



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 76

# SYNDROME MONONUCLEOSIQUE : LES ASPECTS HEMATOLOGIQUES

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021*

**PAR :**

**Mlle Amal HSAIN**

*Née le 26 Mai 1995 à Tétouan*

## Pour l'Obtention du Diplôme de Docteur en Médecine

**Mots Clés** : syndrome mononucléosique, frottis sanguin, cellules lymphoïdes hyper basophiles, mononucléose infectieuse

### Membres du Jury :

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Anass JEAIDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Présidente**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

سُبْحَانَكَ يَا عَزِيزًا

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا  
مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية (31)



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

***Doyen*** Professeur Mohamed ADNAOUI

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes***

Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Toufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général :***

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignants Militaires

**1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMA CIENS**  
**PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:**

**Décembre 1984**

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u><i>Clinique Royale</i></u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie –Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u><i>Doyen de FMPO</i></u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u><i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i></u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie <u><i>Di r. du Centre National PV Rabat</i></u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u><i>Doyen de FMPT</i></u>
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

\*Enseignants Militaires

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

### **FMPA**

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie -Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHIA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. IAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI  
Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie

Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOUIANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL  
Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

### **Novembre 1997**

\*Enseignants Militaires

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELIAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI Chafiq  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar.-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Ahdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI  
Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-physiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-physiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-physiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie • *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie

\*Enseignants Militaires

Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOUACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. IAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad.  
Est.  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALIADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie

\*Enseignants Militaires

Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELIAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUIAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACH Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Ota-Rhine-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardia-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim \*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique

\*Enseignants Militaires

Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie · Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Di recteur Hôpital Ibn*

*Sina Mar*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELIAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo- Phtisiologie

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardia vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale

\*Enseignants Militaires

Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa "\*\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT AIJ Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique

\*Enseignants Militaires

Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. IAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BEIAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie, Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUEWAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie

\*Enseignants Militaires

Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BEIAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha \*  
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI  
Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid \*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane \*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie

\*Enseignants Militaires

Pr. KADIRI Mohamed \*

Pr. LATIB Rachida

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr. MEDDAH Bouchra

Pr. MELHAOUI Adyl

Pr. MRABTI Hind

Pr. NEJJARI Rachid

Pr. OUBEJJA Houda

Pr. OUKABLI Mohamed \*

Pr. RAHALI Younes

Pr. RATBI Ilham

Pr. RAHMANI Mounia

Pr. REDA Karim \*

Pr. REGRAGUI Wafa

Pr. RKAIN Hanan

Pr. ROSTOM Samira

Pr. ROUAS Lamiaa

Pr. ROUIBAA Fedoua \*

Pr. SALIHOUN Mouna

Pr. SAYAH Rochde

Pr. SEDDIK Hassan \*

Pr. ZERHOUNI Hicham

Pr. ZINE Ali \*

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

Neurologie

Physiologie

Rhumatologie

Anatomie Pathologique

Gastro-Entérologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Gastro-Entérologie

Chirurgie Pédiatrique

Traumatologie Orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss \*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale \*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah \*

Pr. JEA.IDI Anass \*

Pr. KOUACH Jaouad\*

Pr. LEMNOUER Abdelhay\*

Pr. MAKRAM Sanaa \*

Pr. OUIAHYANE Rachid\*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef\*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génycologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Généologie-Obstétrique

\*Enseignants Militaires

## **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham \*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELIAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Pr. ELMARJANY Mohammed\*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed\*

Pr. IAKHAL Zouhair\*

Pr. OUDGHIRI Nezha

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAIDRISSE Karim\*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

## **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

*PROFESSEURSAGREGES:*

Dermatologie

Rhumatologie

## **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad\*

Pr. ERRAMI Nouredine\*

Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

## **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*

Pr. ASFALOU Ilyasse\*

Pr. BOUAYTI El Arbi\*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. OURAINI Saloua\*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

O. R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Immunologie

## **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina

Anatomie

\*Enseignants Militaires

Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rjae

Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIE NE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

\*Enseignants Militaires

## 2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

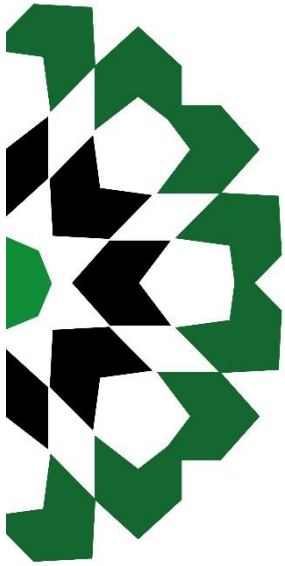
*Mise à jour le 11/06/2020*

*Khaled Abdellah*


*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMP*

\*Enseignants Militaires



*DÉDICACES*



*Après avoir rendu grâce à ALLAH  
le Tout Puissant, Le Miséricordieux,  
ainsi qu'à son prophète Mohamed, paix  
et salut sur lui. Je dédie cette thèse*

*À mon cher père*  
*HSAÏN Boujema*

*Je te dédie cette thèse en guise de témoignage de tout  
l'amour que je vous porte.*

*Merci de m'avoir donné la chance de grandir sous la  
bienveillance d'un père si généreux, si aimable et si  
clément comme vous.*

*Tu as été, et tu seras toujours ma source de motivation, le  
moteur de mes ambitions, et à qui revient le mérite de tout  
ce que j'ai accompli dans ma vie.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tous  
les sacrifices et tout le mal que tu as supporté pour moi à  
chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et  
je te le dédie tout particulièrement.*

*À ma chère mère*

*OULAD FKIHICH Fathia*

*Je te dédie cette thèse ainsi que mon diplôme en doctorat pour t'exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers toi ; aucun mot ne suffira pour exprimer ce que tu représentes et continues à représenter pour moi.*

*Tes prières et tes bénédictions m'ont toujours accompagné et m'ont toujours donné la force pour affronter les obstacles de la vie.*

*Ce travail est le fruit de toutes les années de patience et de sacrifices consentis à mon égard.*

*Je tiens tout particulièrement à m'excuser pour les années d'insomnie et d'angoisse perpétuelle ainsi que tous les maux dont j'en étais ou j'en suis toujours la cause.*

*Je t'aime ma maman.*



*À ma chère sœur*

*HSAIN Chaima*

*Ton encouragement et ton soutien continu étaient, et continue toujours à être, la bouffée d'oxygène qui me ressourçe dans les moments pénibles de solitude et de souffrance.*

*Merci d'avoir été toujours à mes côtés, par ta présence, ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner goût et sens à ma vie*

*Que dieu te bénisse et t'apport succès et bonheur*

*Je t'aime sœurlette.*



*À la famille HSAIN et Oulad FKIHICH*

*Merci pour votre soutien énorme et vos prières si précieuses. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus sincères.*

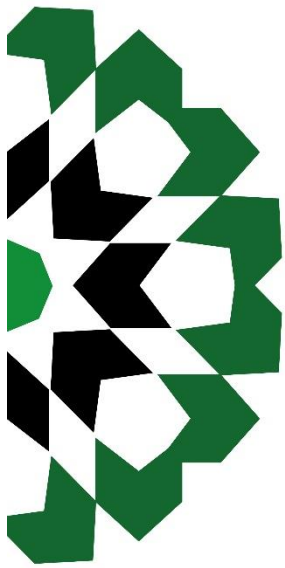


*À mes amis(es) et collègues :*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,  
veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre  
affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes  
vœux de succès ,de bonheur et de bonne santé.*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis  
involontairement de citer.*

*À tous ceux qui ont pour mission cette noble tâche de  
soulager l'être humain, d'essayer de lui procurer le bien-  
être physique, psychique et social.*



*REMERCIEMENTS*



*A Notre maitre, Présidente de thèse  
Madame Le Professeur BENKIRANE Souad  
Hématologie Biologique Hôpital Ibn Sina-Rabat*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que  
vous nous faites en acceptant de présider ce travail.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont  
toujours suscité en nous grand estime.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et  
haute considération.*



*A Mon directeur de thèse,  
Monsieur Le Professeur MASRAR Azlarab,  
Hématologie Biologique Hôpital Ibn Sina-Rabat*

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance  
pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de  
diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à  
travailler sous votre direction.*

*Votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour  
nous le meilleur exemple à suivre.*

*Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et  
vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre  
gratitude infinie.*



*A notre maitre, Juge de thèse*  
*Monsieur Le Professeur Abdellah DAM,*  
*Biochimie chimie C.T.S- H.M.I.M.V-RABAT*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de  
siéger parmi notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence  
professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice  
de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le  
témoignage de notre grand respect.*

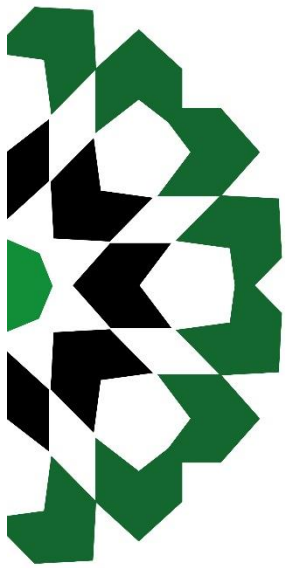


*A notre maitre, Juge de thèse*  
*Monsieur Le Professeur JEALDI Anass*  
*Hématologie Biologique C.T.S- H.M.I.M.V-RABAT*

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.*

*Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.*

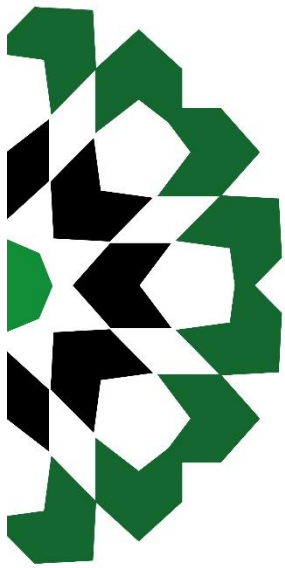


*LISTE DES  
ABBREVIATIONS*

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>CD</b>	: Cluster of Différentiation
<b>CDC</b>	: Centers for disease control and prevention
<b>CDs</b>	: Cellules dendritiques
<b>CMH</b>	: Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CMHB</b>	: Cellules mononuclées hyperbasophiles
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus
<b>CV</b>	: Charge virale
<b>DHFR</b>	: Dehydrofolate reductase
<b>DRESS</b>	: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
<b>EBNA</b>	: Epstein Barr virus nuclear antigen
<b>EBV</b>	: Epstein Barr virus
<b>ELISA</b>	: Enzyme linked immuno sorbent assay
<b>FO</b>	: Fond d'œil
<b>GH</b>	: Glycoprotéine H
<b>GP</b>	: Glycoprotéine

<b>GRO</b>	: Growth regulated oncogene alpha
<b>HHV</b>	: Herpes virus humain
<b>HIV</b>	: Human immunodeficiency virus
<b>HSV</b>	: Herpès simplex virus
<b>IE1</b>	: Immediate Early 1
<b>IE2</b>	: Immediate Early 2
<b>IF</b>	: Inhibiteurs de fusion
<b>IFI</b>	: Immunofluorescence indirecte
<b>IFN</b>	: Interféron
<b>IGG</b>	: Immunoglobuline G
<b>IGM</b>	: Immunoglobuline M
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IN</b>	: Inhibiteurs de l'intégrase
<b>INNTI</b>	: Inhibiteurs non nucléosidiques de la rétrotranscriptase
<b>INTI</b>	: Inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase
<b>IP</b>	: Inhibiteurs de la protéase
<b>IST</b>	: Infection sexuellement transmissible
<b>LIR</b>	: Leucocytes Ig like receptor

<b>LMP1</b>	: Latent membrane protein-1
<b>MGG</b>	: May Grunwald Giemsa
<b>MNI</b>	: Mononucléose infectieuse
<b>NCR</b>	: Natural cytotoxicity receptors
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>OFSP</b>	: Office fédéral de la santé publique
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de santé
<b>PBD</b>	: Paul Bunnell Davidsohn
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>SMN</b>	: Syndrome mononucléosique
<b>TAR</b>	: Traitement anti rétroviral
<b>TCR</b>	: T cell receptor
<b>TGF</b>	: Transforming growth factor
<b>TLR</b>	: Toll Like Receptors
<b>VCA</b>	: Viral capsid antigen
<b>VZV</b>	: Varicelle-zona virus



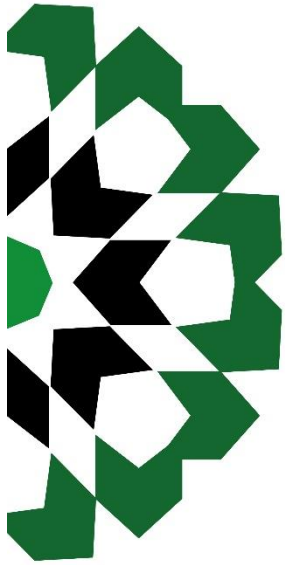
*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*

## Liste des figures

Figure 1 : Cinétique de la réponse T CD8 suite à une infection virale.....	7
Figure 2 : Primo-infection par le virus EBV, établissement de la persistance et réaction. LB : Lymphocyte B .....	9
Figure 3 : Dissémination sanguine du CMVH .....	14
Figure 4 : Physiopathologie de l'infection à CMVH .....	15
Figure 5 : Réponse immunitaire dirigée contre le CMVH .....	18
Figure 6 : Rôle déterminant des évènements précoces au cours du VIH.....	24
Figure 7 : Pharynx d'un patient atteint d'une MNI.....	29
Figure 8 : Adénopathie cervicale antérieure chez un patient atteint de mononucléose infectieuse .....	30
Figure 9 : Adénopathie cervicale droite chez un patient de 19 ans présentant une MNI .....	30
Figure 10 : Exanthème morbilliforme spontané ou souvent après une prise de pénicilline .....	32
Figure 11 : Toxoplasmose cérébrale chez un patient de 36 ans atteint du VIH .	40
Figure 12 : FO montrant l'aspect de la toxoplasmose oculaire.....	41
Figure 13 : Morphologie du lymphocyte hyper-basophile .....	53
Figure 14 : Frottis sanguin d'un syndrome mononucléosique.....	55
Figure 15 : Mononucléose infectieuse chez un homme de 21 ans.....	56
Figure 16 : Arbre décisionnelle du diagnostic du sd mononucléosique .....	65
Figure 17 : Principales complications cliniques majeures de l'infection à VIH selon le degré d'immunosuppression biologique et la durée de l'infection .....	95

## Liste des tableaux

Tableau I : Système de stadification de l'infection à VIH selon les Centers for Disease Control and Prevention .....	44
Tableau II : Corrélations immuno-cliniques dans l'infection à VIH/SIDA selon les Centers for Disease Control and Prevention.....	46
Tableau III : Système de stadification de l'infection à VIH selon l'Organisation Mondiale de la Santé .....	47
Tableau IV : Element d'orientation devant un syndrome mononucleosique.....	49
Tableau V : Profils sérologiques de l'infection à EBV .....	58
Tableau VI : Profils sérologique des infections à CMV .....	60
Tableau VII : Profil sérologique de la toxoplasmose.....	63
Tableau VIII : Médicaments anti-toxoplasmique .....	79
Tableau IX : Thérapeutique de la toxoplasmose de l'immunodéprimé .....	81
Tableau X : schémas de TAR de première intention chez l'adulte, l'adolescent, la femme enceinte, la femme allaitant au sein et l'enfant .....	85



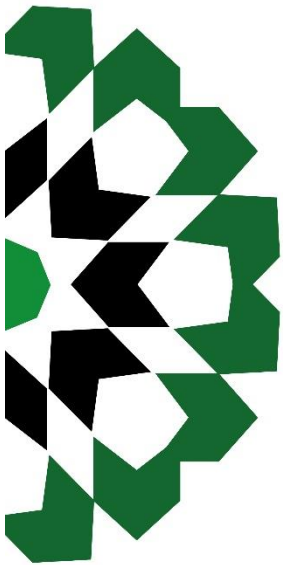
## *SOMMAIRE*

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>DEFINITION.....</b>	<b>3</b>
<b>PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>5</b>
I. Physiopathologie de la mononucléose infectieuse .....	9
1. Primo-infection.....	10
2. Persistance du virus dans l'organisme .....	11
3. Réactivation virale.....	12
II. Physiopathologie de l'infection à CMV.....	13
1. Tropisme cellulaire et dissémination du virus .....	13
2. Réponses immunitaires.....	15
2.1. Réponse non spécifique .....	15
2.2. Réponse humorale spécifique .....	16
2.3. Réponse à médiation cellulaire spécifique.....	17
3. Echappement au système immunitaire .....	17
III. Physiopathologie de la toxoplasmose .....	19
1. Déroulement d'une infection chez un hôte immunocompétent .....	19
2. Réactivation chez les patients immunodéprimés .....	21
IV. Physiopathologie de l'infection à VIH .....	22
<b>DIAGNOSTIC CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
I. La mononucléose infectieuse .....	26
1. Epidémiologie .....	26
2. Manifestations cliniques.....	27
2.1. Fièvre .....	27
2.2. Angine et autres manifestations bucco-rhino-pharyngées.....	28

2.3. Adénopathies.....	29
2.4. Splénomégalie.....	31
II. Infection à CMV.....	33
1. Epidémiologie .....	33
2. Manifestations cliniques .....	34
III. Toxoplasmose acquise .....	36
1. Epidémiologie .....	36
2. Manifestations cliniques.....	37
2.1. Toxoplasmose acquise chez le sujet immunocompétent .....	38
2.1.1. Forme asymptomatique .....	38
2.1.2. Toxoplasmose aiguë bénigne .....	38
2.2. Toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé.....	39
2.2.1. La toxoplasmose cérébrale .....	40
2.2.2. La toxoplasmose extra-cérébrale.....	40
IV. Infection à HIV .....	42
1. Epidémiologie .....	42
2. Manifestations cliniques.....	43
V. Autres étiologies du syndrome mononucléosique .....	49
1. Autres étiologies infectieuses.....	49
2. Étiologies non infectieuses.....	50
<b>DIAGNOSTIC PARACLINIQUE.....</b>	<b>51</b>
I. Examens non spécifiques .....	52
1. Hémogramme .....	52
2. Examen du frottis sanguin.....	52
II. Examens spécifiques .....	56

1. Mononucléose infectieuse .....	56
1.1. MNI-test :.....	57
1.2. La réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn (PBD) .....	57
1.3. Sérologie EBV .....	57
1.4. Utilité de la PCR .....	59
1.5. Infection à CMV .....	59
1.5.1. Sérologie CMV.....	60
1.5.2. Test d'avidité des Ig anti-CMV.....	61
1.5.3. Autres examens.....	61
1.6. Toxoplasmose acquise .....	61
1.7. Infection à HIV .....	63
<b>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....</b>	<b>66</b>
<b>ATTITUDE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>68</b>
I. Mononucléose infectieuse .....	69
II. Infection à CMV.....	71
1. Antiviraux Inhibiteurs de l'ADN polymérase virale.....	71
2. Nouvelles molécules antivirales.....	73
III. Toxoplasmose acquise .....	74
1. Les macrolides, vrais et apparentés.....	74
2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique .....	76
2.1. Les Anti-foliques .....	76
2.2. Les antifoliniques.....	77
2.3. Les associations .....	78
3. Autres molécules .....	78

3.1. Chez l'immunocompétent .....	79
3.2. Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé .....	80
IV. Infection à HIV .....	82
1. But .....	82
2. Schéma thérapeutique.....	84
2.1. Schéma de TAR de première intention.....	84
2.2. Suivi de la réponse au TAR et diagnostic de l'échec thérapeutique .	88
2.3. TAR de Deuxième intention .....	88
3. Traitement holistique.....	90
<b>EVOLUTION ET COMPLICATION.....</b>	<b>91</b>
I. Mononucléose infectieuse .....	92
II. Infection à CMV.....	94
III. Toxoplasmose acquise .....	95
IV. Infection à VIH.....	95
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>96</b>
<b>RÉSUMÉS.....</b>	<b>98</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>102</b>



# *INTRODUCTION*

Le syndrome mononucléosique (SMN) se distingue par la présence dans le sang de grandes cellules mononuclées hyperbasophiles (CMHB) correspondantes à des lymphocytes stimulés.

Le SMN reflète une réaction immunitaire induite par un agent le plus souvent viral et donc correspondant, dans la plupart des cas, à des pathologies bénignes.

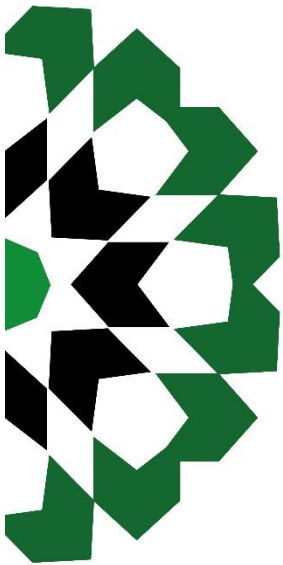
Il s'agit donc d'un diagnostic cytologique; le rôle du laboratoire est par conséquent fondamental dans l'identification de ces cellules évocatrices et l'affirmation du SMN. En effet, le biologiste ne doit pas prendre à tort les CMHB pour des blastes (leucémie aiguë) ou des cellules lymphomateuses (lymphome malin), surtout si une anémie et/ou une thrombopénie sont associés au SMN (manifestation non exceptionnelle de la mononucléose infectieuse).

Une fois le diagnostic de SMN établi, il faut alors en déterminer la cause.

Les quatre principales étiologies à rechercher en premier, sont la mononucléose infectieuse, la primo-infection à cytomégalo virus, la toxoplasmose acquise et enfin la primo-infection due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cependant il existe d'autres étiologies infectieuses et non infectieuses mais sont moins fréquentes.

L'interrogatoire et l'examen clinique minutieux ainsi que les sérologies spécifiques doivent permettre d'orienter le diagnostic étiologique.

En dehors de l'infection à VIH, la plupart de ces pathologies ont une évolution spontanément favorable et ne nécessitent pas un traitement spécifique sauf chez le sujet immunodéprimé. [1]



## *DEFINITION*

Ensemble d'affections ayant en commun la présence dans le sang périphérique de grandes cellules lymphoïdes activées ou hyperbasophiles, correspondant à une réaction immune de l'organisme. [2]

C'est un fait biologique diagnostiqué par l'hémogramme qui ressent 2 particularités dans la formule leucocytaire :

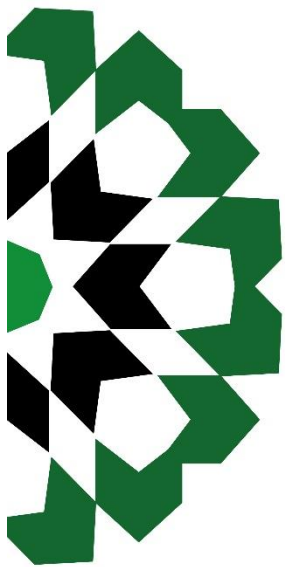
- Proportion > 50 % de cellules mononuclées dans la population leucocytaire
- Et proportion > 10 % de lymphocytes activés (taille augmentée, coloration basophile).

Il s'agit de lymphocyte T, qui ont généralement été activé en réponse à un agent infectieux, le plus souvent viral.

Le syndrome mononucléosique témoigne donc d'une activation intense de l'immunité cellulaire [3]

Mais il convient de distinguer :

- Les « syndromes mononucléosiques vrais » (MNI, CMV, toxoplasmose, dengue, primo-infection VIH, médicaments) et
  - Les nombreuses situations d'immuno-stimulation (virales ou autres) au cours desquelles on observe quelques lymphocytes +/- activés (< 10%)
- [4]



*PHYSIOPATHOLOGIE*

En situation pathologique, toute pénétration d'agent infectieux (EBV, CMV, HIV, TOXO) déclenche une réaction immunitaire complexe dont l'armature principale est le lymphocyte T réactionnels dirigé contre les lymphocytes "B" infectés par le virus. [5]

Cette réaction immunitaire ou stimulation antigénique s'accompagne d'une hyper-lymphocytose sanguine, avec passage dans le sang de lymphocytes activés, grandes cellules polymorphes à cytoplasme basophile comme suite :

L'activation des lymphocytes est la conséquence de leur interaction avec le fragment peptidique de la protéine antigénique pathogène présenté par les CPA par l'intermédiaire de molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) I et II reconnue par le TCR associé au complexe CD3 qui assure la transduction du signal d'activation dans le lymphocyte T suite à cette reconnaissance.

À la suite d'une stimulation antigénique, les lymphocytes T CD8 + naïfs spécifiques des antigènes viraux prolifèrent grâce à des molécules de Co-activation clé comme en particulier le CD28. Ces lymphocytes T se différencient alors en lymphocytes T cytotoxiques, qui meurent par apoptose après qu'ils aient accompli leurs fonctions effectrices, et en lymphocytes T mémoires effecteurs ou centraux, qui sont générés en plus petite quantité (5–10 % de la quantité initiale) et dont la fonction est d'assurer une réponse immunitaire plus rapide et plus agressive lors d'une nouvelle rencontre avec l'antigène. [6]

Au cours d'une stimulation antigénique persistante au cours du temps (Infection à EBV, HIV, CMV, Toxo), plusieurs de ces cycles d'activation surviennent, aboutissant à des stimulations/proliférations répétées. Dans ce contexte, l'expression du CD28 à la surface des lymphocytes T CD8 + décroît

de manière progressive et irréversible, ce qui entraîne la formation d'une population de lymphocytes T CD8 + /CD28 – qui sont dotés d'une capacité de prolifération beaucoup plus faible. De manière parallèle, ces lymphocytes acquièrent à leur surface l'expression du CD57 [7,8], ils perdent également progressivement l'expression de l'antigène CD27, traduisant l'état de différenciation avancé de ces lymphocytes.

Les lymphocytes T CD8 + /CD57 + correspondraient donc à des lymphocytes T mémoires/effeteurs activés, dans un état de différenciation terminale ayant le plus souvent perdu leur potentiel cytotoxique et répliatif et ce, dans un contexte stimulation antigénique chronique [9,10]

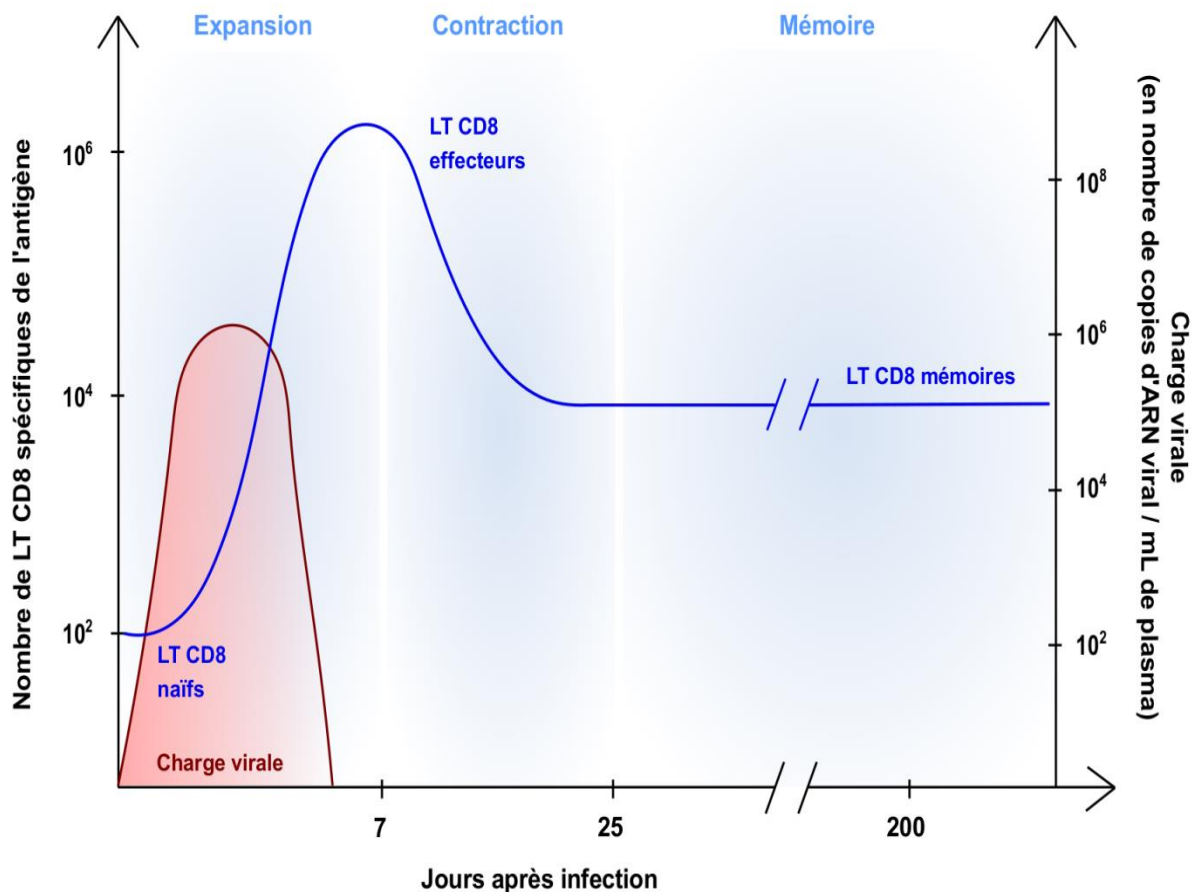


Figure 1 : Cinétique de la réponse T CD8 suite à une infection virale [11]

Lors d'une infection virale, les lymphocytes T CD8 naïfs spécifiques des antigènes viraux sont activés. Ils prolifèrent et se différencient en lymphocytes T CD8 effecteurs. Cette cascade d'activation et d'expansion entraîne la génération de millions de cellules effectrices au 7<sup>e</sup> jour post-infection, qui vont détruire les cellules infectées. Une fois le pathogène éradiqué, 90 % des lymphocytes T CD8 effecteurs meurent, tandis que les cellules restantes se différencient en cellules mémoires [11]

Ainsi cette immuno-stimulation progressive et massive entraîne l'apparition dans le sang une grande hétérogénéité morphologique des cellules lymphoïdes :

- des lymphocytes normaux ;
- de grandes cellules mononuclées avec un cytoplasme hyperbasophiles, de couleur bleutée, étendu, et un noyau excentré non nucléolé ;
- des cellules lymphoïdes de petites tailles proches des plasmocytes ;
- de grandes cellules nucléolées à gros noyaux pouvant évoquer des lymphoblastes. [12]

Pour plus de détails on va aborder chacun des mécanismes physiopathologiques des plus fréquentes étiologies de façon à part :

# I. Physiopathologie de la mononucléose infectieuse

L'infection primaire aiguë et la persistance virale impliquent les lymphocytes B et les cellules épithéliales de l'oropharynx.

L'EBV utilise la « physiologie normale » de l'activation et de la différenciation des lymphocytes B pour la colonisation initiale et la persistance du virus dans le tissu lymphoïde. L'épithélium oropharyngé apparaît quant à lui, il constitue un lieu fondamental pour la production de nombreux virions qui seront excrétés dans la salive lors de la primo-infection et pendant la persistance.

[13]

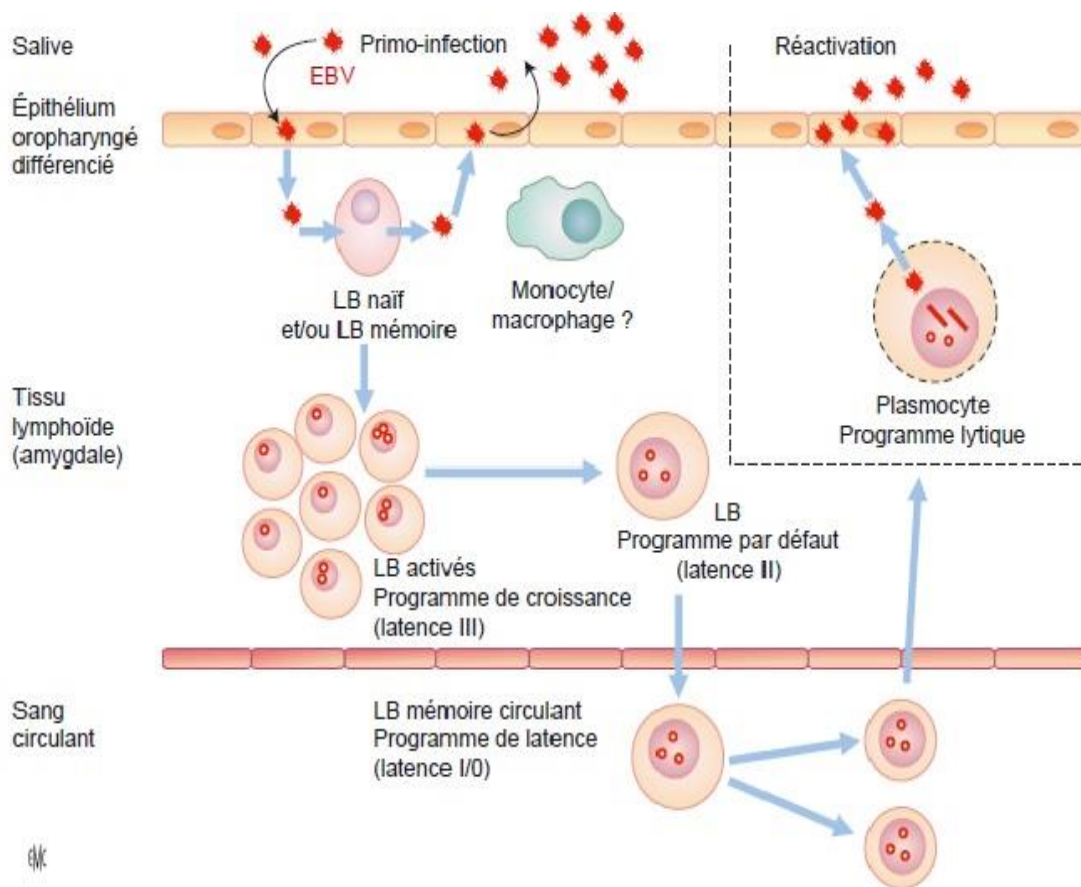


Figure 2 : Primo-infection par le virus EBV, établissement de la persistance et réaction.

LB : Lymphocyte B [13]

## 1. Primo-infection

Le site primaire de l'infection à EBV se trouve dans la muqueuse de l'oropharynx, où les cellules épithéliales et les répliquons dans ces cellules est à l'origine de l'excrétion des virions infectieux. Ce site initial de répliquon explique la richesse de la salive en particules virales infectantes lors de la primo-infection. Cette infection productive aiguë nécessite l'expression de la plupart des gènes de l'EBV. L'infection des lymphocytes B aboutit à la persistance virale : le génome viral, sous la forme d'un épisome autorépliquatif présent dans le noyau cellulaire, met en route différents programmes de transcription.

Ces cellules, qui commencent à proliférer, suivent le programme de croissance (ou latence de type 3), c'est-à-dire qu'elles expriment toutes les protéines de latence. Récemment, certaines protéines du cycle lytique sont apparues comme importantes pour l'établissement de la persistance virale. [14]

La réponse immunitaire de type cellulaire apparaît pour contrer l'infection. Les cellules Natural killer (NK) synthétisent, entre autres, des médiateurs à activité antivirale comme l'interféron Gamma. Les lymphocytes T cytotoxiques sont stimulés en réponse à certains antigènes de latence, notamment LMP1, et détruisent les lymphocytes B infectés. Les anticorps contre les antigènes du cycle productif apparaissent également très tôt lors de cette primo-infection aiguë mais ne servent sans doute pas à contrôler l'infection dès ce stade. [15]

Le virus a cependant développé des stratégies pour échapper à ces destructions. [16] Il contrecarre les nombreuses cellules T cytotoxiques anti-EBV en détournant à son profit certaines voies cellulaires nécessaires à la prolifération et en « piratant » des gènes cellulaires qu'il insère dans son génome

afin de moduler le système immunitaire. Par exemple, une tactique du virus consiste à posséder un gène homologue de l'interleukine 10 (IL10) cellulaire qui inhibe l'interféron gamma. Il a été trouvé un second phénotype de latence, ou latence de type 1, dans lequel la protéine EBNA1 est exprimée, en l'absence des autres protéines de latence. La séquence peptidique de l'EBNA1 n'étant pas reconnue par les défenses immunitaires, les lymphocytes B contenant le génome EBV ne peuvent pas être détruits par les cellules T cytotoxiques.

## **2. Persistance du virus dans l'organisme**

Après la primo-infection, il s'établit un équilibre remarquable entre la réplication du virus dans l'organisme et l'élimination des cellules infectées par les défenses immunitaires. Les lymphocytes B IgA-positifs seraient les plus riches en génome EBV.

Malgré la présence constante de cellules T cytotoxiques dirigées contre plusieurs protéines de latence, certaines cellules B infectées échappent à l'immunité cellulaire et sont protégées contre l'apoptose par des mécanismes viraux. Certains lymphocytes B contenant le génome EBV restreignent considérablement l'expression des gènes viraux. Les cellules B-mémoires sont considérées comme le principal site de persistance de l'EBV. [17]

Le sujet immunocompétent maintient une délicate balance entre la prolifération des lymphocytes B infectés de façon latente et la réponse immunitaire. L'équilibre se rompt en cas d'altération de cette réponse immunitaire cellulaire. Au cours de l'immunodépression, les modifications des réponses T cytotoxiques laissent libre l'expansion des cellules exprimant le programme de croissance. Ces dernières, immortalisées, constituent une cible

importante pour des altérations génétiques secondaires : la cellule ainsi transformée, à croissance non contrôlée, peut se développer et donner naissance à une lymphoprolifération et à un lymphome. [18,15]

### **3. Réactivation virale**

L'infection virale latente des cellules B est remarquablement stable in vivo. Chez le sujet EBV-positif immunocompétent, l'EBV est réactivé périodiquement au niveau de l'oropharynx, et de petites quantités de virus infectieux doivent être produites régulièrement par des cellules épithéliales ou des lymphocytes B (tissus lymphoïdes profonds ? sang circulant ?). Cependant, cette réplication virale n'entraîne pas d'altérations tissulaires suffisantes pour provoquer des signes cliniques. La réponse anticorps, chez l'immunocompétent, demeure stable au cours de la vie et n'empêche pas les épisodes de réactivation virale.

Chez le malade immunodéprimé, après transplantation ou au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida), cette réactivation, plus abondante en quantité de virions, survient plus fréquemment. On voit ainsi que l'immunodéprimé subit à la fois une réactivation virale (production augmentée de virions) et une prolifération lymphocytaire B (cellules infectées non contrôlées par la réponse immunitaire). Ces deux phénomènes peuvent évoluer en synergie. [19]

## **II. Physiopathologie de l'infection à CMV**

Le processus immunitaire de l'infection à CMV se fait comme suite :

### **1. Tropisme cellulaire et dissémination du virus**

Le CMV a le pouvoir d'infecter une variété de cellules et sa diffusion se fait de cellule à cellule par contiguïté : [20]

Les cellules endothéliales : constituent un site où le virus se réplique fortement, en libérant des particules virales ou des cellules infectées, dans la circulation sanguine, qui infecte les monocytes circulants et les polynucléaires. [21,22]

- Les monocytes
- Les macrophages et les cellules dendritiques.
- Les polynucléaires
- Les fibroblastes : Cible majeure de l'infection dans de nombreux organes tels que le placenta, le poumon, l'intestin...
- Les cellules des muqueuses
- Les cellules musculaires lisses
- Les cellules épithéliales
- Les cellules du système nerveux central et les neurones périphériques
- Les hépatocytes. [23]

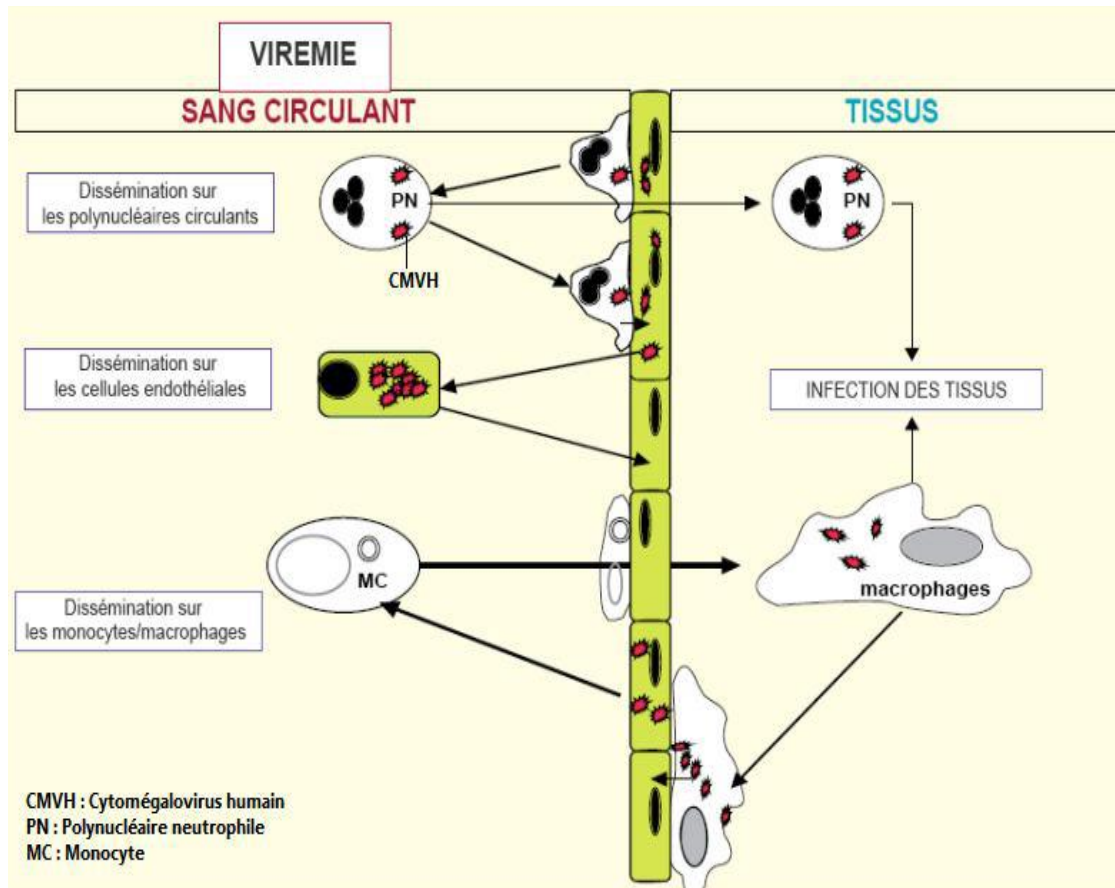


Figure 3 : Dissémination sanguine du CMVH [20]

Les cellules endothéliales infectées recrutent des polynucléaires par la sécrétion de chimiokines Interleukine 8 (IL8) et growth-regulated oncogène-alpha (GRO- $\alpha$ ) ; et ceci par contact direct des particules virales. Ces cellules, qui ne sont pas siège de réplication virale, transportent et transmettent le virus aux cellules endothéliales. Les monocytes hébergent le virus latent et acquièrent la capacité de produire des virions lorsqu'ils se différencient en macrophages dans les tissus. De ce fait le CMVH va se disséminer dans tout l'organisme et atteindre plusieurs tissus et organes.

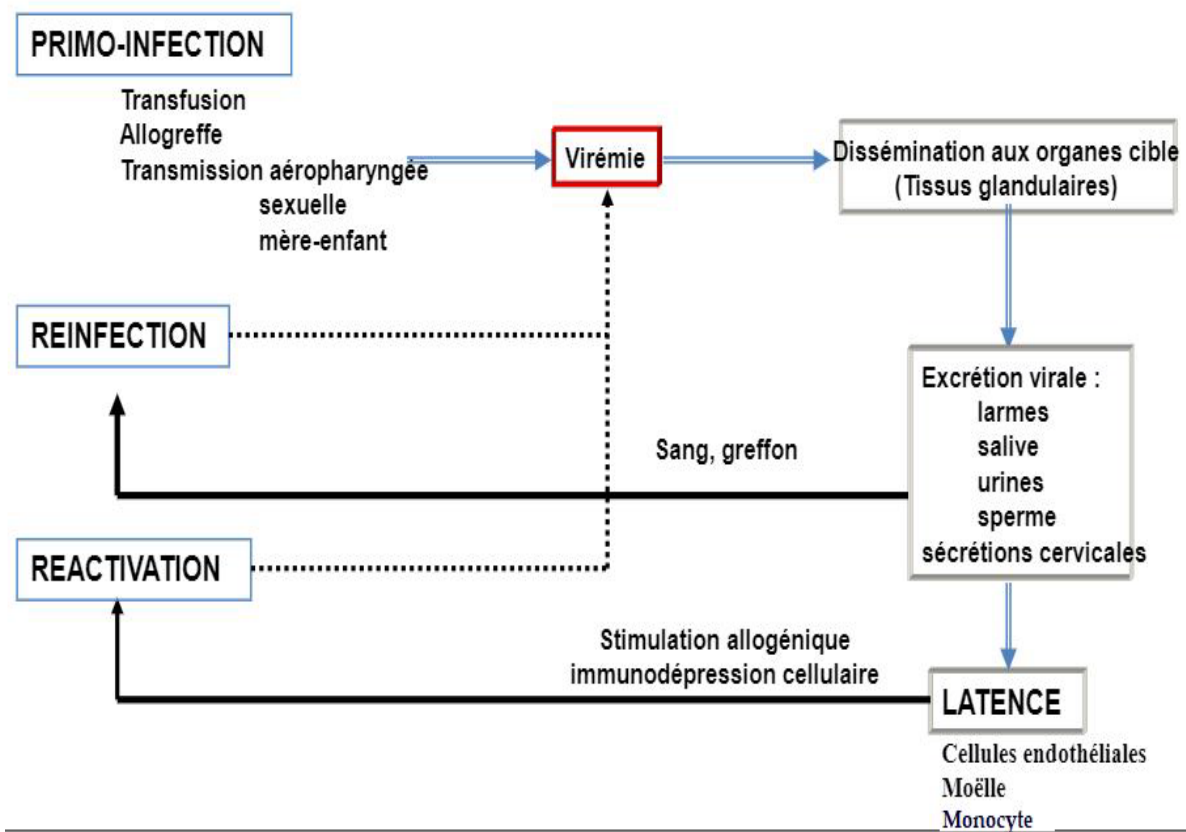


Figure 4 : Physiopathologie de l'infection à CMVH [20]

## 2. Réponses immunitaires

### 2.1. Réponse non spécifique

L'immunité innée représente la première réponse de notre organisme face à l'infection virale du CMV, elle associe : [24]

- L'activité phagocytaire des macrophages,
- L'activité antivirale des interférons alpha et
- L'activité cytotoxique des cellules Natural Killer (NK) qui possèdent de nombreux récepteurs dont

- Les récepteurs inhibiteurs tels :

- Les Leucocytes Ig-like receptors (LIR) qui reconnaît la protéine UL18 du CMV.

- Les lectines CD94/NKG2A et NKG2B

- Les récepteurs activateurs tels

- o Les lectines NKG2D, CD94/NKG2C, E et H

- o Les Natural cytotoxicity receptors (NCR)

- Les cellules dendritiques : possèdent des récepteurs du CMV, dont les Toll Like Receptors (TLR), après capture via leur récepteur d'un antigène viral. Ils vont présenter les antigènes aux lymphocytes T initiant la réponse innée et adaptative. [25]

## **2.2. Réponse humorale spécifique**

La réponse humorale est dirigée contre un nombre restreint de protéines virales dont [24] :

- Les protéines du tégument

- Les protéines non structurales très précoces majeures IE1, IE2, l'ADN polymérase (UL54) et les protéines de liaison à l'ADN qui est la cible principale des immunoglobulines M (IgM).

- Les glycoprotéines d'enveloppe gB (gpUL55) et gH (gpUL75) qui sont la cible d'anticorps neutralisants.

Le rôle de la réponse humorale contre l'infection reste secondaire, la présence d'anticorps neutralisants à titre élevé n'empêche pas les réinfections et les réactivations.

### **2.3. Réponse à médiation cellulaire spécifique**

Elle est médiée par : [26, 27,28]

- Les lymphocytes T CD4+ ou auxiliaires (helper) : Ils identifient dans le contexte du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II les antigènes viraux à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Les épitopes reconnus appartiennent aux : glycoprotéines d'enveloppe gB et gH, aux protéines très précoces IE1, IE2 et UL69 et à la protéine du tégument ppUL83.

- Une fois le lymphocyte CD4+ activé il produit des cytokines qui activent à leur tour la réponse cytotoxique CD8+. [29,30]

- Les Lymphocytes T CD8+ [31]: Ils reconnaissent un nombre restreint d'antigènes viraux présentés en association avec les molécules du CMH de classe I.

Les épitopes identifiés appartiennent aux : La protéine UL83 du tégument, la protéine très précoce majeure IE1, les glycoprotéines gB et gH, les phosphoprotéines pp150 et pp28. [29,30]

Leurs actions est cytotoxique vis-à-vis des cellules qui expriment les épitopes viraux, citée ci-dessus, mais aussi envers les cellules qui expriment les épitopes viraux dans le contexte du CMH de classe II.

### **3. Echappement au système immunitaire**

Le CMVH a évolué pendant des milliers d'années avec son hôte l'humain, ce qui a généré un équilibre grâce auquel le virus peut persister à vie chez son hôte.

À cette fin, le CMV a développé de nombreux mécanismes afin de déjouer le système immunitaire : [32]

- Expression minimale de protéines virales pendant la latence
- Interférer avec le système du complément
- Inhiber les réponses antivirales faisant agir les IFN de type I (IFN $\alpha$  et IFN $\beta$ )
- Inhiber les réponses cytokiniques inflammatoires (IL-1, TNF- $\alpha$ )
- Déréguler la production des cytokines (de type Th1)
- Interférer avec les mécanismes de présentation antigénique par les molécules de classe I et II du CMH
- Moduler les fonctions effectrices des lymphocytes T
- Inhiber l'apoptose des cellules infectées

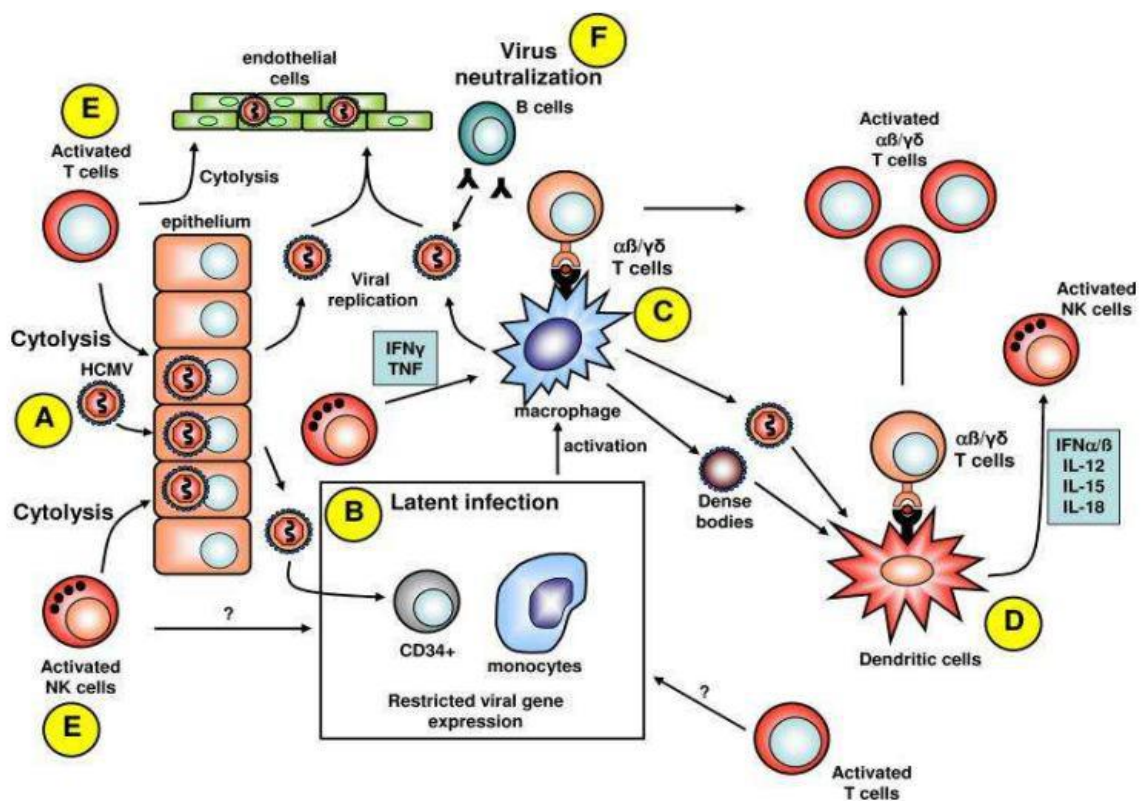


Figure 5 : Réponse immunitaire dirigée contre le CMVH [33]

Suite à une primo-infection, le CMV se réplique dans l'épithélium des muqueuses (A). Il se dissémine ensuite aux cellules myéloïdes mononuclées dont les monocytes et les cellules progénitrices CD34+ dans lesquels il établit une infection latente (B). L'expression des gènes viraux est réduite dans ces cellules, limitant leur reconnaissance par les cellules immunitaires effectrices. La différenciation des monocytes infectés en macrophages peut initier une réplication productive (C). Ces macrophages peuvent activer les lymphocytes T. Les particules virales ou les corps denses associés au virus peuvent être processés par les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (soit les cellules dendritiques : DCs), qui peuvent stimuler les lymphocytes T spécifiques (D). L'activation des DCs induit également la production des cytokines capables d'activer l'immunité innée comme les cellules NK (D). Les lymphocytes T et les cellules NK activés peuvent lyser directement les cellules infectées par le virus ou bloquer la réplication virale en sécrétant des cytokines comme l'IFN $\gamma$ (E). Les cellules présentatrices d'antigènes activent également les lymphocytes B qui vont contrôler et neutraliser le virus extracellulaire en produisant des anticorps spécifiques (F). [33]

### **III. Physiopathologie de la toxoplasmose**

#### **1. Déroulement d'une infection chez un hôte immunocompétent**

Après ingestion de kystes ou d'oocystes (Forme de résistance dans le milieu extérieur, résultant de la reproduction sexuée), les bradyzoïtes (forme de résistance tissulaire contenus dans les kystes) ou les sporozoaires (forme de résistance dans le milieu extérieur) pénètrent rapidement l'épithélium intestinal où ils se transforment en tachyzoïtes (forme végétative, proliférative résultant de

multiplication asexuée), avant d'envahir les cellules de la lamina propria. Cette invasion ne se produit classiquement que lors d'une primo-infection. La dissémination des tachyzoïtes vers les différents organes se fait par voie hémotogène, via les cellules mononuclées dans lesquelles ils sont capables de se multiplier leur permettant de franchir les barrières biologiques [34]. Les tachyzoïtes peuvent se multiplier dans n'importe quel type cellulaire. Ils circulent dans le sang pendant un temps variable chez l'homme (de 2—3 semaines en général à plusieurs mois dans certaines formes symptomatiques dues à des souches atypiques) [35]. La possibilité de parasitémie récurrente a également été suspectée chez certains patients. Parallèlement, la formation des kystes se produit très rapidement (dès le 6<sup>e</sup> jour après l'infection dans la toxoplasmose expérimentale de la souris). Pendant quelques semaines, il peut donc y avoir simultanément chez l'hôte infectée des tachyzoïtes circulants et des kystes. Il faut rappeler que les traitements actuels ont aucun effet sur les kystes ; plus le traitement est mis en place précocement plus la charge parasitaire des tachyzoïtes est mieux contrôlée, mais n'éliminera pas les kystes déjà installés. Les kystes peuvent également se former dans n'importe quel type cellulaire, mais persisteront surtout dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules rétinienne. Il est admis que les kystes peuvent persister pendant toute la vie de l'hôte, sans entraîner de réactions inflammatoires. À la mort de la cellule hôte, la paroi du kyste se rompt et les bradyzoïtes sont libérés dans le milieu extracellulaire avec des conséquences variables selon l'état immunitaire de l'hôte. Dans le cas où le système immunitaire est efficace, certains toxoplasmes sont détruits par ce dernier avant de pouvoir pénétrer dans de nouvelles cellules, d'autres peuvent se réfugier dans des cellules voisines et donner de nouveaux kystes. Ces ruptures périodiques de

kystes et leur renouvellement entretiennent une immunité cellulaire qui peuvent, dans la majorité des cas, prévenir toute réinfection : lors d'une nouvelle ingestion de kystes ou d'oocystes, les éléments infectants sont bloqués très rapidement au niveau intestinal. Cette immunité spécifique pourrait toutefois être dépassée, autorisant des réinfections, dans un seul cas, lorsque la souche réinfectante est différente de la première [36]. La réponse immunologique permettant l'établissement de cet équilibre avec la persistance de kystes bien tolérés concomitante d'une immunité de réinfection repose essentiellement sur une balance entre une réponse effectrice Th1 conduite par des cellules sécrétrices d'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) et d'interleukine-12 (IL-12) (cellules dendritiques, macrophages, cellules Natural killers (NK) limitant la charge parasitaire initiale et une réponse inhibitrice (IL-10, transforming growth factor bêta [TGF  $\beta$ ]) limitant les excès de sécrétions de cytokines inflammatoires [37]. Un excès de réponse inflammatoire peut expliquer la symptomatologie observée chez certains individus. L'intensité de cette réaction inflammatoire et la capacité d'immuno-modulation diffèrent d'une souche parasitaire à une autre.

## **2. Réactivation chez les patients immunodéprimés**

Chez un sujet infecté par le toxoplasme et ayant un déficit de l'immunité cellulaire, les bradyzoïtes libérés lors de la rupture de la paroi des kystes toxoplasmiques se transforment rapidement en tachyzoïtes qui vont pénétrer et se multiplier dans les cellules voisines provoquant ainsi leur mort. Ce phénomène aboutit à la constitution d'abcès dans la zone des kystes rompus, dans la plupart des cas au niveau cérébral. La rupture de kystes rétiniens entraîne des foyers de rétinochoroïdite. Mais les tachyzoïtes peuvent aussi à leur tour se disséminer par voie hématogène dans d'autres organes donnant des

toxoplasmoses disséminées, dont la manifestation la plus fréquente est l'atteinte pulmonaire. Ces réactivations se voient essentiellement au cours du sida chez des patients ayant moins de 100 CD4 par millimètre cube, mais aussi dans d'autres causes d'immunodépression cellulaire (corticothérapie au long cours, traitement immunosuppresseur des transplantés d'organes solides, allogreffe de moelle osseuse) .Au cours des allogreffes de moelle osseuse, le risque de réactivation chez un receveur déjà infecté (donc porteur de kystes) est plus élevé avec un donneur négatif pour la toxoplasmose qui ne peut donc lui apporter les cellules immunocompétentes. [38]

#### **IV. Physiopathologie de l'infection à VIH**

Les cellules cibles de l'infection sont essentiellement :

- Les lymphocytes T CD4+, qui représentent plus de 90 % des cellules infectées,

- Les monocytes / macrophages, qui représentent 5 à 7 % des cellules infectées – ces cellules sont à la fois des cellules réservoirs qui contiennent du virus et des cellules productrices de virus,

- Les cellules dendritiques, qui jouent un rôle important pour présenter l'antigène et induire des réponses spécifiques du système immunitaire, représentent moins de 1% des cellules infectées. Elles jouent un rôle essentiellement dans le transport du virus et donc sa dissémination dans l'organisme.

Après l'épisode de primo-infection, on note un pic de réplication virale. La réponse des lymphocytes T CD8 est assez précoce et précède l'apparition des anticorps.

On peut donc penser que ce sont les lymphocytes, et en particulier les T CD8, qui sont impliqués dans le contrôle de la multiplication virale à ce stade.

Meilleure connaissance des événements précoces lors de la primo-infection VIH :

- Infection massive et déplétion précoce des T CD4+ dans quelques compartiments muqueux comme la muqueuse intestinale ;

- Établissement des réservoirs viraux extrêmement précocement ;

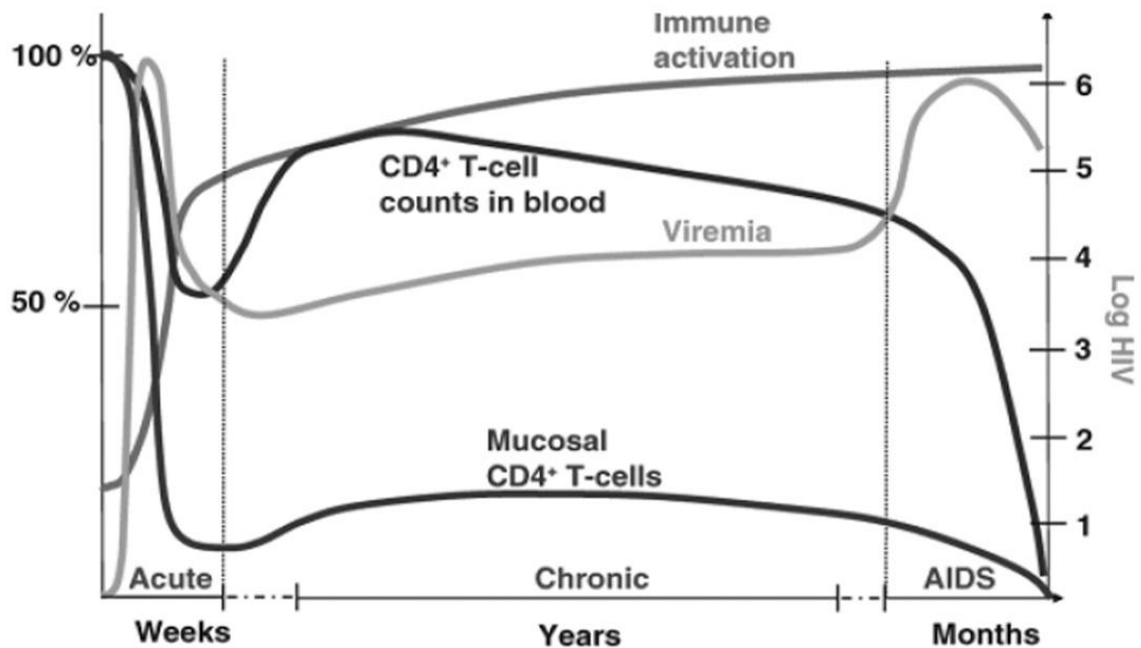
- Corrélation entre l'intensité de l'activation lymphocytaire T généralisée, en partie probablement directement par le virus, et la progression vers le SIDA.

- Identification du rôle de facteurs innés (ce que l'on appelle l'immunité naturelle, qui est immédiatement présente et n'a pas besoin de mémoire, de reconnaître l'antigène et de cellules spécifiques pour être efficace) dans le contrôle de l'infection.

L'immunité innée intervient dans les minutes et les jours qui suivent une infection par un micro-organisme.

L'immunité adaptative ou spécifique prend plus de temps, par rapport à la précédente, pour mettre en route les mécanismes d'activation des cellules spécifiques capables de reconnaître le virus.

On sait maintenant que les cellules Natural Killer jouent un rôle dans le contrôle de l'infection VIH et sont capables d'être le relais pour activer, entre autre, l'immunité spécifique. [39]



**Figure 6 : Rôle déterminant des évènements précoces au cours du VIH [39]**

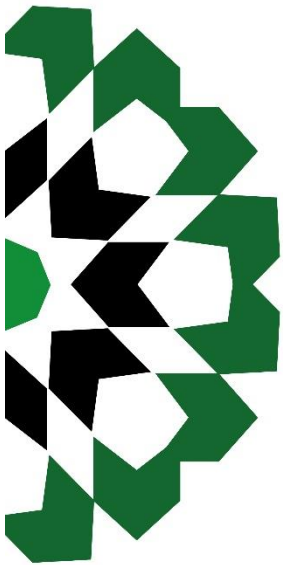
Lors de la phase précoce : présence d'un pic de réplication virale extrêmement rapide après l'infection par le VIH.

Très précocement, il y a une déplétion des cellules CD4 dans les compartiments muqueux, et surtout au niveau du tube digestif, ainsi qu'une activation généralisée du système immunitaire.

La déplétion des CD4 est plus importante lors de la primo-infection avec une légère remontée quand le virus est contrôlé.

D'autre part, il y a une altération des fonctions, non seulement des lymphocytes T CD4 mais aussi d'autres cellules comme les lymphocytes B, les lymphocytes T CD8, les cellules Natural Killers.

Pendant la phase tardive, il y a une évolution vers un déficit immunitaire dû à une disproportion entre la production et la destruction de ces cellules avec une diminution importante et continue des lymphocytes T CD4. [39]



*DIAGNOSTIC  
CLINIQUE*

Les étiologies du syndrome mononucléosique sont très nombreuses, dominées par les causes infectieuses essentiellement la mononucléose infectieuse, l'infection à CMV, l'infection à HIV et la toxoplasmose acquise

## **I. La mononucléose infectieuse**

### **1. Epidémiologie**

La mononucléose infectieuse (MNI) est la cause la plus fréquente des syndromes mononucléosique.

➤ **Agent responsable :**

Elle est liée à une primo-infection par le virus d'Epstein Barr (virus EBV) appartenant à la famille des herpesviridae.

➤ **Transmission :**

La transmission se fait par la salive d'où son nom de maladie du baiser ou encore de maladie des fiancés ; exceptionnellement par transfusion sanguine

➤ **La période d'incubation** dure de 4 à 6 semaines.

➤ **Population à risque :**

\* Enfants avant 10 ans dans les pays en voie de développement

\* Adolescents et adultes jeunes dans les pays occidentaux

➤ **Fréquence :**

La population générale est majoritairement infectée par l'EBV comme suscitée pendant l'enfance. Dans les pays de haut niveau socioéconomique, la primo-infection peut être retardée à l'adolescence. [40]

L'incidence de la maladie est identique pour les 2 sexes, et la maladie peut être acquise à tous âges.

Elle plus élevée entre 14 et 16 ans pour les filles et entre 16 et 18 ans pour les garçons. À l'âge adulte, 95 % des individus seront immuns. [41]

La primo-infection par l'EBV passe souvent inaperçu chez l'enfant. Par contre, environ un tiers des adolescents développent une MNI lors de leur premier contact avec l'EBV. La relation entre la MNI et l'infection par l'EBV, découverte fortuitement en 1967, a été confirmée en 1974. [42,43]

Cette MNI évolue en deux phases, la première liée à l'infection des lymphocytes B et à leur expansion, la seconde à l'augmentation du compartiment des CTL qui sont en grande partie responsable des signes cliniques [43,44]

## **2. Manifestations cliniques**

La symptomatologie classique est définie par une triade comprenant la fièvre, la pharyngite avec angine et des adénopathies avec splénomégalie chez un adolescent ou adulte jeune

### **2.1. Fièvre**

-La température atteint 39, mais peut être à 40, ou plus souvent vers 38-38.5, parfois la fièvre peut manquer ;

-sa courbe est en plateau ou irrégulière ;

-Elle s'accompagne d'une asthénie souvent profonde et tenace, céphalées, myalgies et de courbatures diffuses ;

## **2.2. Angine et autres manifestations bucco-rhino-pharyngées**

-L'angine peut être retardée ou plus rarement absente

Le plus souvent, il s'agit d'une angine érythémateuse ou erythemato-pultacée, dont la discrétion contraste avec l'importance des ADP cervicales

Parfois l'angine est sévère accompagnée de douleurs pharyngées vives, dysphagies importante, d'aspect ulcéreux ou ulcèreux-nécrotique, pseudo-phlegmoneux ou plus souvent pseudo-membraneux mais sans atteinte de la luette en règle

-D'autres manifestations respiratoires hautes peuvent précéder l'angine, l'accompagner ou être isolées

Certaines, très précoces, se verraient dans 50% des cas et seraient d'une grande valeur diagnostique, sinon pathognomoniques : lésions maculeuses blanchâtres très fugaces, entourées d'une zone érythémateuse et siégeant sur le voile du palais, les piliers ou même les amygdales, pétéchies, siégeant en général à la jonction du palais osseux et du palais membraneux, qui peuvent d'ailleurs 'observer dans d'autres viroses, rubéole notamment

Une stomatite peut se voir, traduite par la présence sur les muqueuses jugale et gingivale de taches érythémateuses, de petites ulcérations ou d'aphtes  
**[45]**

L'atteinte des autres éléments lymphoïdes du carrefour naso-pharyngé est assez courante, entraînant un coryza léger et surtout une obstruction nasale intense avec voix nasonnée et même avec ouverture permanente de la bouche et ronflement **[46]**



**Figure 7 : Pharynx d'un patient atteint d'une MNI [47]**

### **2.3. Adénopathies**

Sont dans les formes communes, pratiquement constantes (96 à 100% des cas)

Topographie :

En général, elles apparaissent et prédominent au niveau des territoires cervicaux postérieurs et supérieurs, et des chaînes occipitales, cependant les autres chaînes cervicales sont très généralement atteintes, particulièrement les ganglions sous-angulo-maxillaires qui sont souvent les plus volumineux, surtout lorsque l'angine est très marquée

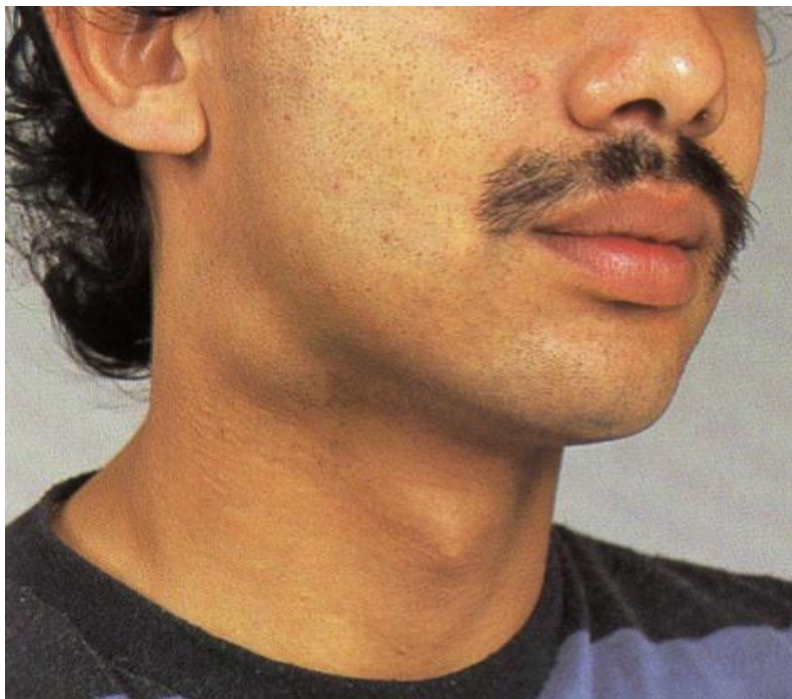
La prise des ganglions axillaires semble aussi fréquente que celle des ganglions cervicaux, les adénopathies inguinales et épitrochléennes s'observent dans la moitié des cas

Au total, il s'agit d'une poly adénopathies bilatérales et grossièrement symétrique, encore qu'une prédominance du côté gauche soit assez fréquente

Ces ganglions sont fermes, mobiles, sans péri adénite en règle, souvent sensibles mais rarement franchement douloureux



**Figure 8 : Adénopathie cervicale antérieure chez un patient atteint de mononucléose infectieuse [48]**



**Figure 9 : Adénopathie cervicale droite chez un patient de 19 ans présentant une MNI [49]**

## **2.4. Splénomégalie**

Est notée dans 70% des cas environ

Elle est modérée en général, lisse, régulière, élastique ; indolore ou légèrement sensible [45]

Elle s'accompagne parfois d'une légère hépatomégalie, et il n'est pas exceptionnel que les malades présentent une hépatosplénomégalie notable [50]

### **5/Autres signes :**

Les signes oculaires :

Certaines manifestations oculaires, par leur relative fréquence, font partie de la sémiologie de l'affection :

Un œdème palpébrale ou orbito-palpebrale est commun, surtout chez l'enfant ; il est parfois assez marqué pour donner au malade un aspect particulier, et égarer le diagnostic avec une néphropathie

L'atteinte conjonctivale, de fréquence discutée, est souvent précoce et peut précéder les adénopathies, elle est généralement unilatérale, et peut se présenter sous divers aspects : hyperhémie simple de la conjonctive, conjonctivite folliculaire ou granuleuse, voir pseudomembraneuses. Elle évolue souvent vers la résolution en quelques jours

Des douleurs orbitaires ou retro-orbitaires ne sont pas rares [51]

Signes cutanés :

Eruption spontanée : en général fugace, peut s'observer dans 7.6% des cas en absence de tout traitement antibiotiques

Elle est parfois scarlatiniforme, morbilliforme ou prend l'aspect des taches rosées de la thyroïde, le plus souvent, l'exanthème est rubeoliforme

Eruption allergique : s'observe dans 35% des cas traités par les tétracyclines ou la pénicilline dans 69% à 95% et dépistée à l'occasion de cette éruption, chez un sujet traité par l'ampicilline pour angine

Elle est tardive et survient généralement vers 9-11 ème jr du traitement ; plus étendue et plus sévère à type d'érythrodermie scarlatiniforme avec purpura et plus durable aussi [45]



**Figure 10 : Exanthème morbilliforme spontané ou souvent après une prise de pénicilline [52]**

## II. Infection à CMV

### 1. Epidémiologie

La primo-infection par le Cytomégalovirus (CMV) est la seconde cause des syndromes mononucléosique.

➤ **Agent responsable :**

Elle est due à un virus à ADN le cytomégalovirus de la famille des Herpes virus.

➤ **Transmission :**

La transmission peut se faire par contact direct cutané ou muqueux, intime avec des excréta patients infectés (urines, salive, lait maternel, sécrétions cervicales, sperme).

Le CMV est excrété dans l'urine et la salive pendant des mois après infection, voire pendant plusieurs années, mais celui-ci persiste à l'état de latence et peut être excrété à nouveau en cas d'immunodépression.

D'autres transmissions sont possibles : transmission in utero par voie transplacentaire hématogène (1 % des nouveau-nés), transmission périnatale lors du passage dans la filière génitale, lors de l'allaitement, du maternage et surtout transmission par le sang au cours d'une transfusion. [53]

➤ **Fréquence :**

La prévalence de l'infection à CMV est d'autant plus élevée que le niveau socioéconomique est bas [54]

Ainsi, on estime que dans les pays en voie de développement (Afrique et Asie), elle serait particulièrement élevée avec environ 90% de séropositivité contre 40 à 80 % dans les régions industrialisées. En France elle avoisinerait les 50%. [55]

Après la primo-infection, le virus persiste dans les lymphocytes T, les polynucléaires neutrophiles, les glandes salivaires, les cellules endothéliales, les cellules souches de la moelle osseuse [56]. Des épisodes de réactivation peuvent se produire lors d'un déficit immunitaire cellulaire important et s'accompagner de maladie à CMV. Des réinfections exogènes à partir de souches différentes de CMV ont également été décrites. [57]

## **2. Manifestations cliniques : [58,59]**

Les manifestations cliniques de l'infection à CMV dépendent étroitement du statut immunologique du patient. S'il est souvent asymptomatique chez le patient immunocompétent, elle peut avoir des conséquences cliniques graves chez le sujet immunodéprimé ou dans le cadre d'une infection congénitale.

### **➤ Sujet immunocompétent :**

L'infection à CMV chez l'immunocompétent reste généralement asymptomatique dans 90% des cas. L'incubation est de quatre à huit semaines. Essentiellement lors d'une primo-infection, elle se manifeste typiquement par une fièvre en plateau qui peut évoluer en syndrome mononucléosique au bout d'une à deux semaines.

La fièvre est souvent associée à des céphalées et à des myalgies diffuses. Une toux sèche, des manifestations digestives à type de douleur abdominale (8%) ou plus rarement des diarrhées (2%), des arthralgies, une

pharyngite...peuvent également accompagner la fièvre à son début.

À l'examen, il peut exister une hépatosplénomégalie, un exanthème et des adénopathies cervicales. [60]

Des cas d'atteintes digestives type colites inflammatoires et ulcérées ou d'entéropathies exsudatives sont plus souvent rapportées car mieux connus. Elles restent toutefois peu fréquentes en dehors de facteurs favorisants.

➤ **Sujet immunodéprimé :**

Chez l'immunodéprimé l'infection peut également être asymptomatique ou se limiter à la présence d'un ou plusieurs marqueurs virologiques de réplication virale. Le tableau diffère selon le contexte de l'immunodépression : -

Patients infectés par le VIH :

Les manifestations cliniques de l'infection surviennent à un stade avancé d'immunosuppression caractérisé par un nombre de lymphocyte CD4+ proche de 25/mm<sup>3</sup>.

Les plus fréquentes sont par ordre décroissante ; choroïdite (70 à 80%) qui expose au risque de cécité, les atteintes gastro-intestinales (10-15%) et les atteintes neurologiques (5-10%). Les atteintes digestives peuvent se localiser à tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec une prédilection pour le colon. Les localisations neurologiques comprennent des atteintes encéphaliques, myélitiques, radiculaires, méningées et des atteintes des troncs nerveux. Elles surviennent à un stade tardif de l'infection et peuvent être difficiles à différencier de la maladie neurologique liée au VIH. Des cas d'hépatites et de cholécystites ont également été décrits.

- Receveur de greffe : Un organe transplanté peut contenir du virus à l'état latent. Ainsi, un patient transplanté peut présenter une primo-infection à CMV (receveur séronégatif pour le CMV : R- ; donneur séropositif : D+), une réactivation endogène (R+) ou exogène (réactivation ou surinfection à partir du virus transmis par le donneur). En l'absence de traitement préventif, l'infection à CMV survient dans les trois premiers mois suivants la transplantation.

L'infection à CMV reste l'infection virale responsable de la morbidité et de la mortalité les plus significatives chez le receveur d'une greffe d'organe.

-Lors d'une infection congénitale : L'infection materno-fœtale à CMV est la principale cause infectieuse de malformations congénitales. La survenue de la primo-infection maternelle à CMV représente un risque pour le fœtus qui est maximum si la primo-infection survient dans les trois premiers mois de la grossesse. Chez le nouveau-né, l'infection peut être sévère réalisant le tableau de la maladie des inclusions cytomégaliqes. [61]

### **III. Toxoplasmose acquise**

#### **1. Epidémiologie**

La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite, très fréquente dans population mondiale [62]

La primo-infection à *Toxoplasma Gondii* représente la troisième cause fréquente du syndrome mononucléosique. C'est une maladie sans aucune gravité sauf chez la femme enceinte ou si elle survient chez le patient immunodéprimé.

➤ **Agent responsable :**

Le parasite responsable de la toxoplasmose est un protozoaire appelé *Toxoplasma gondi* protozoaire intracellulaire obligatoire dont le cycle de reproduction nécessite l'infection de félins, notamment le chat domestique.

La majorité des sujets adultes ont déjà été en contact avec le parasite.

➤ **Transmission :**

La transmission se fait à partir de l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, viande mal cuite (porc et agneau surtout), légumes souillés par des déjections de chat et mal lavés. La transmission peut également être materno-fœtale ou par transplantation d'organe.

➤ **Fréquence :**

La prévalence de la toxoplasmose décroît avec l'amélioration des conditions d'hygiène et varie entre 22 % et 75 % selon les pays

L'incidence de la toxoplasmose dans la population générale est difficile à évaluer du fait que l'infection est le plus souvent asymptomatique. [63]

## **2. Manifestations cliniques**

Les manifestations cliniques de la toxoplasmose sont souvent bénignes lors de la primo-infection de l'adulte jeune immunocompétent, mais graves au décours des réactivations endogènes de l'immunodéprimé.

## **2.1. Toxoplasmose acquise chez le sujet immunocompétent**

### **2.1.1. Forme asymptomatique**

Encore appelée latente, asymptomatique ou sérologique. C'est la forme la plus fréquente de la maladie, rencontrée dans plus de 80% des cas. Seule la sérologie permet d'en poser le diagnostic, lors des examens systématiques [64]

### **2.1.2. Toxoplasmose aiguë bénigne**

Parmi les formes apparentes, la plus fréquente est la forme ganglionnaire caractérisée par une triade symptomatique: fièvre, adénopathies et asthénie.

Ce tableau clinique ne concerne que 15 à 20% des toxoplasmoses acquises, d'évolution bénigne, elle est rencontrée chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes.

L'infection se déclare après une incubation de quelques jours par l'apparition d'une fièvre modérée (38-38,5°C) et inconstante sous forme d'une fébricule qui persiste plusieurs semaines et qui disparaît spontanément.

Les adénopathies sont présentes dans 90% des cas, elles sont presque toujours cervicales au niveau de la chaîne moyenne ou postérieure, peu volumineuses, non empâtées et légèrement douloureuses. Les autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints: aires axillaires ou inguinales, et parfois même des ganglions profonds (médiastinaux ou abdominaux). Ces ganglions peuvent persister pendant un an et n'évoluent jamais vers la suppuration.

L'asthénie peut être traînante et persister plusieurs mois. L'évolution clinique est variable et ne semble pas influencée par la prescription d'antibiotiques anti-toxoplasmiques.

Elle est habituellement bénigne et la guérison spontanée. Des formes plus graves de toxoplasmose acquise ont été rapportées récemment chez des immunocompétents, avec en particulier des localisations oculaires, neurologiques voire disséminées, ayant pu conduire au décès du patient. [65]

## **2.2. Toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé :**

Chez les patients immunodéprimés, l'infection faisant suite à une contamination par voie orale est le plus souvent asymptomatique.

Chez des patients présentant un déficit très profond de l'immunité, l'hypothèse d'une dissémination hématogène faisant directement suite à l'infection, a été évoquée dans quelques cas de toxoplasmose cérébrale ou de toxoplasmose pulmonaire. [66]

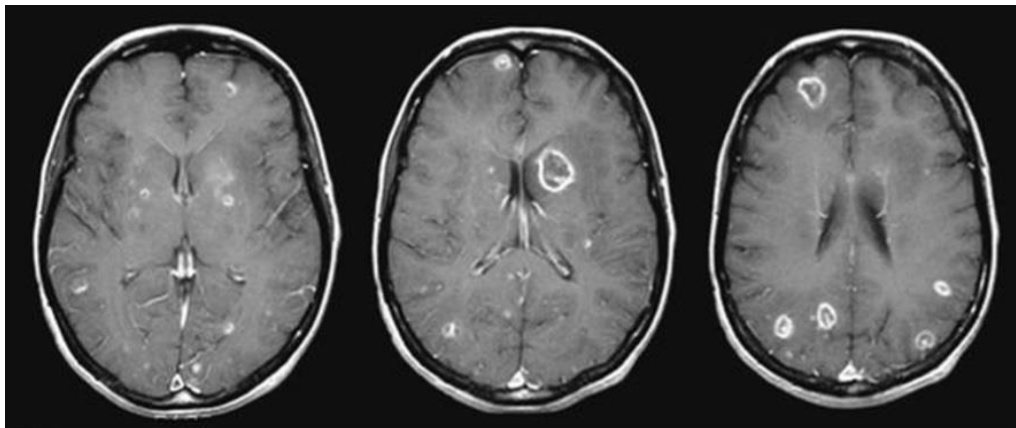
Chez les transplantés d'organe contaminés par un greffon contenant des kystes de *T.gondii*, on observe un rejet fébrile, se compliquant rapidement d'une dissémination ou d'une focalisation cérébrale. [67]

Dans la grande majorité des cas, les formes graves de toxoplasmose sont consécutives à la réactivation d'une infection acquise antérieurement.

Les formes cliniques sont presque identiques, quel que soit le type d'immunodépression sous-jacente, et l'atteinte cérébrale est de loin la plus fréquente ; on peut cependant souligner la fréquence des formes pulmonaires et disséminées chez les patients ayant un déficit très profond de l'immunité, notamment chez les patients ayant eu une greffe de moelle allogénique. [68]

### **2.2.1. La toxoplasmose cérébrale**

L'encéphalite toxoplasmique focalisée est la manifestation clinique la plus fréquemment rencontrée chez les malades immunodéprimés. Elle associe de la fièvre et une symptomatologie neurologique très diverse : céphalées, déficits moteurs ou sensitifs, comitialité, troubles psychiatriques. [69]



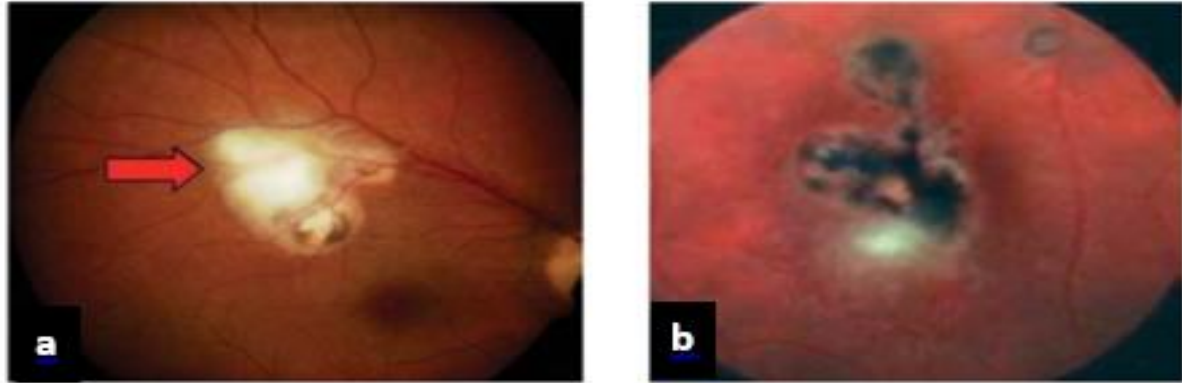
**Figure 11 : Toxoplasmose cérébrale chez un patient de 36 ans atteint du VIH. Les lésions multiples sont mises en évidence par un balayage à résonance magnétique [70]**

### **2.2.2. La toxoplasmose extra-cérébrale**

#### **2.2.2.1. Localisation oculaire**

Chez les patients immunodéprimés (par le VIH principalement), la localisation oculaire est la deuxième, par sa fréquence, après la toxoplasmose cérébrale, à laquelle elle est associée dans 10 à 20 % des cas [71]. On observe une grande variété de lésions cliniques de type rétinochoroidites (Au fond d'œil se présente sous forme d'une lésion jaunâtre, profonde à bord flou, fréquemment accompagnée d'une réaction inflammatoire du vitré et de la chambre antérieure), uni ou multifocales ou diffuses parfois bilatérales. Elles sont souvent plus

étendues et hémorragiques que chez les patients immunocompétents mais avec une réaction inflammatoire moins intense. Une uvéite antérieure est fréquemment associée. [72]



**Figure 12 : FO montrant l'aspect de la toxoplasmose oculaire**

**a) Aspect actif de toxoplasmose oculaire (Rétinochoroidites)**

**b) aspect séquellaire de la vascularite cicatrisation du foyer [73]**

#### **2.2.2.2. Localisation pulmonaire**

C'est une localisation peu rencontrée, mais d'une extrême gravité. Elle est observée chez les patients présentant un déficit immunitaire profond et se caractérise par une pneumopathie hypoxémiante, avec un aspect radiologique de pneumopathie interstitielle. [66]

#### **2.2.2.3. Autres localisations et formes disséminées**

De nombreuses autres localisations ont été décrites : médullaires, cardiaque, musculaires, cutanées, hépatiques, digestives, testiculaires traduisant dans la plupart des cas une dissémination fébrile parasitaire par voie hématogène [74]

## IV. Infection à HIV

### 1. Epidémiologie

➤ **Agent responsable :**

Le VIH est un virus faisant partie de la famille des Retroviridae du genre lentivirus avec un génome à ARN, 2 types :

Le type VIH-1 représente à l'échelon mondial 90 % des souches circulantes.

Le type VIH-2 est minoritaire (moins de 5 %) mais plus fréquent en Afrique de l'Ouest. Sa transmissibilité et sa pathogénicité sont nettement moindres que celles des VIH-1.

Virus enveloppés et fragiles [75]

➤ **Transmission :**

Trois liquides peuvent contenir de grandes quantités de virus : sang, sperme et sécrétions vaginales.

La transmission sexuelle se fait au cours des rapports hétérosexuels, homosexuels et oro-génitaux, avec majoration du risque en cas de rapport anal, lésion génitale, saignement, coexistence d'une infection sexuellement transmissible (IST) et/ou de virémie élevée.

La transmission par le sang et ses dérivés se fait par les transfusions sanguines et des transplantations, par le partage de matériel d'injection contaminé ou par un accident professionnel d'exposition au sang.

La transmission mère-enfant a lieu essentiellement durant la période périnatale (accouchement et allaitement) ou en cas de primo-infection pendant la grossesse. [76]

Le virus ne peut être transmis par les aliments, l'eau, par voie aérienne ni par le contact avec des surfaces environnementales [77]

➤ **Fréquence :**

La prévalence du VIH reste faible dans la population générale (0,08 %), mais élevée chez les populations les plus exposées aux risques d'infection (populations clés): Chez les Professionnelles du Sexe Féminin (PSF) est 1,3%.

Les Hommes ayant des relations Sexuelles avec les Hommes (HSH) est 4,5%. Personnes Usagères de Drogues injectables (PUD) 7,1%

Trois Régions concentrent près de 65 % des cas (Souss Massa, MarrakechSafi et Casablanca- Settat) selon l'association de lutte contre le SIDA en 2019 membre de la coalition internationale SIDA

## **2. Manifestations cliniques : [78, 79,80]**

Les premières manifestations cliniques (infections bactériennes pulmonaires et digestives, tuberculose) surviennent dans un délai d'environ 3 à 5 ans après la primo-infection et les manifestations opportunistes stricto sensu après une médiane de l'ordre de 6 à 7 ans. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et l'OMS ont chacun établi une stadification des manifestations cliniques survenant au cours de l'infection à VIH, afin de faciliter le suivi de son évolution.

**Tableau I : Système de stadification de l'infection à VIH selon les Centers for Disease Control and Prevention [79]**

<p><u>Stade A</u></p> <p>Infection à VIH asymptomatique Lymphadénopathie persistante généralisée Primo-infection symptomatique</p>
<p><u>Stade B</u></p> <p>Angiomatose bacillaire Candidose oropharyngée Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5C) ou diarrhée &gt; à 1 mois Leucoplasie chevelue de la langue Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome Purpura thrombocytopénique idiopathique Listériose Neuropathie périphérique</p>
<p><u>Stade C</u></p> <p>Candidose bronchique, trachéale ou extra pulmonaire Candidose œsophagienne Cancer invasif du col Coccidioïdomycose Cryptococcose extra pulmonaire Cryptosporidiose intestinale &gt; 1 mois</p>

Rétinite à cytomégalovirus (CMV)  
Infection à cytomégalovirus (autre que foie, rate, ganglions)  
Encéphalopathie due au VIH  
Infection herpétique, ulcères chroniques > 1 mois ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne  
Histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire  
Isosporidiose intestinale chronique (>1 mois)  
Sarcome de Kaposi  
Lymphome cérébral primaire  
Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extra pulmonaire)  
Infection à Mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire  
Pneumopathie bactérienne récurrente  
Leuco-encéphalite multifocale progressive  
Septicémie cachectique due au VIH  
Toxoplasmose cérébrale  
Septicémie à salmonella non typhique récurrente  
Syndrome cachectique dû au VIH  
Pneumonie à *Pneumocystis carinii*

Ce système de classification inclut également trois catégories définies par le taux de lymphocytes CD4.

**Tableau II : Corrélations immuno-cliniques dans l'infection à VIH/SIDA selon les Centers for Disease Control and Prevention [79]**

Taux de CD4 par $\text{mm}^3$	Stade A	Stade B	Stade C
> 500	A1	B1	C1
200 – 499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

Cette classification est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans le stade B ou C ne peut pas revenir au stade A même après disparition des signes cliniques. Le stade C et/ou un taux de CD4 inférieur à 200 éléments/ $\text{mm}^3$  définissent le stade SIDA [79]

**Tableau III : Système de stadification de l'infection à VIH selon l'Organisation Mondiale de la Santé [80]**

<p><u>Stade clinique 1</u></p> <p>Patient asymptomatique Adénopathies persistantes généralisées Degré d'activité 1 : activité normale</p>
<p><u>Stade clinique 2</u></p> <p>Perte de poids &lt; 10 % du poids corporel Zona (au cours des 5 dernières années) Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire) Infections récidivantes des voies aériennes supérieures Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale</p>
<p><u>Stade clinique 3</u></p> <p>Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel Diarrhée inexplicée &gt; 1 mois Fièvre prolongée &gt; 1 mois Candidose buccale Leucoplasie orale chevelue Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente Infection bactérienne sévère Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50 % du temps</p>

#### Stade clinique 4

Syndrome cachectisant dû au VIH

Pneumocystose

Toxoplasmose cérébrale

Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois

Cryptococcose extra-pulmonaire

Cytomégalovirose

Herpès virose cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale

Leucoencéphalite multifocale progressive

Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioïdomycose)

Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire

Mycobactériose atypique disséminée

Septicémie à salmonelle mineure

Tuberculose extra pulmonaire

Lymphome malin

Sarcome de Kaposi

Encéphalopathie à VIH

Degré d'activité 4 : patient alité plus de 50 % du temps

Les manifestations cliniques du déficit immunitaire sont manifestes dès lors que le nombre de lymphocytes T CD4 est inférieur à 350/mm<sup>3</sup>. En dessous de ce seuil, on peut considérer que le risque et la sévérité de ces manifestations deviennent proportionnels au taux de CD4 [80]

**Tableau IV : Elements d'orientation devant un syndrome mononucléosique [3]**

Agent infectieux	EBV	CMV	VIH	<i>Toxoplasma gondii</i>
Population concernée	Adolescent, adulte jeune	Adulte jeune	Adolescents et adultes de tous âges	Enfant, adolescent et adulte jeune
Interrogatoire	Nouveau partenaire	Notion de contagé	Rapport sexuel à risque Utilisation de drogue IV	Contact avec un chat Consommation de viande crue ou peu cuite
Incubation	4 à 6 semaines	3 à 8 semaines	2 à 8 semaines	5 jours à 3 semaines (selon le mode de contamination)
Examen clinique	Angine classiquement pseudomembraneuse Polyadénopathie Splénomégalie Éruption sous aminopénicilline	Fièvre isolée ± prolongée Adénopathies cervicales Splénomégalie	Nombreux tableaux possibles : fièvre isolée, myalgies, arthralgies, éruption cutanée, pharyngite, ulcérations muqueuses, polyadénopathie, ...	Adénopathies (surtout cervicales)
Intensité du syndrome mononucléosique	+++	++	+	±
Diagnostic	MNI-test Sérologie spécifique	Sérologie spécifique	Sérologie spécifique	Sérologie

## V. Autres étiologies du syndrome mononucléosique

### 1. Autres étiologies infectieuses

De nombreuses maladies virales surtout mais aussi bactériennes et parasitaires peuvent être responsables d'un syndrome mononucléosique. [81,82]

Parmi les viroses, on distingue :

Les autres herpesvirus (human herpes virus [HHV]6 surtout, virus varicelle-zona [VZV], herpès simplex virus [HSV], HHV8)

Les virus de la rubéole, la rougeole, des oreillons, des hépatites (hépatite A notamment), le parvovirus B19, l'adénovirus, les arboviroses, en particulier la dengue. [83]

Les étiologies bactériennes sont plus rares et on cite la syphilis secondaire, brucellose, salmonellose, listériose, rickettsiose les plus décrites

Parmi les parasitoses, on trouve le paludisme mais ce dernier s'accompagne rarement d'un syndrome mononucléosique.

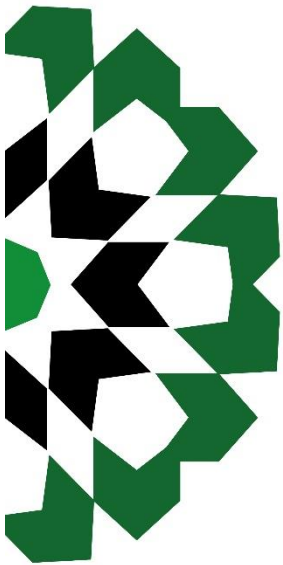
## **2. Étiologies non infectieuses**

Le syndrome mononucléosique serait lié à une dysfonction immunitaire.

N'oubliant pas les allergies médicamenteuses qui peuvent être responsables d'un syndrome mononucléosique, notamment dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité ou drug rash with eosinophils and systemic symptoms (DRESS). Ce syndrome apparaît 2 à 6 semaines après l'initiation du médicament et associe de la fièvre, une éruption cutanée, un œdème de la face, des adénopathies. Sur le plan biologique, on note une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie, ainsi qu'une hépatite.

Les médicaments le plus souvent retrouvés à l'interrogatoire sont les bêta-lactamines, les sulfamides, les cyclines, l'allopurinol. [84]

Les maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) et certaines pathologies malignes (lymphomes) peuvent également s'accompagner d'un syndrome mononucléosique discret, lié ou non à la présence d'EBV.



*DIAGNOSTIC  
PARACLINIQUE*

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin sont 2 examens qui affirment la présence du syndrome mononucléosique

D'autres examens seront réalisés en fonction de l'orientation clinique initiale

## **I. Examens non spécifiques : [85,86]**

### **1. Hémogramme**

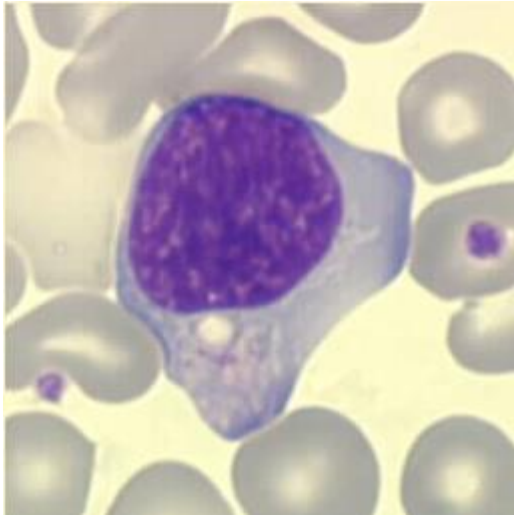
Il permet de mettre en évidence une hyperleucocytose modérée, avec une lymphocytose absolue ( $> 4 \times 10^9/L$ ) et une monocytose transitoire.

Dans la forme habituelle non compliquée, les autres paramètres hématologiques de l'hémogramme sont normaux.

Une anémie ou thrombopénie sont possibles en fonction des étiologies

### **2. Examen du frottis sanguin**

Le frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa confirme la présence du syndrome mononucléosique par la présence de cellules lymphoïdes sont anormales, caractérisées par : leur grande taille, leur cytoplasme abondant et basophile, liseré bleu à la périphérie



**Figure 13 : Morphologie du lymphocyte hyper-basophile [86]**

Taille	12 à 15µm
Forme	Variable
Forme du Noyau	Arrondie
Chromatine	Plus ou moins mature
Nucléole	Absent
Cytoplasme	variable, Rapport N/C variable
Coloration du cytoplasme	Liseré hyper basophile périphérique
Granulations	Rares

Le polymorphisme du frottis sanguin est un critère essentiel au diagnostic lié à la présence de cellules lymphoïdes de niveau d'activation variable

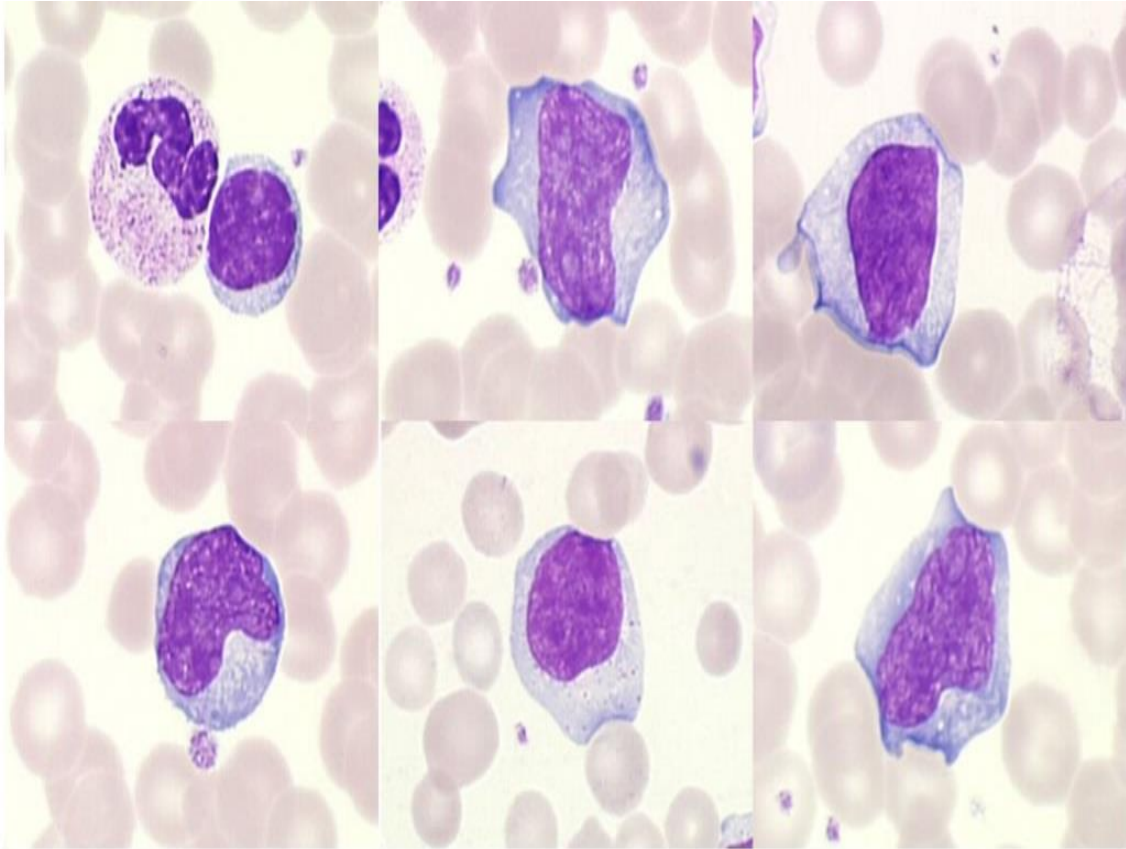
On peut observer quatre types de lymphocytes différents :

- Des lymphocytes normaux ;
- De grandes cellules mononuclées composées d'un cytoplasme hyperbasophile, de couleur bleutée, étendu, et un noyau excentré non nucléolé ;
- Des cellules lymphoïdes de petites tailles proches des plasmocytes ;
- De grandes cellules nucléolées à gros noyaux pouvant suggérer des lymphoblastes

L'examen morphologique des autres cellules (non lymphoïdes) du frottis sanguin est sans anomalie.

Enfin, toutes les anomalies sont spontanément régressives

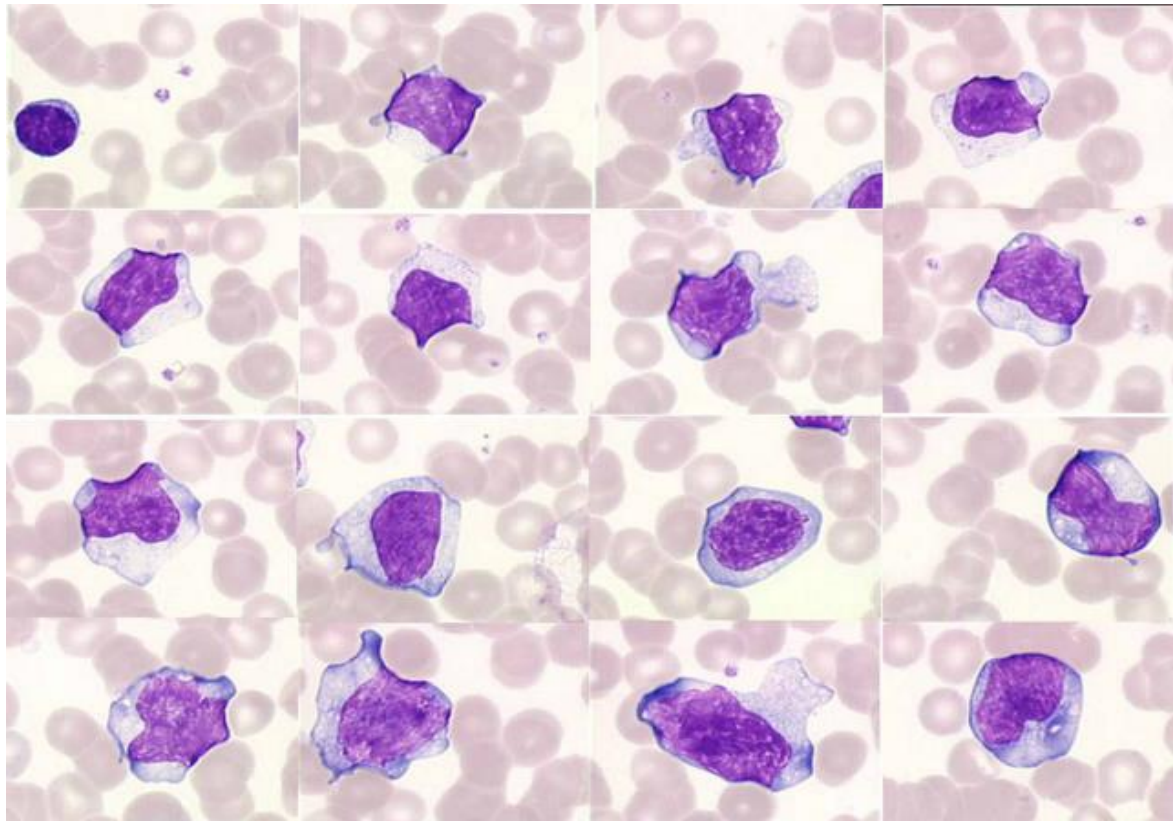
Dans ce cas, aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire pour affirmer le diagnostic. La réalisation d'un myélogramme est justifiée uniquement si AHAI ou thrombopénie pour diagnostic différentiel avec une LAL ou pour une recherche étiologique



**Figure 14 : Frottis sanguin d'un syndrome mononucléosique [85]**

Frottis sanguin d'un syndrome mononucléosique : Aspects divers des lymphocytes stimulés (lymphocytes atypiques ou hyperbasophiles).

Un lymphocyte et un polynucléaire neutrophile d'aspect normal (en haut à gauche), et plusieurs cellules plus grandes, avec un noyau de forme variable et un cytoplasme plus ou moins nettement bleu (basophile). **[85]**



**Figure 15 : Mononucléose infectieuse chez un homme de 21 ans. Grand polymorphisme des cellules lymphoïdes, allant du lymphocyte normal (en haut à gauche) jusqu'aux très grandes cellules hyperbasophiles. Les cellules lymphoïdes [frottis sanguin ; MGG]. [87]**

## **II. Examens spécifiques**

Une fois le diagnostic du syndrome mononucléosique est établi, il faut alors élargir le bilan par d'autres examens spécifiques en fonction de l'orientation clinique initiale

### **1. Mononucléose infectieuse**

On retrouve un syndrome mononucléosique dans 80 % des cas, souvent associé à une neutropénie et à une thrombopénie modérées.

Des complications hématologiques sont possibles : anémie hémolytique, agranulocytose ou syndrome d'activation macrophagique. [88,89]

L'atteinte hépatique est fréquente sous forme de cytololyse ou plus rarement une cholestase.

### **1.1. MNI-test :**

La recherche d'anticorps hétérophiles par le MNI-test (réaction d'agglutination sur lame d'hématies animales par les immunoglobulines [IgM] hétérophiles du sérum du malade) permet d'obtenir un diagnostic positif rapide, mais de sensibilité et de spécificités n'est pas voisine des 100%, surtout chez l'enfant dont l'âge est inférieure à 4 ans qui constituent l'une des populations pour laquelle la mononucléose à EBV est plus fréquente. De plus, des faux positives sont non négligeables et peuvent être causées par d'autres étiologies, infectieuses ou non

### **1.2. La réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn (PBD)**

Réaction d'agglutination des hématies de mouton après absorption d'antigène de Forthman sur le rein de cobaye par le sérum du patient.

Il existe néanmoins des faux positifs et la positivité de ce test est transitoire [90]

### **1.3. Sérologie EBV**

La recherche d'anticorps spécifiques par des techniques sérologiques constitue la méthode recommandée pour le diagnostic des infections primaires à EBV. Les antigènes les plus fréquemment adoptés pour la détection des anticorps sont VCA (viral capsid antigen) et EBNA (Epstein-Barr virus nuclear

antigène). La présence d'anticorps IgG anti-EBNA dans le sérum d'un patient oriente en principe vers une infection guérie remontant à deux à quatre mois.

La présence d'IgM anti-VCA est généralement révélateur d'une infection récente, de moins de quatre à six semaines.

Le tableau 1 décrit les différents profils sérologiques, dont l'interprétation est généralement facile, ainsi que des profils atypiques plus délicats à interpréter. Pour parvenir à pallier à certains cas complexes, les laboratoires utilisent alors des méthodes de confirmation. Malgré tout, des profils atypiques peuvent subsister et il est recommandé dans la plupart des cas d'exclure les autres causes de mononucléose infectieuse, et si nécessaire de répéter la sérologie EBV après un intervalle de deux à trois semaines.

**Tableau V : Profils sérologiques de l'infection à EBV [91]**

	IgM anti-VCA	IgG anti-VCA	IgG anti-EBNA	Interprétation	Recommandations en cas de suspicion de mononucléose
Profils sérologiques typiques	-	-	-	• Pas d'infection à EBV ou • Infection très précoce	• Exclure les autres causes de mononucléose infectieuse
	+	-	-	• Infection aiguë ou • IgM faux-positifs (possible réaction croisée)	• Suivi sérologique dans les 2-3 semaines, éventuellement PCR (sang)
	+	+	-	• Infection aiguë	
	-	+	+	• Infection ancienne	• Exclure les autres causes de mononucléose infectieuse
Profils sérologiques atypiques	-	-	+	• Ancienne infection avec perte des IgG anti-VCA ou • IgG anti-EBNA faussement positif	• Exclure les autres causes de mononucléose infectieuse  • Suivi sérologique dans les 2-3 semaines
	-	+	-	• Infection aiguë avec disparition précoce des IgM ou • Ancienne infection avec perte des IgG anti-EBNA	
	+	+	+	• IgM faussement positives ou • Infection au décours avec IgM persistantes	

### **Problème des réactions croisées :**

Les infections aiguës à EBV peuvent entraîner la formation de grandes quantités d'IgM qui peuvent causer des réactions non spécifiques dans les tests de détection d'anticorps contre d'autres pathogènes. Parfois, on peut observer des taux détectables d'IgM anti-CMV chez des patients ayant une mononucléose à EBV (mais aussi l'inverse, des IgM anti-EBV causés par une infection à CMV). Il est donc recommandé de réaliser parallèlement un dépistage des autres agents de mononucléose infectieuse, surtout en présence d'IgM isolés

#### **1.4. Utilité de la PCR**

La détection du virus par PCR quantitative dans le sang est la méthode de choix pour les surveillances des réactivations chez des patients immunodéprimés ou lors de suspicion de lymphomes. Elle peut également être rentable, bien que plus onéreuse, pour le diagnostic des infections aiguës lorsque les analyses sérologiques ne sont pas concluantes. Une charge virale élevée en présence de symptômes mononucléosiques confirmera que l'infection est bien due à EBV [91]

Son utilisation dans le diagnostic de la primo-infection serait intéressante mais cette technique n'est pas utilisée dans tous les laboratoires [92]

#### **1.5. Infection à CMV**

Le syndrome mononucléosique apparaît le 10e jour, souvent absent chez l'immunodéprimé. Il peut exister une anémie, une neutropénie, une thrombopénie et une hépatite associées. [93]

### 1.5.1. Sérologie CMV

Chez le patient immunocompétent, le diagnostic positif de primo-infection est sérologique par des techniques de type enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa). La détection des IgG permet de rechercher une séroconversion (apparition d'anticorps) ou une multiplication par 4 des IgG sur deux sérums consécutifs ; la présence d'IgM spécifiques est un bon marqueur d'infection récente.

Chez le patient immunodéprimé, la sérologie n'est pas toujours contributive et on préfère la détection directe de la virémie grâce à l'antigénémie pp65 (protéine présente dans les noyaux des cellules infectées) et plus récemment par PCR. [94]

Cette dernière technique est très sensible mais il n'existe pas encore de standardisation entre les laboratoires.

**Tableau VI : Profils sérologique des infections à CMV [94]**

	IgM	IgG	Interprétation
Profils sérologiques	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'infection à CMV ou</li> <li>• Infection très précoce</li> </ul>
	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection aiguë ou</li> <li>• IgM faussement positives (possible réaction croisée)</li> </ul>
	+	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection aiguë ou</li> <li>• Persistance des IgM ou</li> <li>• IgM faussement positives (possible réaction croisée)</li> </ul>
	-	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection ancienne</li> </ul>

### **1.5.2. Test d'avidité des Ig anti-CMV**

En cas de doute sur une réactivation, on peut avoir recours à un test d'avidité des Ig : une avidité faible indique une infection récente, alors qu'une avidité élevée démontre une infection remontant à plusieurs mois.

Des IgG positives en l'absence d'IgM suggèrent une infection passée et un potentiel de réactivation en cas d'immunosuppression. [95]

### **1.5.3. Autres examens**

On peut également rechercher le virus dans le sang, une biopsie ou dans le lavage broncho alvéolaire, par mise en évidence de l'effet cytopathogène caractéristique (ballonnisation, inclusions nucléaires) ou par des anticorps monoclonaux.

La présence de CMV dans un liquide biologique doit toujours être interprétée en fonction de la clinique [96]

## **1.6. Toxoplasmose acquise**

Le syndrome mononucléosique, souvent discret, est présent dans 30 % des cas. Il peut s'accompagner d'une hyperéosinophilie transitoire.

L'approche diagnostique est très identique à celle recommandée pour les infections à CMV, et nécessite les mêmes précautions concernant l'interprétation des résultats.

Le diagnostic positif de la toxoplasmose du patient immunocompétent est un diagnostic sérologique, par la détection des IgM et des IgG.

La technique de référence pour les IgG reste le dye-test qui n'est cependant quasiment plus pratiqué en routine. Les techniques les plus adoptées de routine sont des méthodes immunoenzymatiques (Elisa).

D'autres techniques sont disponibles : immunofluorescence indirecte (IFI), agglutination sensibilisée. Le résultat est exprimé en unités internationales par millilitre (UI/ ml).

Pour les IgM, l'IFI (test de Remington) est de moins en moins utilisée et est révolutionné par des méthodes basées sur le principe de l'immunocapture : immunocapture-agglutination (ISAgA pour immunosorbent agglutination assay) ou méthodes immunoenzymatiques. Du fait de l'absence de standardisation entre les différents réactifs disponibles (pour les IgG et les IgM), le résultat écrit doit préciser le réactif utilisé et les critères d'interprétation et le biologiste doit rédiger une conclusion argumentée.

La toxoplasmose évolutive peut être confirmée par l'étude de deux sérums avec un intervalle de 15 jours mettant en évidence une séroconversion (premier sérum négatif, second sérum positif), ou la présence d'IgM avec une élévation importante du titre des IgG (multiplication par 4) entre le premier et le second sérum titrés en parallèle, par les mêmes méthodes et dans le même laboratoire. La recherche d'IgA peut être utile dans les séroconversions sans IgM.

Les techniques permettant la mise en évidence du parasite (inoculation à l'animal, PCR) sont réservées au diagnostic de la toxoplasmose congénitale et de l'immunodéprimé. [97]

**Tableau VII : Profil sérologique de la toxoplasmose [97]**

	IgM	IgG	Interprétation
Profils sérologiques	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'infection à <i>Toxoplasma</i></li> <li>ou</li> <li>• Infection très précoce</li> </ul>
	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection aiguë</li> <li>ou</li> <li>• IgM faussement positives (possible réaction croisée)</li> </ul>
	+	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection aiguë</li> <li>ou</li> <li>• Persistance des IgM</li> </ul>
	-	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection ancienne</li> </ul>

### 1.7. Infection à HIV

Le syndrome mononucléosique apparaît la deuxième semaine d'évolution. On note une thrombopénie, une neutropénie, une lymphopénie et une cytolyse initiales. [98]

Le diagnostic positif repose sur les tests Elisa « duo ». Le concept de ce test est clairement défini par l'OFSP [99]

Il s'agit d'un test combiné détectant à la fois l'antigène p24 du VIH du type 1 (le plus fréquent) et les anticorps dirigés contre les VIH de types 1 et 2. En principe, le test sera positif si les symptômes sont bien dus au VIH, mais il est

raisonnable de refaire un dépistage après quelques jours si un premier test est négatif. Selon les recommandations actuelles de l'OFSP, une infection par le VIH ne peut être exclue qu'avec un test négatif trois mois après une potentielle exposition. Des réactions faussement positives des tests de dépistage sont possibles et tout résultat réactif doit être confirmé sur un second prélèvement. Cette confirmation permet également d'éliminer des erreurs pré-analytiques comme une erreur d'étiquetage. Une analyse par Western-blot de confirmation est également nécessaire dans le concept, d'une part pour confirmer les résultats des tests sérologiques et d'autre part pour estimer le stade de l'infection. Lors de primo-infection, ce test peut cependant être encore négatif, étant donné qu'il ne détecte que les anticorps, qui mettent plus longtemps que les antigènes à atteindre des niveaux détectables. Dans ce cas, la confirmation devra être établie par la détermination de la charge virale par PCR. Celle-ci permettra également le suivi l'évolution de la charge virale et de vérifier l'efficacité de la thérapie. Le diagnostic d'un nouveau cas d'infection par le VIH sera complété par un séquençage du virus afin d'identifier des mutations causant des résistances pouvant affecter le choix du traitement antiviral.

L'ARN VIH est détectable 10 jours après la contamination, l'Ag p24 2 semaines après et les anticorps anti-VIH (par Elisa) entre 22 et 26 jours après

Une primo-infection à VIH est définie par un Elisa négatif ou faiblement positif avec western blot incomplet ou négatif et Ag p24 et/ou ARN VIH positif.

[98]

**DIAGNOSTIC D'UN SYNDROME MONONUCLEOSIQUE**

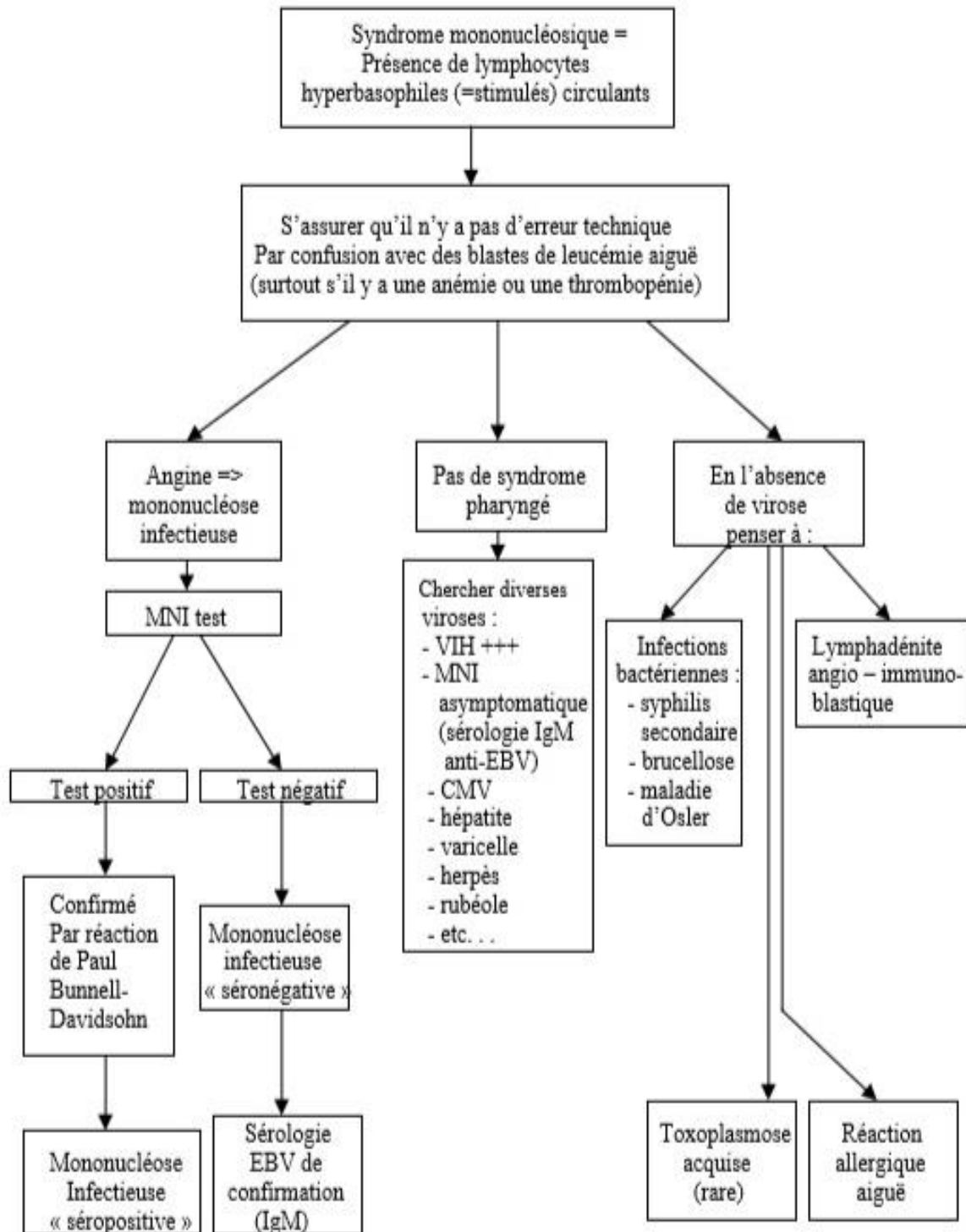
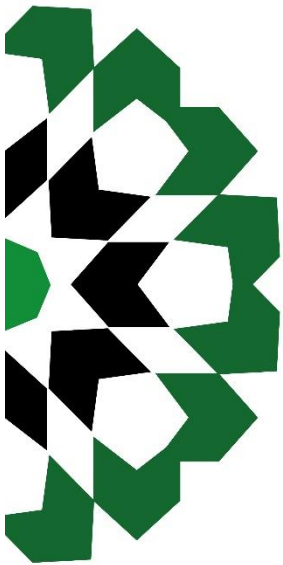


Figure 16 : Arbre décisionnelle du diagnostic du Sd mononucléosique [100]



*DIAGNOSTIC  
DIFFERENTIEL*

La caractéristique des lymphocytes activés est qu'elles sont dotées d'une grande hétérogénéité morphologique, s'étalant du lymphocyte possédant un cytoplasme un peu bleuté jusqu'à la grande cellule très basophile, avec tous les intermédiaires de taille cellulaire et d'anomalies du contour nucléaire.

Ils ne doivent pas être prisent à tort avec les cellules anormales des maladies suivantes :

- Leucémies aiguës lymphoblastique :

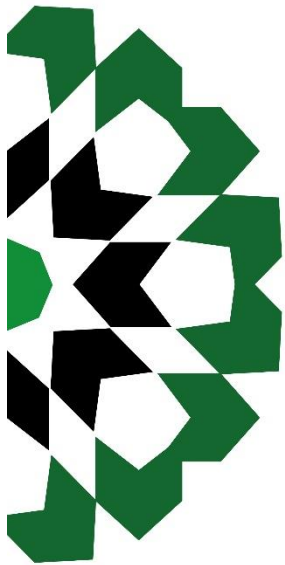
Dans ce cas, les blastes forment une population monomorphe, il existe presque toujours une autre anomalie cytologique associée comme une anémie et/ou une thrombopénie. Le myélogramme permet de trancher (dans les cas extrêmes) : moelle est plus au moins envahie pour les hémopathies et normale dans les syndromes mononucléosiques. **[101]**

- Maladie de Waldenström où la prolifération est lymphoplasmocytaire ;

- Lymphocytose infectieuse de Carl smith chez l'enfant ;

- Leucémie lymphoïde chronique

- Lymphomes du Manteau **[102]**



*ATTITUDE  
THERAPEUTIQUE*

Due à la diversité des causes du syndrome mononucléotique, la prise en charge thérapeutique sera de ce fait adaptée à chaque étiologie

## **I. Mononucléose infectieuse**

Aucun traitement n'est habituellement nécessaire.

Dans la forme habituelle, la guérison de la MNI est règle, et celle-ci est spontanée. Seule, une forme grave ou compliquée avec thrombopénie périphérique ou AHAI pourrait nécessiter une prise en charge spécialisée dans un service d'hématologie

### ➤ **Moyen :**

Malgré une inhibition in vitro de la réplication de l'EBV par les inhibiteurs des ADN polymérases des herpesvirus (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet), il n'existe pas de traitement antiviral efficace de la MNI. Certains auteurs pensent qu'il est inutile d'en chercher puisque les principaux symptômes de la MNI sont liés à la réaction immunitaire. Leur avis s'appuie également sur des études cliniques où l'aciclovir, bien que l'abaissement de la production virale dans l'oropharynx des patients atteints de MNI, n'a pas démontré de bénéfice clinique incontestable sur la symptomatologie de cette maladie. [103,104]

Les corticoïdes (avec ou sans antiviraux associés) restent actuellement recommandés dans certaines complications : obstructions respiratoires, troubles hématologiques auto-immuns, syndrome d'activation macrophagique et parfois manifestations neurologiques. Vu l'inconfort causé par la MNI et les quelques formes graves de cette maladie, il nous semble légitime de défendre une recherche pour des stratégies immunomodulatrices ou antivirales réellement efficaces.

Concernant les antiviraux, d'autres cibles que l'ADN polymérase sont possibles [105].

Le maribavir (appartenant aux benzimidazoles L-ribonucléosides) agit sur la phosphorylation du processing factor associé à l'ADN polymérase de l'EBV.

Les indolocarbazoles agissent sur la réplication virale par un mécanisme qui pourrait impliquer l'inhibition des protéines kinases de l'EBV. Dans cette quête de nouvelles cibles, la génomique structurale nous a permis de résoudre la structure tridimensionnelle de plusieurs protéines virales indispensables à la réplication virale et ainsi de modéliser des cibles antivirales potentielles. [106,107].

Les approches vaccinales sont peu nombreuses et décevantes pour plusieurs raisons : la complexité de l'interaction entre le virus et la réaction immunitaire, la difficulté d'obtenir des modèles animaux probants, ainsi des incertitudes sur l'intérêt économique d'un vaccin contre la MNI. Ces travaux concernent principalement la glycoprotéine d'enveloppe gp350 sous forme de vaccin sous-unités ou sous forme de vaccin recombinant, avec production d'anticorps neutralisants. Dans un essai randomisé contre placebo, le vaccin sous-unités semble protéger les individus séronégatifs contre les manifestations cliniques de la MNI mais pas contre l'infection. [108]

En attendant des traitements préventifs ou curatifs efficaces, la prise en charge de la MNI est actuellement symptomatique : anti-inflammatoires non stéroïdiens, pas d'antibiothérapie (car certains antibiotiques administrés intempestivement lors de la MNI provoquent des éruptions généralisées).

On conseille le repos, sans toutefois interdire une activité physique modérée ; à cause du risque de rupture de rate qui survient en général au cours des 3 semaines après le début de la MNI, les sports de contact sont proscrits pendant le premier mois.

## **II. Infection à CMV**

Dans la forme habituelle, l'infection à CMV est bénigne. Dans une forme grave ou compliquée, ou chez un patient immunodéprimé, le traitement en milieu spécialisé est justifié et fait appel essentiellement aux antiviraux. [109]

### **1. Antiviraux Inhibiteurs de l'ADN polymérase virale**

Quatre molécules antivirales systémiques sont disponibles pour le traitement de l'infection à CMV : le Ganciclovir, le Valganciclovir (pro-drogue du ganciclovir utilisée par voie orale), le Foscarnet et le Cidofovir. Toutes ces molécules inhibent l'activité de l'ADN polymérase virale UL54 et sont donc sans action sur le virus latent.

#### **➤ Ganciclovir(GCV)et Valganciclovir (Val-GCV)**

Le ganciclovir est l'antiviral anti-CMV le plus utilisé. C'est un analogue de la désoxyguanosine. Il est actif dans les cellules infectées sous forme triphosphate. Il peut être administré par voie orale, intraveineuse ou intravitréenne mais sa biodisponibilité par voie orale reste faible ( $\approx 10\%$ ). Ainsi, le valganciclovir, un dérivé L-valyl-ester du GCV a été développé pour pallier à cette faible biodisponibilité. Il s'agit d'un promédicament administré par voie orale qui permet d'atteindre des concentrations plasmatiques de GCV équivalentes à celles obtenues par le GCV par voie intraveineuse. Ces molécules présentent une toxicité hématologique qui se manifeste par l'apparition d'une

neutropénie, plus rarement d'une thrombopénie et en cas d'utilisation prolongée, d'une anémie. Malgré cette toxicité, le GCV reste la molécule de choix, en première ligne, pour le traitement de l'infection et de la maladie à CMV chez les transplantés.

➤ **Foscarnet**

Le foscarnet est un analogue de pyrophosphates qui est actif sans métabolisme préalable. Il agit en bloquant le relargage des pyrophosphates par l'ADN polymérase virale. Il s'administre en perfusion lente (1,5-2 h). Sa toxicité est essentiellement rénale (hyper créatininémie et insuffisance rénale) d'où la nécessité d'une hydratation d'au moins 1L de sérum physiologique et une surveillance étroite de la fonction rénale. Il est utilisé le plus souvent en deuxième intention, mais est cependant préféré au GCV chez les patients neutropéniques.

➤ **Cidofovir**

Le cidofovir est un inhibiteur puissant de l'ADN polymérase virale, actif dans la cellule infectée après deux phosphorylations par les enzymes cellulaires. Il est administré exclusivement par voie intraveineuse par perfusion d'une durée d'une heure. Sa demi-vie est longue ce qui autorise une administration hebdomadaire. Il présente également une toxicité rénale pouvant aboutir à une destruction tubulaire proximale. Pour cela une hydratation saline de 1 ou 2 L de sérum physiologique, l'administration concomitante de probénécide ainsi qu'une surveillance de la fonction rénale (dosage créatininémie et protéinurie avant chaque administration) sont de rigueur. Le cidofovir est réservé aux échecs du Ganciclovir et du Foscarnet.

b-Oligonucléotides antisens (Fomivirsen) Le Fomivirsen est un oligonucléotide antisens, inhibiteurs des ARN messagers très précoces codant une protéine qui régule l'activité d'un grand nombre de promoteurs de gènes viraux et cellulaires. Il est administré exclusivement sous forme d'implants intravitréens du fait de sa faible biodisponibilité, dans le cadre du traitement des rétinites récemment diagnostiquées ou persistantes chez les sujets infectés par le VIH au stade SIDA maladie. [110,111]

## **2. Nouvelles molécules antivirales**

Les traitements antiviraux cités sus-dessus ([val] ganciclovir, foscarnet, cidofovir) sont en nombre très limité et exposent à un risque de toxicité non négligeable, voire de sélection de virus CMV résistants en cas de réplication virale prolongée sous traitement. Des progrès récents ont été faits dans le développement de nouvelles molécules antivirales (en particulier le Letermovir et le Brincidofovir), qui entrent actuellement dans leur dernière phase de développement clinique et qui pourraient être particulièrement intéressantes du fait de leur profil de tolérance et de leur activité préservée vis-à-vis de certains CMV résistant aux molécules actuelles [112]. D'autres nouvelles molécules comme le Maribavir, Benzimidazole L-riboside sont également en phase d'essai clinique et semblent donner des résultats encourageants malgré une efficacité très variable. Des médicaments tels l'Artisumate, le Leflumide, le Sicrolimus ainsi que l'Everolimus pourraient avoir une activité anti-CMV en plus de leurs indications habituelles selon certaines études [111,113]. Ces molécules restent cependant limitées à leurs indications habituelles et ne sont pas utilisées dans le cadre du traitement de l'infection à CMV

### **III. Toxoplasmose acquise**

Classiquement, lorsque la toxoplasmose atteint des personnes immunocompétentes, aucun traitement n'est utilisé sauf si les symptômes sont intenses ou persistants : les traitements existants ne visent en effet qu'à supprimer la prolifération du parasite, pendant la phase aiguë, jusqu'à ce que l'immunité soit installée. Il n'existe actuellement aucun traitement contre la toxoplasmose chronique puisqu'aucun médicament n'est capable d'éliminer les kystes tissulaires. [114].

Par ailleurs, certaines molécules ont une activité parasitostatique et d'autres parasiticide.

#### ➤ **Molécules thérapeutiques :**

Les médicaments reconnus actifs contre la toxoplasmose sont limités. Ces molécules appartiennent à deux familles : les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique qui regroupe les inhibiteurs de la déshydrofolate réductase et les sulfamides [115]. Ces médicaments sont actifs sur les tachyzoïtes mais sans effet sur les kystes.

#### **1. Les macrolides, vrais et apparentés**

Ces antibiotiques sont actifs sur *T. gondii* mais leur effet est uniquement parasitostatique, et ne s'observe qu'à des concentrations élevées, aussi bien chez l'adulte que chez le fœtus, ces concentrations ne sont atteintes que dans certains tissus, comme le foie et le poumon mais pas dans le cerveau ou l'œil, ce qui limite considérablement leur intérêt dans le traitement des formes graves de toxoplasmose. Par ailleurs, les macrolides se concentrent bien dans le placenta ce qui permet de réduire la transmission transplacentaire du parasite. [116].

La spiramycine (Rovamycine\*) est une molécule à 16 atomes de carbone, relève un mode d'action inhibiteur et non lytique, commun aux autres macrolides [117]. C'est le principal macrolide utilisé dans le traitement de la toxoplasmose acquise et en cours de grossesse. Elle n'est ni embryotoxique, ni tératogène, ni mutagène. Elle se concentre dans le tissu placentaire ou elle atteint un taux cinq fois supérieur à la concentration sanguine [118]. Sa demi-vie est de 8h, elle passe dans le lait maternel, elle a une élimination biliaire. La tolérance à la spiramycine est excellente, les rares effets indésirables sont digestifs et cutanés et peuvent exceptionnellement conduire à l'arrêt du traitement. Les autres macrolides comme la roxithromycine, l'azithromycine ou la clarithromycine ont des caractéristiques pharmacocinétiques plus favorables : des meilleures concentrations tissulaires, des CMI très basses, une demi-vie longue, une certaine diffusion méningée et des concentrations sériques intra-tissulaires et macrophagiques nettement plus élevées que la spiramycine.

Les kétolides, nouvelle famille de médicaments apparentés aux macrolides, sont efficaces dans la toxoplasmose expérimentale animale mais n'ont pas encore été utilisés chez l'homme. La clindamycine, famille des lincosamides, a des caractéristiques pharmacologiques voisines de celles des macrolides ; elle est habituellement utilisée en association avec la pyriméthamine dans le traitement des toxoplasmoses cérébrales (traitement de deuxième intention) ou oculaires. Les macrolides et médicaments apparentés sont généralement bien tolérés ; des intolérances digestives, parfois graves, sont rencontrées avec la clindamycine.

## 2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

### 2.1. Les Anti-foliques

Ils agissent en inhibant la synthèse d'acide folique par compétition de la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Leur demi-vie est soit brève, semi longue ou tardive selon la molécule. Leur diffusion est excellente, tissulaire, placentaire et méningée.

#### ➤ Les sulfamides :

Les sulfamides d'action rapide, représentés par la sulfadiazine ou Adiazine\*, sont les plus rapidement actifs et les plus utilisés malgré la nécessité de plusieurs prises quotidiennes avec une demi-vie brève de 10 à 12 heures.

Les sulfamides semi-retard permettent l'espacement des prises, Le sulfaméthoxazole est associé au triméthoprime pour former le cotrimoxazole (Bactrim\*) dont l'activité est réelle mais discutée.

Les sulfamides retard procurent un confort de prescription hebdomadaire ou bimensuelle intéressant pour les prophylaxies. La sulfadoxine est synergique avec la pyriméthamine et souligne l'intérêt du Fansidar\* qui demeure l'association commercialisée la plus connue.

Les sulfamides exposent à des effets secondaires hématologiques (pancytopénie) et cutanés parfois graves (syndrome de Lyell). Ils imposent une surveillance clinique et hématologique régulière. L'intolérance aux sulfamides est plus fréquemment rencontrée au cours du SIDA et constituait un facteur pronostic de diminution de la survie.

### ➤ Les sulfones

Ils ont une activité in vitro sur *Toxoplasma gondii* et un effet synergique avec la pyriméthamine. La dapsonne (DISULONE\*) est la seule molécule commercialisée, son emploi est limité par ses effets indésirables hématologiques et neurologiques . [119].

## **2.2. Les antifoliniques**

Ils agissent par inhibition de la déhydrofolate réductase (DHFR). La pyriméthamine (Malocide\*) a un effet parasiticide sur les tachyzoïtes de *T. gondii* à très faible concentration. Elle est caractérisée aussi par une diffusion tissulaire, placentaire et méningée, une bonne concentration cellulaire et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides. Sa demi-vie longue (4 jours) permet son association aux sulfamides retard et donne, par ailleurs, un confort de prescription intéressant pour les prophylaxies.

La toxicité de la pyriméthamine est en rapport avec son action sur le métabolisme des lignées cellulaires hématopoïétiques de la moelle osseuse. On peut observer après 7 à 10 jours de traitement, l'apparition d'une thrombopénie, d'une anémie macrocytaire et d'une leuconéutropénie voire d'une agranulocytose, elle peut être aussi responsables des effets secondaires neurologiques (convulsions, hyperexcitabilité) [120]. La prévention de ces désordres hématologiques repose sur l'administration d'acide folinique et une surveillance régulière.

Le triméthoprime, composant du cotrimoxazole, est actif sur *T. gondii*, mais à des concentrations 100 fois plus supérieure que la pyriméthamine. L'absorption digestive du triméthoprime est bonne, sa demi-vie est de 9h, son

élimination est urinaire (60% en 24h). Les effets indésirables sont des troubles digestifs, des réactions cutanées allergiques. Il ne peut pas être utilisé chez la femme enceinte du fait de son effet tératogène prouvé chez l'animal.

### **2.3. Les associations**

Parmi les associations les plus actives figurent :

- pyriméthamine (Malocide\*) +sulfadiazine (Adiazine\*) : la plus utilisée en raison de sa bonne tolérance.

- pyriméthamine + sulfadoxine (Fansidar\*) : intérêt dans les traitements au long cours.

- triméthoprime + sulfaméthoxazole (Bactrim\*) : activité réelle mais discutée.

Ces associations permettent de diminuer les doses de chaque molécule et d'en réduire ainsi la toxicité. Elles sont utilisées en priorité pour le traitement et la prophylaxie secondaire des formes graves de toxoplasmose.

### **3. Autres molécules**

L'atovaquone est une hydroxy naphthoquinone qui a la particularité d'être active sur les tachyzoïtes et les kystes. Malgré cette caractéristique prometteuse, l'utilisation de ce médicament reste limitée du fait de sa mauvaise biodisponibilité. De nombreuses recherches s'orientent vers cette molécule seule ou en association à l'azithromycine [121]. Les cyclines antibiotiques à diffusion tissulaire et intracellulaire, ont une activité certaine sur *Toxoplasma gondii* . Leur indication reste limitée au cas d'intolérances multiples, aux anti-toxoplasmiques majeurs. La découverte de l'apicoplaste chez le toxoplasme et

ses voies métaboliques à susciter de nouvelles approches pharmacologiques mais aucune molécule n'est encore disponible. [122].

**Tableau VIII : Médicaments anti-toxoplasmique [121].**

médicaments	Présentation	dose	Contre-indication Effets secondaire
spiramycine	1 cp = 1,5MIU ou 3 MIU	3MIU X 3/j	Bonne tolérance Rarement : effets gastro-intestinaux, rash cutané
Pyriméthamine (Malocide®)	1cp= 50mg	1cp/jour en prise Unique	Pancytopenie
Sulfadiazine (Adiazine®)	1cp=500mg	2-4g/j en deux Prises	CI : si déficit en G6PD Pancytopenie, allergie cutanée
sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)	1cp=25mg pyriméthamine + 500 mg sulfadoxine	1/2 cp pour 10Kg de poids tous les 8 à 10j	Pancytopenie, syndrome de Lyell

➤ **Principaux schémas thérapeutiques :**

**3.1. Chez l'immunocompétent**

Seules les formes symptomatiques peuvent justifier d'un traitement. Dans les formes bénignes, il est proposé l'administration de spiramycine voire de cotrimoxazole, mais sans que l'efficacité de ces traitements n'a été réellement prouvée sur l'intensité ou la durée des symptômes cliniques. Dans les formes sévères, et notamment en cas d'atteinte oculaire ou viscérale, le traitement par l'association pyriméthamine + sulfadiazine est justifié et efficace.

## **3.2. Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé**

### **Traitement curatif et d'entretien**

Quelle que soit la forme clinique (toxoplasmose cérébrale, extra cérébrale, oculaire), le traitement curatif des formes graves chez l'immunodéprimé doit reposer, en première intention, sur l'association pyriméthamine (100mg/j/2-3j puis 50mg/j) + sulfadiazine (4g/j) ou pyriméthamine + clindamycine (2,4g/j) avec le complément systématique de l'acide folinique (25-50 mg/j) pour prévenir la myélotoxicité de la pyriméthamine.

Un traitement par dose de charge pendant 48 heures est suivi par un traitement à pleine dose pendant 4 à 6 semaines. Lorsqu'il est toléré, ce traitement est rapidement efficace et justifie de ce fait la mise en œuvre d'un traitement d'épreuve devant un tableau atypique. Chez les patients dont le déficit immunitaire persiste, le traitement d'attaque doit être renforcé par un traitement d'entretien. En effet, le traitement curatif n'élimine pas les formes kystiques et le risque de réactivation d'un kyste latent persiste tant que dure l'immunodépression est présente. En général, les médicaments utilisés sont ceux du traitement curatif mais à demi-dose. En cas d'intolérance à la pyriméthamine et/ou aux sulfamides, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses : cotrimoxazole par voie intraveineuse et à forte dose, pyriméthamine + macrolide, ou atovaquone. Ces médicaments ou associations sont moins efficaces ou moins bien tolérées que les traitements de référence, aussi bien en traitement d'attaque que d'entretien. [123].

**Tableau IX : Thérapeutique de la toxoplasmose de l'immunodéprimé [123].**

	Molécules	Posologie
<b>Neurotoxoplasmose</b>	Pyriméthamine + sulfadiazine Pyriméthamine + clindamycine  Pyriméthamine + atovaquone	0,75-1 mg/ kg/ j + 100 mg/ kg/j + 30 mg/ kg/ j +750 mg/8 h  ou 5ml/8 heures
<b>Toxoplasmoses extra neurologiques</b>	<b>Forme pulmonaire isolée</b> Monothérapie possible : - pyriméthamine -sulfadiazine -clindamycine -atovaquone  <b>Formes oculaires</b> -pyriméthamine +sulfadiazine -clindamycine -atovaquone	0,75-1 mg/ kg / j 100 mg/ kg / j 30 mg/ kg / j 750 mg/ 8 ou 12 heures ou 5ml/8 ou 12 heures  0,75 mg/kg/j + 100 mg/kg/j 30 mg/kg/j + traitement local 750 mg/ 8heures ou 5 ml /8heures
<b>Durée du traitement :</b>		
-curatif	3-6 semaines	
-entretien	à vie sauf restauration immune	un tiers-un demi des doses curatives

## **IV. Infection à HIV**

Les traitements antirétroviraux ont subi un changement radical dans la prise en charge du VIH. En effet, à partir de 1996, les trithérapies ont permis de réduire considérablement, plus de 80 %, la mortalité et la morbidité liées à cette infection, et ils ont changé le concept d'une maladie toujours létale avant 1996, à une maladie chronique persistante, en l'absence d'éradication du virus [124].

Le traitement de l'infection par le VIH repose essentiellement sur les médicaments antirétroviraux qui inhibent la réplication virale à différentes étapes du cycle du VIH. Ces médicaments sont virostatiques et ne permettent pas l'éradication du virus. Les familles thérapeutiques des molécules actuellement disponibles sont classées en fonction de leur site d'action [125].

- 1) Les inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase (INTI)  
« analogues de nucléosides »
- 2) Les inhibiteurs non nucléosidiques de la rétrotranscriptase (INNTI)
- 3) Les inhibiteurs de la protéase (IP)
- 4) Les inhibiteurs de l'intégrase (IN)
- 5) Les inhibiteurs de fusion (IF)
- 6) Les inhibiteurs d'entrée : « agonistes des corécepteurs »

### **1. But**

L'objectif principal du traitement ARV est d'empêcher la progression de la maladie vers le stade SIDA et le décès, en maintenant, ou en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> et en rendant la CV plasmatique indétectable c'est-à-dire inférieur à 50 copies/ml. En effet, dans la cohorte COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological

Research Europe), la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale. La CV est un marqueur qui permet d'évaluer à la fois le niveau de réplication du virus infectant et l'efficacité du traitement mis en route.

A cette efficacité immunologique, s'ajoutent d'autres objectifs tels que :

- empêcher le développement des maladies opportunistes ;
- diminuer la toxicité des traitements à court, moyen et longs termes ;
- préserver la qualité de vie des patients ;
- éviter la survenue des phénomènes de résistances du VIH aux ARV ;
- diminuer la transmission du VIH [126].

L'initiation du traitement ARV doit permettre de rendre la CV indétectable en six mois.

Le délai pour l'obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long si le niveau de la CV à l'instauration du traitement est élevé.

Au cours des premiers mois de traitement, il est recommandé de mesurer la CV pour suivre l'efficacité thérapeutique :

- le premier mois, la CV doit diminuer d'au moins 2 logs copies/ml,
- le troisième mois, la CV doit être inférieur à 400 copies/ml,
- le sixième mois, la CV doit être inférieur à 50 copies/ml,

La non atteinte de ces objectifs intermédiaires impose la recherche systématique d'une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses ou sous-dosage des ARV, et de corriger sans délai la cause identifiée. Chez certains

patients, l'objectif n'est pas atteint à cette échéance et la CV, ne dévient indétectable qu'après plus de six mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est supérieure à 100 000 copies/ml ou lorsque les CD4 sont inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> [127].

## **2. Schéma thérapeutique**

Pour débiter un TAR (traitement antirétroviral), la question qui se pose c'est le schéma d'antirétroviraux par lequel il faut commencer. Pour ce fait l'OMS dans ses lignes directives de 2013 recommande :

### **2.1. Schéma de TAR de première intention**

Pour le TAR de première intention, il est recommandé de mettre en place des schémas thérapeutiques simplifiés, peu toxiques et faciles à utiliser en association d'ARV en doses fixes. Les schémas sont faits de manière qu'ils permettent une prise quotidienne. Comprenant d'une part, une base d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse composée d'ARV qui n'est pas des analogues de la thymidine (TDF +FTC ou TDF + 3TC) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (EFV) soient l'option privilégiée chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 3 ans. Chez des enfants de moins de 3 ans l'approche privilégiée est un schéma thérapeutique basé sur un inhibiteur de la protéase [128,129].

**Tableau X : schémas de TAR de première intention chez l'adulte, l'adolescent, la femme enceinte, la femme allaitant au sein et l'enfant [129].**

Thème et Population	Recommandations
Schémas de TAR de première intention chez l'adulte et l'adolescent	<p>Un TAR de première intention doit être composé de deux INTI plus un INNTI.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'option privilégiée recommandée pour mettre en route un TAR est TDF + 3TC (ou FTC) + EFV en association d'ARV en doses fixes.</li> <li>• Si l'association TDF + 3TC (ou FTC) + EFV est contre-indiquée ou n'est pas disponible, il est recommandé d'utiliser l'une des options suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• AZT + 3TC + EFV</li> <li>• AZT + 3TC + NVP</li> <li>• TDF + 3TC (ou FTC) + NVP</li> </ul> </li> </ul>
TAR de première intention chez la femme enceinte et chez la femme allaitant au sein	<p>Chez la femme enceinte et chez la femme allaitant au sein, y compris chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de grossesse et la femme en âge de procréer, il est recommandé d'utiliser comme TAR de première intention en association d'ARV en doses fixes en prise unique quotidienne de TDF + 3TC (ou FTC) + EFV. Cette recommandation s'applique aussi bien pour le traitement à vie que pour le TAR mis en route pour la PTME puis arrêté.</p>

Tableaux X : suite [129].

Thème et Population	Recommandations
TAR de première intention chez leurs nourrissons	<p>Un nourrisson né d'une mère qui reçoit un TAR et allaité au sein doit recevoir une prophylaxie pour nourrisson par administration de NVP une fois par jour pendant six semaines. Si le nourrisson reçoit une alimentation de remplacement, il doit recevoir une prophylaxie pour nourrisson par administration de NVP une fois par jour (ou d'AZT deux fois par jour) pendant quatre à six semaines. Cette prophylaxie doit commencer à la naissance ou si connaissance après l'accouchement de l'exposition au VIH.</p>
TAR de première intention chez l'enfant âgé de 3 ans et plus	<p>Chez l'enfant infecté par le VIH âgé de trois ans et plus, l'EFV est l'INNTI privilégié pour le TAR de première intention et la NVP est l'option de remplacement.</p> <p>Chez l'enfant infecté par le VIH âgé de trois ans et plus et de moins de 10 ans la base d'INTI du schéma de TAR doit être constituée de (par ordre de préférence) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABC + 3TC</li> <li>• AZT ou TDF + 3TC (ou FTC)</li> </ul> <p>Chez l'adolescent infecté par le VIH (âgé de 10 à 19 ans) pesant 35 kg ou plus, la base d'INTI du schéma de TAR doit être harmonisée avec celle utilisée chez l'adulte et constituée de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TDF + 3TC (ou FTC)</li> <li>• AZT + 3TC</li> <li>• ABC + 3TC</li> </ul>

Tableaux X : suite [129].

Thème et Population	Recommandations
<p>TAR de première intention chez l'enfant âgé de moins de 3 ans</p>	<p>Un schéma thérapeutique basé sur de la LPV/r doit être utilisé comme TAR de première intention chez tout enfant infecté par le VIH âgé de moins de trois ans (36 mois), qu'il ait ou non été exposé à un INNTI. S'il n'est pas faisable d'utiliser du LPV/r, le traitement doit être mis en route en utilisant un schéma thérapeutique basé sur de la NVP</p> <p>Lorsque le suivi de la charge virale est disponible, il peut être envisagé, une fois obtenue une suppression de la charge virale prolongée, de substituer le LPV/r par un INNTI</p> <p>Chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de trois ans infectés par le VIH qui développent une tuberculose alors qu'ils reçoivent un schéma de TAR contenant de la NVP ou du LPV/r, il est recommandé d'utiliser comme option l'association ABC + 3TC + AZT. Une fois le traitement antituberculeux terminé, il faut arrêter ce schéma thérapeutique et reprendre le schéma thérapeutique initial.</p> <p>Chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de trois ans infectés par le VIH, la base d'INTI à utiliser pour le TAR doit être composée de ABC ou AZT + 3TC</p>

## 2.2. Suivi de la réponse au TAR et diagnostic de l'échec thérapeutique

Chez l'adulte, l'adolescent ou chez l'enfant la mesure de la charge virale est la méthode de suivi privilégié pour faire le diagnostic de l'échec du TAR. Par contre si la mesure de charge virale n'est pas disponible en routine, le diagnostic doit être fait par un suivi du nombre de CD4 et par un suivi clinique [129].

## 2.3. TAR de Deuxième intention

Tableau XI : Schémas de TAR de deuxième intention privilégiés chez l'adulte, l'adolescent, la femme enceinte et l'enfant [129].

Thème et Population	Recommandations
Schéma thérapeutique d'ARV pour lequel changer chez l'adulte et l'adolescent (y compris chez la femme enceinte et la femme allaitant au sein)	<p>-Le TAR de deuxième intention pour l'adulte doit être composé de deux INTI plus IP potentialisé par le ritonavir.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est recommandé d'utiliser les options d'INTI de deuxième intention dans l'ordre suivant :</li> <li>• Après échec d'un schéma thérapeutique de première intention basé sur l'association TDF + 3TC (ou FTC), utiliser AZT + 3TC comme base d'INTI pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention.</li> <li>• Après échec d'un schéma thérapeutique de première intention basé sur l'association AZT ou d4T + 3TC, utiliser TDF + 3TC (ou FTC) comme base d'INTI pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention.</li> <li>• Il est recommandé d'utiliser comme approche privilégiée une base d'INTI sous la forme d'une association d'ARV en doses fixes.</li> </ul> <p>-Les associations d'ARV en doses fixes thermostables ATV/r et LPV/r sont les options privilégiées d'IP potentialisés pour le TAR de deuxième intention.</p>

**Tableau XI : suivie [129].**

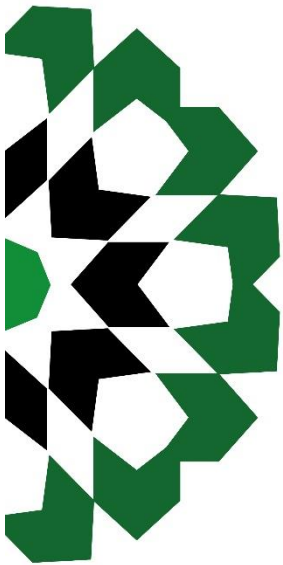
Thème et population	Recommandations
Schéma thérapeutique d'ARV pour lequel changer chez l'enfant	<p>-Après échec d'un schéma thérapeutique de première intention basé sur un INNTI, il est recommandé d'utiliser comme TAR de deuxième intention un IP potentialisé plus deux INTI ; le LPV/r est l'IP potentialisé privilégié.</p> <p>-Après échec d'un schéma thérapeutique de première intention basé sur du LPV/r, un enfant âgé de moins de trois ans doit continuer à recevoir son schéma thérapeutique de première intention et il faut mettre en place des mesures pour améliorer.</p> <p>-Après échec d'un schéma thérapeutique de première intention basé sur du LPV/r, le traitement d'un enfant âgé de trois ans ou plus doit être changé pour un schéma thérapeutique de deuxième intention contenant un INNTI plus deux INTI ; l'EFV est l'INNTI privilégié.</p> <p>-Après échec d'un schéma thérapeutique de première intention contenant ABC ou TDF + 3TC (ou FTC), l'option privilégiée comme base d'INTI pour le TAR de deuxième intention est AZT + 3TC.</p> <p>-Après échec d'un schéma thérapeutique de première intention contenant AZT ou d4T + 3TC (ou FTC), l'option privilégiée comme base d'INTI pour le TAR de deuxième intention est ABC ou TDF + 3TC (ou FTC).</p>

### 3. Traitement holistique

Le traitement antirétroviral constitue l'un des piliers de la prise en charge globale.

Cette dernière inclut également :

- Le diagnostic et le traitement des infections opportunistes ;
- Le diagnostic et le traitement des pathologies invasives sévères ;
- Le diagnostic et le traitement des effets secondaire immédiats, au moyen et au long cours ;
- Le diagnostic et le traitement des pathologies non transmissibles associées au VIH ;
- L'éducation et l'apport nutritionnel ;
- Les vaccinations ;
- Le soutien psychologique ;
- Les soins palliatifs ;
- L'appui social. [130].



*EVOLUTION ET  
COMPLICATION*

L'évolution du SMN est le plus souvent bénigne chez le sujet immunocompétent, les complications sont rares et se voit surtout chez le sujet immunodéprimé

## **I. Mononucléose infectieuse**

L'évolution est bénigne, avec résolution en 2-6 semaines, conduisant à un portage sain ; parfois asthénie durable, avec fébricule, faiblesse musculaire, arthralgies, irritabilité, adénopathies cervicales et/ou axillaires persistantes [131].

Les complications aiguës potentiellement graves sont rares [132].

Le taux de létalité avait été estimé en 1970 à moins de 1 pour 3 000 [133].

À côté de la classique rupture de rate et des obstructions respiratoires, les complications mortelles les plus fréquentes sont les troubles neurologiques centraux, et surtout le syndrome d'activation macrophagique qui relève d'un traitement spécifique.

**Tableau XII : Complications aiguës potentiellement graves des mononucléoses infectieuses (MNI) [132].**

Complications	Fréquence
Rupture de rate	< 0,5 % Plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant
Troubles respiratoires par obstruction des voies aériennes supérieures	< 5 % Plus fréquents chez le sujet jeune Une des causes les plus fréquentes d'hospitalisation
<i>Troubles neurologiques</i> Encéphalite ou méningoencéphalite Cérébellite Troubles psychiatriques (hallucinations, syndrome d' « Alice au pays des merveilles ») Atteinte nerf crânien (névrite optique, paralysie faciale, surdité) Myélite transverse Mono- ou polynévrite	< 5 %
<i>Troubles hématologiques</i> Anémie hémolytique Anémie aplasique Thrombopénie sévère (< 20 000/mm <sup>3</sup> ) <sup>(a)</sup> Neutropénie sévère (<1 000/mm <sup>3</sup> ) ou agranulocytose <sup>(a)</sup> Pancytopénie Syndrome d'activation macrophagique	< 5 %
<i>Divers</i> Ictère Hépatite fulminante <sup>(b)</sup> Pneumopathie ou pleurésie Atteintes cardiaques (myocardite,	Rare
<i>Divers</i> Ictère Hépatite fulminante <sup>(b)</sup> Pneumopathie ou pleurésie Atteintes cardiaques (myocardite, péricardite) Rhabdomyolyse Insuffisance rénale aiguë	Rare

<sup>(a)</sup> Une thrombopénie et/ou une neutropénie modérée et transitoire sont présentes dans 50 % des cas ; <sup>(b)</sup> une cytolysse hépatique modérée est présente dans 50 % à 80 % des cas de MNI.

Une autre entité a été décrite, qu'est la mononucléose chronique active ; il s'agit d'une forme évolutive grave de la MNI aiguë [134]. Elle est à différencier complètement du syndrome de fatigue chronique. Les symptômes invalidants de la MNI persistent de manière bruyante pendant plusieurs mois. La charge virale sanguine est élevée et l'EBV est présent, non seulement dans les lymphocytes B, mais aussi dans les lymphocytes T et les cellules NK. L'évolution se fait souvent vers un lymphome, et surtout chez le sujet immunodéprimé, exigeant ainsi une prise en charge spécifique nécessitant généralement la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [135].

## **II. Infection à CMV**

Evolution spontanément favorable en 15 jours à trois semaines [136].

En effet, même si la plupart des infections à CMV sont d'évolution favorable, une minorité de patients (2-5%) peuvent développer des complications, parfois graves. Des cas de décès ont été également décrits [137].

La fréquence de ces complications est cependant difficile à évaluer. La littérature à ce sujet est peu abondante, et souvent ancienne [138].

Il peut s'agir : d'une leucémie aiguë, un lupus, péricardite, myocardite, une hépatite virale, une hémorragie digestive basse, un syndrome de Guillain-Barré, une œsophagite. Alors que la pneumonie est souvent mise en évidence chez les patients immunodéprimés, elle semble beaucoup plus rare en l'absence d'immunosuppression. La littérature a également décrit la survenue d'uvéites antérieures, parfois récidivantes [139 ; 140]. Le système neurologique n'est pas épargné. L'encéphalite est la forme la plus fréquente [138]. Les autres manifestations neurologiques incluent le syndrome de Horner, la neuropathie périphérique, la myélite transverse et la paralysie faciale [137].

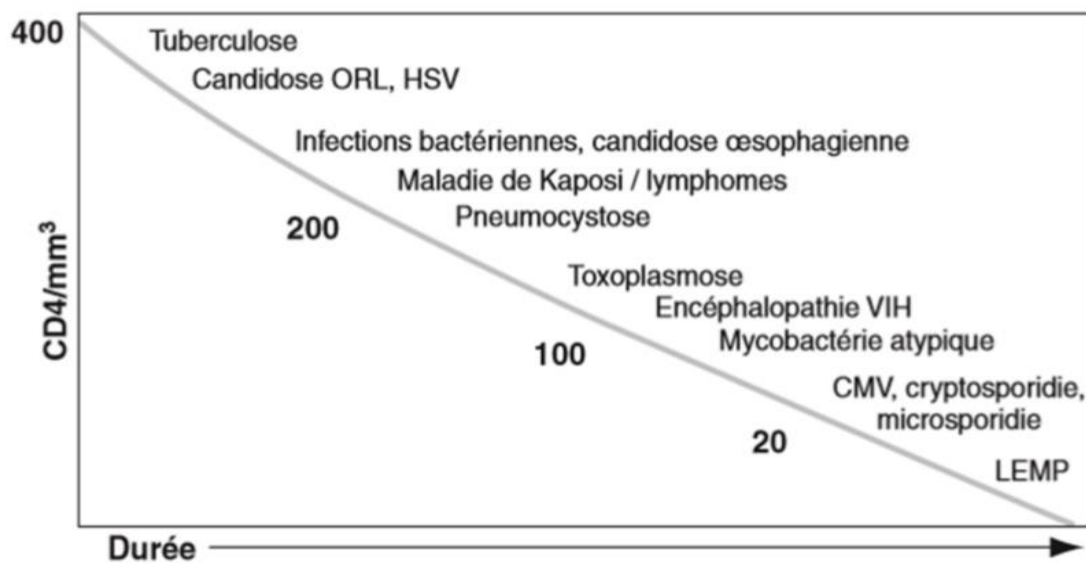
### III. Toxoplasmose acquise

Dans la forme habituelle du sujet immunocompétent, l'évolution de la toxoplasmose est bénigne [52].

Par contre chez l'immunodéprimé, elle considérée comme potentiellement grave, voir même mortelle en dehors d'un traitement adapté, sauf les formes oculaires isolées, qui peuvent conduire à la cécité [141].

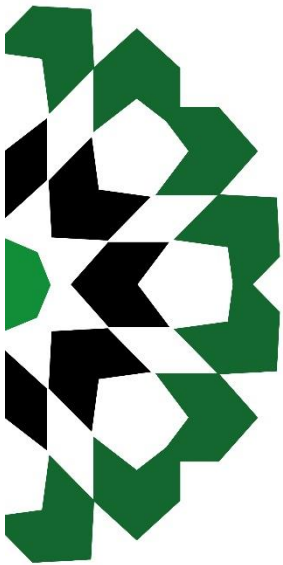
### IV. Infection à VIH

Les objectifs du traitement sont de s'assurer du maintien d'une CV indétectable afin de réduire au minimum la survenue des infections opportunistes ainsi que de diminué la morbidité. [142].



*Abréviations : ORL, oto-rhino-laryngologique ; HSV, herpès simplex virus ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ; CMV, cytomégalovirus ; LEMP, leucoencéphalopathie multifocale progressive.*

**Figure 17 : Principales complications cliniques majeures de l'infection à VIH selon le degré d'immunosuppression biologique et la durée de l'infection [142].**



## *CONCLUSION*

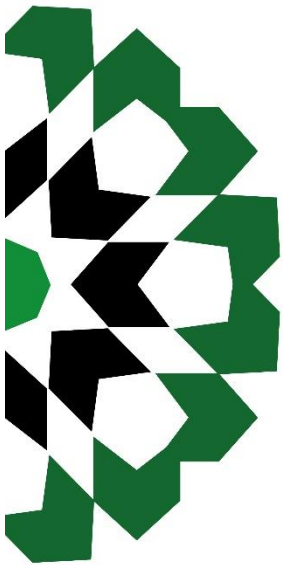
Le syndrome mononucléosique se définit par l'augmentation des éléments mononucléés dans le sang (monocytes et lymphocytes), avec un taux supérieur à 50 % de la lignée blanche sanguine et par la présence d'au moins 10% de grands lymphocytes hyperbasophiles.

Son diagnostic est de ce fait biologique et fait appel en premier lieu à l'hémogramme et au frottis sanguin, ainsi que d'autres examens complémentaires qui seront demandés parallèlement en fonction des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique dans le but d'établir un diagnostic étiologique.

4 principales étiologies du syndrome mononucléosique par ordre décroissant : la mononucléose infectieuse, l'infection à CMV, la toxoplasmose et enfin l'infection à HIV.

Le syndrome mononucléosique peut évoquer à tort le diagnostic d'une leucémie aigue lymphoblastique mais cette dernière a un aspect monomorphe au frotti sanguin alors que le SMN est caractérisé par sa population polymorphe.

L'évolution du SMN est le plus souvent bénigne chez le sujet immunocompétent, les complications sont rares et se voit surtout chez le sujet immunodéprimé justifiant ainsi un traitement spécifique.



## *RÉSUMÉS*

## RESUME

**Titre :** Syndrome mononucléosique : Les aspects hématologiques

**Auteur :** HSAIN Amal

**Mots clés :** syndrome mononucléosique, frottis sanguin, cellules lymphoïdes hyper basophiles, mononucléose infectieuse.

Le syndrome mononucléosique est une entité cytologique dont le diagnostic repose aussi bien sur l'hémogramme que sur le frottis sanguin qui montrent successivement une hyper lymphocytose absolue avec plus de 50 % des cellules mononuclées (lymphocytes et monocyte) ainsi que la présence dans le sang de cellules lymphoïdes hyper basophiles polymorphes correspondant à des lymphocytes T cytotoxiques fortement activés.

Les principales étiologies du SMN sont la mononucléose infectieuse, l'infection à CMV, la toxoplasmose et primo-infection VIH, mais d'autres infections, allergie médicamenteuse et pathologies immunitaires peuvent aussi être responsables du syndrome mononucléosique.

La démarche diagnostique doit s'aider aussi bien des données de l'interrogatoire que de l'examen clinique afin d'orienter les examens complémentaires nécessaires pour la confirmation étiologiques et notamment les sérologies.

Le principal diagnostic différentiel est la leucémie aigue lymphoblastique, en raison de l'aspect blastique des lymphocytes mais dans ce cas les cellules ont un aspect monomorphe. Ce diagnostic est d'autant plus discuté qu'il existe des cytopénies associées (anémie, thrombopénie).

L'évolution du SMN est le plus souvent bénigne ne nécessitant (en dehors de l'infection à VIH) qu'un traitement symptomatique, seule une forme grave ou compliquée ou sur un terrain particulier (immunodéprimé, grossesse) justifie une prise en charge spécialisée en fonction de son étiologie.

## Abstract

**Title:** Mononucleosis syndrome: hematological aspects

**Author:** HSAIN Amal

**Key words:** Mononucleosis syndrome, blood smear, hyper-basophilic lymphoid cells, infectious mononucleosis.

Mononucleosis syndrome is a cytological entity whose diagnosis is based both on the hemogram and on the blood smear which successively show absolute hyper lymphocytosis with more than 50% of the mononuclear cells (lymphocytes and monocyte) as well as the presence in the blood of polymorphic hyper-basophilic lymphoid cells corresponding to highly activated cytotoxic T lymphocytes.

The main causes of NMS are infectious mononucleosis, CMV infection, toxoplasmosis and primary HIV infection, but other infections, drug allergy and immune pathologies can also be responsible for this syndrome.

The diagnostic process must be supported by both the interview data and the clinical examination in order to guide the additional examinations necessary for the etiological confirmation and in particular the serology.

The main differential diagnosis is the lymphoblastic leukemia, due to the blast appearance of the lymphocytes, but in this case the cells have a more monomorphic appearance. This diagnosis is more suspected as there are other cytopenia associated (anemia, thrombocytopenia).

The evolution of NMS is most often benign requiring (apart from HIV infection) only symptomatic treatment, only a serious or complicated form or on a particular ground (immunocompromised, pregnancy) justifies specialized care depending on its cause.

## ملخص

**العنوان:** متلازمة كثرة الوحيدات: المظاهر الدموية

**المؤلفة:** أمال حساين

**الكلمات المفتاحية:** متلازمة كثرة الوحيدات, المسحة الدموية, خلايا لمفاوية ذات محتوى قاعدي مرتفع, كثرة الوحيدات العدائية.

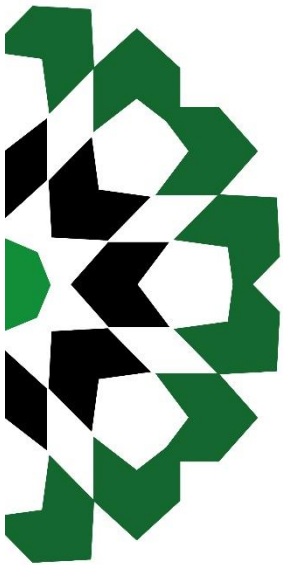
متلازمة كثرة الوحيدات هو كيان خلوي يعتمد تشخيصه بالأساس على تعداد كامل لعناصر الدم الى جانب المسحة الدموية التي تكشف وجود زيادة مفرطة في الخلايا اللمفاوية مع أكثر من 50 بالمائة من الخلايا أحادية النواه -الخلية اللمفاوية والخلية الوحيدة - كذلك تواجد خلايا لمفاوية في الدم ذات محتوى قاعدي مرتفع والمتمثلة في الخلايا اللمفاوية السامة شديدة النشاط.

الأسباب الرئيسية لهذه المتلازمة متمثلة في : كثرة الوحيدات العدائية, عدوى الفيروس المضخم للخلايا, داء المقوسات, العدوى الأولية لفيروس نقص المناعة؛ مع الأخذ بعين الاعتبار وجود أمراض أخرى كالحساسية لبعض الأدوية أو أمراض المناعة التي يمكنها ان تكون مسببة لهذه المتلازمة.

عملية التشخيص يجب أن تكون مستندة على المعلومات الأخوذة من استجواب المريض إضافة الى الفحص السريري والذي يساعد في التوجيه نحو الفحوصات الإضافية اللازمة للوصول لمسببات هذه المتلازمة وأهمها تحاليل الأمصال.

التشخيص التفريقي الرئيسي هو ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد وذلك راجع لشكل الخلايا اللمفاوية ولكن في هذه الحالة تكون جميع الخلايا بنفس الشكل؛ هذا التشخيص يطرح في حالة تزامنه مع نقص في الكريات الأخرى.

مآلات هذه المتلازمة في معظم الحالات -باستثناء نقص المناعة- تكون حميدة ولا تحتاج سوى لعلاج الأعراض المصاحبة؛ باستثناء وجود مضاعفات أو حالات مصاحبة لأمراض خاصة الذي قد يستوجب عناية خاصة كل على حدة بناء على المسببات.



# *BIBLIOGRAPHIE*

- [1]. [http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/334%20Orientation%20diagnostique%20devant %20 syndrome %20 mononucleo.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/334%20Orientation%20diagnostique%20devant%20syndrome%20mononucleo.pdf)
- [2]. M Buisson et P Chavanet. Mononucléose infectieuse. Rev Prat 2000 ;50 :1253KanoA, Shiohara T. Current understanding of CMV infection in immunocompetent individuals. J Dermatol Sci 2000;22:196-204
- [3]. ECN.PILLY 2018 - 5e édition : Maladies infectieuses et tropicales
- [4]. LABORATOIRE D HEMATO DU CHU D'ANGERS  
<http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/65-les-cellules-du-sang-et-de-la-moelle-osseuse/anomalies-morphologiques-des-leucocytes-sanguins/172-lymphocytes-stimules-et-syndromes-mononucleosiques>
- [5]. <http://www.cytologie-sanguine.com/html/lymphocytes2.php>
- [6]. Stemberger C., Neuenhahn M., Gebhardt F.E., Schiemann M., Buchholz V.R., and Busch D.H.: Stem cell-like plasticity of naive and distinct memory CD8+ T cell subsets. Semin Immunol 2009; 21: pp. 62-68

- [7]. d'Angeac A.D., Monier S., Pilling D., Travaglio-Encinoza A., Reme T., and Salmon M.: CD57<sup>+</sup> T lymphocytes are derived from CD57-precursors by differentiation occurring in late immune responses. *Eur J Immunol* 1994; 24: pp. 1503-1511
- [8]. Labalette M., Salez F., Pruvot F.R., Noel C., and Dessaint J.P.: Successive emergence of two CD8 subsets in primary CMV infection of allograft recipients. *Transpl Int* 1994; 7: pp. S611-S617
- [9]. Horiuchi T., Hirokawa M., Kawabata Y., et al: Identification of the T cell clones expanding within both CD8(+)CD28(+) and CD8(+)CD28(-) T cell subsets in recipients of allogeneic hematopoietic cell grafts and its implication in post-transplant skewing of T cell receptor repertoire. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: pp. 731-739
- [10]. Yamashita N., Nguyen L., Fahey J.L., and Clement L.T.: Phenotypic properties and cytotoxic functions of human CD8<sup>+</sup> cells expressing the CD57 antigen. *Nat Immun* 1993; 12: pp. 79-91
- [11]. Brenchley J.M., Karandikar N.J., Betts M.R., et al: Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8<sup>+</sup> T cells. *Blood* 2003; 101: pp. 2711-2720

- [12]. Ariotti, S., Beltman, J. B., Chodaczek, G., Hoekstra, M. E., van Beek, A. E., Gomez-Eerland, R.,... Schumacher, T. N. (2012). Tissue-resident memory CD8+ T cells continuously patrol skin epithelia to quickly recognize local antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , 109(48).
- [13]. Valin N., Bricaire F. Conduite à tenir devant un syndrome mononucléosique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-003-T-10, 2008
- [14]. GerberP, LucasS, NonoyamaM, PerlinE, GoldsteinLI. Oral excretion of Epstein-Barr virus by healthy subjects and patients with infectious mononucleosis. *Lancet* 1972;2: 988
- [15]. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/guide-garderie/chap7-mोनonucleose-infectieuse.pdf>
- [16]. Niederman J, Evans A. Viral infections of humans: Epidemiology and control. New York: Plenum Press; 1997.
- [17]. Epstein M, Achong B. Pathogenesis of infectious mononucleosis. *Lancet* 1977; 2: 1270.

- [18]. Haynes B. Emergence of suppressor cells of immunoglobulin synthesis during acute Epstein - Barr virus-induced infectious mononucleosis. *J Immunol* 1979;123:2095–101.
- [19]. R. PERELMAN. Conférences de pathologie médicale, interbat-faculté 5<sup>ème</sup> édition
- [20]. Vic. Dupont et J.-P. Lamelin, La mononucléose infectieuse. *Le concours Medical*, 6 Janvier 1962
- [21]. R. Sohier, Mononucléose infectieuse. EMC Maladies infectieuses
- [22]. G. Bonamour et M. Ravault. Les manifestations ophtalmologiques de la mononucléose infectieuse. *Gaz. Méd. de France*, 1<sup>er</sup> mars 1959
- [23]. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis* 2007;7:71.
- [24]. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006;43:1143-51
- [25]. Söderberg-Nauclér, C. and J.A. Nelson, Human cytomegalovirus latency and reactivation—a delicate balance between the virus and its host's immune system. *Intervirology*, 1999. 42(56): p. 314-321

- [26]. Bonnet F, Morlat P, Neau D, Viillard JF, Ragnaud JM, Dupon M, et al. Hematologic and immunologic manifestations of primary cytomegalovirus infections in non-immunocompromised hospitalized adults. *Rev Med Interne* 2000;21:586-94
- [27]. Chandler SH, Handsfield HH, McDougall JK. Isolation of multiple strains of cytomegalovirus from women attending a clinic for sexually transmitted disease. *J Infect Dis* 1987;155:655-60.
- [28]. Alain, S. and M. Mazon, *Traité de virologie médicale*. eds Estem. Chapitre, 2003. 12: p. 195-211
- [29]. M.-C.Mazon, et al., *Infection à cytomegalovirus* . EMC-Maladies infectieuses Elsevier Masson SAS, 2015. 12(4): p. 1-16
- [30]. Meyohas, M., *Manifestation cliniques de l'infection à CMV chez l'immunocompétent*.in. Nicolas JC, editor. *Cytomégalovirus*. Paris. Elsevier Collection MediBio, 2002: p. 91-104
- [31]. Salmon-Céron, D., *Manifestations cliniques de l'infection à cytomégalovirus au cours du SIDA*. *Cytomégalovirus*. Paris: Elsevier Collection MediBio, 2002: p. 121-9.
- [32]. Montoya JG, Liesenfeld O. *Toxoplasmosis* *Lancet* 363, 1965–1976. 2004; 807.

- [33]. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965-7
- [34]. Montoya JG: Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002, 185:73-82.
- [35]. Grigg, M. E.; Bonnefoy, S.; Hehl, A. B.; Suzuki, Y.; Boothroyd, J. C. Success and virulence in *Toxoplasma* as the result of sexual recombination between two distinct ancestries. *Science* 2001, 294: 161-5.
- [36]. Pomeroy C., Filice G.A., Hitt J.A., Jordan M.C. cytomegalovirus-induced reactivation of *Toxoplasma gondii* pneumonia in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function. *J Infect Dis.*, 1992; 166:677-81
- [37]. Speirs G.E., Hakim M., Calne R.Y., Wreghitt T.G. Relative risk of donor acquired *Toxoplasma gondii* in heart, liver and kidney transplant recipients. *Clin transpl.*, 1988 ;2:257-260
- [38]. Mele A., Paterson P.J., Prentice H.G., Leoni P., Kibbler C.C. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant.*, 2002; 29:691-

- [39]. Luft B.J., Hafner R., Korzun A.H., Leport C., Antoniskis D., Bosler E.M., Bourland D.D., Uttamchandani R., Fuhrer J., Jacobson J., Morlat P., Vilde J.L., Remington J.S. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.*, 1993; 329:995-1000
- [40]. Holland G.N., Engstrom R.E., Glasgow B.J. Ocular Toxoplasmosis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol.*, 1988; 106:653-67
- [41]. Kuo I, Rao N.A. Ocular disease in AIDS. *Springer Semin Immunopathol.*,1999; 21:161-77
- [42]. De Clercq E, Li G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jul;29(3):695–747
- [43]. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN. Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. Paris: Alinéa Plus; 2015
- [44]. Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 24 sept 1982;31(37):507-8, 513-4.

- [45]. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2015
- [46]. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. [cited 2017 Jun 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
- [47]. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374294/>
- [48]. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. Am J Med 2007; 120: 911.e1-911.e8.
- [49]. Sohier R. Mononucléose infectieuse et syndromes mononucléosiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-070-K70, 1991 : 7p.
- [50]. Vignes S, Godmer P, Andrieu V, Vachon F. Mononucleosis syndrome in dengue. Presse Med 1996;25:819-20.

- [51]. Marrakchi C, Kanoun F, Kilani B, Tiouiri H, GoubontiniA, Zouiten F, et al. Allopurinol induced DRESS syndrome. Rev Med Interne 2004; 25:252-4.
- [52]. Université Médicale Virtuelle Francophon ,Item 334 : Orientation diagnostique devant un syndrome mononucléosique
- [53]. Cytologie sanguine et medullaire 2001 <https://facmed.univ-rennes1.fr/resped/hemato/cc/CD/cd/fr/dossiers/lhyperf/lhyperf.htm>
- [54]. Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, Koh G, Rivara FP, Mulder C. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: virological and immunopathological studies. Blood 1985;65:1097-104.
- [55]. Whitelaw F, Brook MG, Kennedy N, Weir WR. Haemolytic anaemia complicating Epstein-Barr virus infection. Br J Clin Pract 1995;49: 212-3.
- [56]. Marshall-Andon T, Heinz P. How to use the Monospot and other heterophile antibody tests. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2017;102:188-93
- [57]. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. BMJ 2015;350:h1825

- [58]. Bauer CC, Aberle SW, Popow-Kraupp T, Kapitan M, Hofmann H, Puchhammer-Stöckle E. Serum Epstein-Barr virus DNA load in primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol* 2005;75:54-8.
- [59]. Bonnet F, Morlat P, Neau D, Viallard JF, Ragnaud JM, Dupon M, et al. Hematologic and immunologic manifestations of primary cytomegalovirus infections in non-immunocompromised hospitalized adults. *Rev Med Interne* 2000;21:586-94.
- [60]. Boeckh M, Huang M, Ferrenberg J, Stevens-Ayers T, Stensland L, Nichols WG, et al. Optimization of quantitative detection of cytomegalovirus DNA in plasma by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:1142-8.
- [61]. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis* 1997;175 :944-6.
- [62]. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2003;37 :1603-6. [26] Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:154-9.
- [63]. <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campusparasitologie/cycle2/poly/0200fra.asp>.

- [64]. Primo-infection par le VIH. In: Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: Médecine-Sciences. Flammarion; 2006. p. 149-55.
- [65]. Anonyme. Concept suisse de test VIH : récapitulatif actualisé. Bulletin OFSP 2013;6:6-14
- [66]. Dr Claire Kulescki Sauvage – Hématologue Avec la participation du Dr JP Gervaisot - FMC de Tournan - <http://www.stethonet.org/fmc/hemato/hemato4.htm>
- [67]. M Buisson et P Chavanet. Mononucléose infectieuse. Rev Prat 2000 ;50 :1253
- [68]. Kano A, Shiohara T. Current understanding of CMV infection in immunocompetent individuals. J Dermatol Sci 2000;22:196-204
- [69]. Christian Terland ; Dominique Bordessoule; 120 diagnostics à ne pas manquer 2eme edition , Syndrome mononucléosique p :377
- [70]. Balfour Jr. HH, Holman CJ, Hokanson KM, Lelonek MM, Giesbrecht JE, White DR, et al. A prospective clinical study of Epstein Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. J Infect Dis 2005;192:1505-12.

- [71]. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 1999;31:543-7.
- [72]. Gershburg E, Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:277-81.
- [73]. Petosa C, Morand P, Baudin F, Moulin M, Artero JB, Muller CW. Structural basis of lytic cycle activation by the Epstein-Barr virus ZEBRAprotein. *Mol Cell* 2006;21:565-72.
- [74]. Tarbouriech N, Buisson M, Geoui T, Cusack S, Burmeister WP. Structural genomics of the Epstein-Barr virus. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2006;62:1276-85.
- [75]. Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, Moutschen M, LéonardP, MoreelsA, et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis* 2007;196:1749-53.
- [76]. M.-C. Mazon, et al., *Infection à cytomegalovirus*. EMC-Maladies infectieuses Elsevier Masson SAS, 2015. 12(4): p. 1-16.
- [77]. Griffiths, P. and S. Lumley, *Cytomegalovirus*. *Current opinion in infectious diseases*, 2014. 27(6): p. 554-559.

- [78]. Lumbreras, C., et al., Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014. 20(s7): p. 19-26.
- [79]. Frange, P. and M. Leruez-Ville, Traitements antiviraux de l'infection sévère à cytomégalo­virus—état des lieux et perspectives. *Réanimation*, 2016. 25(1): p. 123-131.
- [80]. Lurain, N.S. and S. Chou, Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clinical microbiology reviews*, 2010. 23(4): p. 689-712.
- [81]. Dubey J P, Lindsay D S, Speer C A. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoïtes, bradyzoïtes, and sporozoïtes and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Reviews*. 1998; 11, 267-299.
- [82]. Dubey J P. Bradyzoites- induced murine toxoplasmosis, stage conversion, pathogenesis and tissue cyst formation in mice fed bradyzoites of different strains of *Toxoplasma gondii*. *J. Eukaryot. Microbiol.* 1997; 44.
- [83]. Dubey J P. Advances in the life cycle of *toxoplasma gondii* .*Int J Parasitol.* 1998; 28: 1019-24.

- [84]. Ferguson D J P, Birch-Anderson A, Siim J C, Hutchinson W M. Observations on the ultrastructure of the sporocyst and the initial of sporozoïte formation in *Toxoplasma gondii*. *Acta Pathol Microbiol.* 1978; 86, 165-167.
- [85]. Hunter, C A, and Sibley L D. Modulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii* virulence effectors. *Nat. Microbiol.* 2012 ; 10, 766-778.
- [86]. Baril L, Ancelle T, Goulet V, Tirard V, Carme B. Facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 1995. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.* 1996; 16: 73-75.
- [87]. Elsheikha H M. Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action. *Public Health.* 2008; 122: 335-353.
- [88]. Dubey J.P. Kotula A.W., Sharar A., Andrews C.D., Lindsay D.S. Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. *J. Parasitol.*, 1990; 76: 201-204.
- [89]. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8: 634-640.
- [90]. Giordano L.F., Lasmar E.P. Toxoplasmosis transmitted via kidney allograft: case report and review. *Transplant Proc.* 2002; 34: 498-9.

- [91]. Girard P, Katlama C, Pialoux G. VIH 7 ème éd. Paris : doin ;2007.
- [92]. Chaix F., Goujard C. Actualités sur les traitements de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine La Revue de médecine interne 2009 ; 30:543–554
- [93]. Kline RL., McNairn D., Holodniy M., Mole L., Margolis D., Blattner W., et al. Evaluation of Chiron HIV-1/HIV-2 recombinant immuno-blot assay. J Clin Microbiol 1996;34:2650-3.
- [94]. Morlat P. Prise en charge médicales des personnes vivant avec le VIH. Recommandation des experts, rapport 2013 : [www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf)
- [95]. Lignes directrices consolidées sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour la prévention et le traitement de l'infection à VIH : Recommandations pour une démarche de santé publique, OMS (2013) : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
- [96]. lignes directrices unifiées sur l'utilisation des ARV pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH : Résumé des principales caractéristiques et recommandations, OMS (2013) : <http://www.who.int/hiv>

- [97]. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2015.
- [98]. Stahl JP. Infections aiguës graves à EBV. Réanimation 2005;14:245-7
- [99]. Middeldorp JM, Brink AA, Van den Brule AJ, Meijer CJ. Pathogenic roles for Epstein-Barr virus (EBV) gene products in EBV-associated proliferative disorders. Crit Rev Oncol Hematol 2003;45:1-36.
- [100]. Grierson H, Purtilo DT. Epstein-Barr virus infections in males with the X-linked lymphoproliferative syndrome. Ann Intern Med 1987;106: 538-45
- [101]. Cohen JL. Epstein Barr virus infection. N Engl J Med 2000;343: 481-92.
- [102]. Okano M. Overview and problematic standpoints of severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. Crit Rev Oncol Hematol 2002;44:273-82.

- [103]. White PD, Thomas JM, Kangro HO, Bruce-Jones WD, Amess J, Crawford DH, et al. Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* 2001;358:1946-54.
- [104]. Bricaire F. Epstein-Barr virus. *Ann Med Interne (Paris)* 1997;148:372-5.
- [105]. Lau R, Middeldorp J, Farrell PJ. Epstein-Barr virus gene expression in oral hairy leukoplakia. *Virology* 1993;195:463-74.
- [106]. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:1603-6
- [107]. Bonnet F, Neau D, Viallard JF, Morlat P, Ragnaud JM, Dupon M, et al. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152:227-35.
- [108]. Hoen B. Primo-infection par le VIH. In: *VIH. Paris : Doin; 2004. p. 67-9.*
- [109]. Katlama C, Ghosn J. *VIH et sida: prise en charge et suivi du patient.* Issy-lesMoulineaux: Elsevier-Masson; 2008

- [110]. M.-C.Mazeron, et al., Infection à cytomegalovirus . EMC-Maladies infectieusesElsevier Masson SAS, 2015. 12(4): p. 1-16.
- [111]. 110 Griffiths, P. and S. Lumley, Cytomegalovirus. Current opinion in infectious diseases, 2014. 27(6): p. 554-559.
- [112]. Lumbreras, C., et al., Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. Clinical Microbiology and Infection, 2014. 20 (s7): p. 19-26.
- [113]. Frange, P. and M. Leruez-Ville, Traitements antiviraux de l'infection sévère à cytomégalovirus—état des lieux et perspectives. Réanimation, 2016. 25(1): p. 123-131.
- [114]. Lurain, N.S. and S. Chou, Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. Clinical microbiology reviews, 2010. 23(4): p. 689-712.
- [115]. Schoondermark-Van de Ven E, Melchers W, Camps W, et al. Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital Toxoplasma gondii infection in rhesus monkeys Antimicrob Agents Chemother1994; 38 : 1930-6.
- [116]. Derouin F. Anti-toxoplasmosis drugs. Curr Opin Investig Drugs. 2001; 2:1368-74.

- [117]. Chamberland S, Kirst HA, Current WL. Comparative activity of macrolides against *Toxoplasma gondii* demonstrating utility of an in vitro microassay. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 903-9.
- [118]. Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs.* 1990; 40:176-202.
- [119]. Forestier F, Daffos F, Galactéros F, et al. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res.*1986; 20:342-6.
- [120]. Derouin F, Piketty C, Chastang C, Anti-*Toxoplasma* effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents hemother.* 1991; 35:252-5.
- [121]. Dubeau E, Chomienne F, Seguin S. Convulsions associées à un surdosage en pyriméthamine. *Arch Pediatr* 1996; 3:286—7.
- [122]. Romand S, Pudney M, Derouin F. In Vitro and In Vivo Activities of the Hydroxynaphthoquinone Atovaquone Alone or Combined with Pyrimethamine, Sulfadiazine, Clarithromycin, or Minocycline against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* 1993; 37: 2371-2378.
- [123]. Soldati. The apicoplast as a potential therapeutic target in and other apicomplexan parasites.*Parasitol Today.* 1999; 15: 5-7.

- [124]. Nizard J. Toxoplasmose et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008; 37:4–9.
- [125]. Girard P, Katlama C, Pialoux G. *VIH 7ème éd.* Paris : doin ;2007.
- [126]. Chaix F., Goujard C. Actualités sur les traitements de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine *La Revue de médecine interne* 2009 ; 30:543–554
- [127]. Kline RL., McNairn D., Holodniy M., Mole L., Margolis D., Blattner W., et al. Evaluation of Chiron HIV-1/HIV-2 recombinant immuno-blot assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:2650-3.
- [128]. Morlat P. Prise en charge médicales des personnes vivant avec le VIH. Recommandation des experts, rapport 2013 : [www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf)
- [129]. Lignes directrices consolidées sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour la prévention et le traitement de l'infection à VIH : Recommandations pour une démarche de santé publique, OMS (2013) : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>
- [130]. lignes directrices unifiées sur l'utilisation des ARV pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH : Résumé des principales caractéristiques et recommandations, OMS (2013) : <http://www.who.int/hiv>

- [131]. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2015.
- [132]. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/120-syndromes-mononucleosiques>
- [133]. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:263-8.
- [134]. Penman HG. Fatal infectious mononucleosis: a critical review. *J ClinPathol* 1970;23:765-71.
- [135]. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol* 2006;16:251-61.
- [136]. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol* 2004;42:3381-7.
- [137]. <http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/CYTOMEGALOVIRUS.pdf>
- [138]. Campbell PT, Li JS, Wall TC, et al. Cytomegalovirus pericarditis : A case series and review of the literature. *Am J Med Sci* 1995;309:229-34

- [139]. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:100-14
- [140]. van Boxtel LA, van der Lelij A, van der Meer J, Los LI. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 2007;114: 1358-62
- [141]. Chee SP, Bacsal K, Jap A, et al. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008;45:834-40.
- [142]. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/toxoplasmose/site/html/11.html#:~:text=11%20%2D%20Toxoplasmose%20de%20l'immunod%C3%A9prim%C3%A9,r%C3%A9alit%C3%A9%20est%20souvent%20moins%20tranch%C3%A9e>.
- [143]. Katlama C, Ghosn J. VIH et sida: prise en charge et suivi du patient. Issy-les- Moulineaux: Elsevier-Masson; 2008.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

## بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - وأنا أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريض هدي الأول.
  - وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
  - والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



رقم الأطروحة: 76

سنة: 2021

## متلازمة كثرة الوحيدات: المظاهر الدموية أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2021/ /

من طرف:

الآنسة أمال حساين  
المزداة في 26 ماي 1995 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة كثرة الوحيدات، المسحة الدموية، خلايا لمفاوية ذات محتوى قاعدي مرتفع، كثرة الوحيدات العدائية.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

مشرف

عضو

عضو

السيدة سعاد بنكيران  
أستاذة في علم الدم البيولوجي  
السيد عز العرب مسرار  
أستاذ في علم الدم البيولوجي  
السيد عبد الله الدامي  
أستاذ في علم الكيمياء الحيوية  
السيد أناس الجعيدي  
أستاذ في علم الدم البيولوجي