardivement, chez le jeune adulte, elle peut, dans environ 50 % des cas, conduire au déclenchement d'une mononucléose infectieuse, qui s'avère être un facteur de risque accru de développement, plus tard, d'un lymphome de Hodgkin ou d'une sclérose en plaque. Si notre système immunitaire est en général capable de contrôler l'infection par l'EBV, il n'élimine pas le virus qui se maintient sous une forme latente, caractérisée par l'absence d'expression protéique virale (les ARN viraux non codants étant toujours exprimés) dans les lymphocytes B mémoires du sang périphérique. La question est de savoir pourquoi, alors que la majorité de la population est infectée par l'EBV, seule une petite proportion d'individus va développer une maladie associée à ce virus ? Bien que l'on soit loin de connaître la totalité des mécanismes mis en jeu, certains éléments de réponse existent. Le système immunitaire, en particulier la réponse immune médiée par les lymphocytes T cytotoxiques, joue un rôle majeur dans le contrôle de l'infection par l'EBV. La déficience de ce système, comme c'est le cas chez les personnes immunodéprimées, conduit à l'infection d'un grand nombre de lymphocytes B, qui peuvent se multiplier de manière incontrôlée et ainsi être à l'origine du développement de lymphomes et de lymphoproliférations. Chez les personnes immunocompétentes, l'adaptation entre le virus et son hôte a permis la sélection d'un certain nombre de protéines virales ayant la capacité de moduler la réponse immune, favorisant ainsi l'infection

et la prolifération cellulaire. Dans le cas des maladies auto-immunes liées à l'infection par l'EBV, comme la sclérose en plaque, il semble qu'une réponse immunitaire conduisant à la production d'anticorps spécifiques, dirigés contre une protéine virale (EBNA1 pour *Epstein-Barr virus nuclear antigen 1*) et capables de reconnaître également une protéine cellulaire (ce que l'on nomme mimétisme antigénique), soit à l'origine de la perturbation du système nerveux [5-7].

La localisation géographique particulière de la majorité des patients atteints de tumeurs associées à l'EBV suggère fortement l'implication de facteurs génétiques (notamment le système HLA [*human leucocyte antigen*]) et/ou environnementaux dans leur développement. Ainsi, dans le cas du lymphome de Burkitt, l'infestation par le *Plasmodium*, le parasite responsable du paludisme, pourrait, d'une part, en agissant comme immunosuppresseur, favoriser l'infection par le virus, et d'autre part, via une expression accrue de l'enzyme AID (*activation induced desaminase*), responsable de la commutation des gènes d'immunoglobulines, favoriser la formation de dommage à l'ADN, notamment la translocation du gène *MYC*, caractéristique de ce type de lymphome. Des molécules présentes dans l'environnement, comme des mycotoxines, des toxines produites par des champignons ou des moisissures auxquelles sont exposées les populations de ces régions, et cela très tôt dans la vie (y compris *in utero*), semblent également jouer un rôle, en favorisant l'infection par l'EBV.

Si l'infection par l'EBV peut induire des dommages à l'ADN pouvant potentiellement favoriser le développement de cancers, il apparaît de plus en plus que des modifications épigénétiques liées à l'infection virale pourraient également être associées à la transformation cellulaire induite par le virus. Ainsi, des processus de méthylation de l'ADN, induits par l'infection, peuvent conduire à des modifications d'expression génique dans les cellules infectées, ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, le développement de la tumeur qui en résulte. Ceci est particulièrement illustré dans le cas du cancer du nasopharynx et du cancer gastrique associés à une infection par l'EBV.

En soixante ans, nous avons beaucoup appris sur la biologie complexe de l'EBV et sur son interaction avec son hôte. Des avancées significatives ont été accomplies dans le diagnostic et le traitement des diverses maladies liées au virus EBV. Le rêve de Sir A. Epstein de déve-

opper un vaccin efficace contre l'EBV est sur le point de se concrétiser...

La découverte du virus d'Epstein-Barr a révolutionné notre compréhension des liens entre virus et cancers humains. En 1961, Epstein formula une hypothèse originale et simple. Il ne pouvait certainement pas imaginer, à l'époque, la complexité du système qu'il venait de révéler. La récente démonstration de l'association de l'EBV au développement de maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaque, laisse présager que les découvertes dans le domaine de la recherche sur ce virus sont loin d'être terminées. ♦

Sir Anthony Epstein (1921 - 2024): the discoverer of the Epstein-Barr virus

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964 ; 15 : 702-3.
2. Crawford DH, Rickinson A, Johannessen I. *The story of Epstein-Barr virus*. Oxford : Oxford university press, 2014.
3. De-Thé G, Geser A, Day NE, et al. Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. *Nature* 1978 ; 274 : 756-61.
4. Niederman JC, McCollum RW, Henle G, Henle W. Infectious mononucleosis. Clinical manifestations in relation to EB virus antibodies. *JAMA* 1968 ; 203 : 205-9.
5. 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.
6. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GialCAM. *Nature* 2022 ; 603 : 321-7.
7. Manet E, Gruffat H. Epstein-Barr virus: A key player in the development of multiple sclerosis. *Med Sci (Paris)* 2022 ; 38 : 422-4.
8. Gilgenkrantz H. Sérendipité. *Med Sci (Paris)* 2024 ; 40 : 146.

TIRÉS À PART

H. Gruffat

LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

